

CAPITULO I.

MARCO TEORICO.

1.1. Generalidades de la Papaya (*Carica papaya* L.).

1.1.1. Origen de la Papaya.

La primera mención que se tiene de la papaya es en la *Historia Natural y General de las Indias* de Oviedo (1478 ñ 1557), quien informó a los Reyes de España, haber visto plantas de papaya creciendo en dicha región.

Otros historiadores mencionan que la papaya es originaria de América Tropical, del Sur de México hasta Costa Rica; en la actualidad se cultiva con éxito en diferentes regiones tropicales del mundo (Internet 1).

Es conocida con diferentes nombres como: fruta bomba, lechosa, papaw, papayo, papaya de pájaro y dugué, entre los más populares. Su distribución en el resto del mundo tropical se logra durante el siglo XVI (16).

Etimológicamente la palabra *Carica* proviene del griego *karika*, nombre de una higuera, puesto por Linneo, por la semejanza de sus hojas con esta planta (22).

1.1.2. Descripción de la Planta.

La papaya posee un tallo sencillo o algunas veces ramificado, de 2 a 10 metros de altura, con el tronco recto, cilíndrico, suave, esponjoso - fibroso suelto, de color gris o café grisáceo, de 10 a 30 centímetros de diámetro (3).

Los arbustos de papaya tienen tres clases de flores: unos con flores femeninas (Ver Anexo 1), otros con flores hermafroditas (Ver Anexo 2), y otros con flores masculinas (Ver Anexo 3), (16).

La fruta tiene una forma ovalada - redonda, ligeramente filiforme o elongada. Su piel es lisa, cerácea, fina y varía de color entre amarillo pálido y naranja ñ rojo según el nivel de maduración. En el centro de la fruta se acumulan docenas de semillas redondas negras, de aproximadamente 5 milímetros de largo, cubiertas de un material transparente y gelatinoso, pegadas a la pulpa por un tejido blanco y fibroso (Ver Anexo 4), (27).

1.1.3. Clasificación de la Papaya.

La clasificación taxonómica de la papaya es la siguiente:

División:	Anthophyta
Clase:	Dicotiledónea
Subclase:	Cloripetala
Orden:	Parientales
Familia:	Caricaceae
Genero:	Carica
Especie:	Varias (Ver Anexo 5).

Fuente: Ana Karina Robles, 2 001.

1.1.4. Usos de la Papaya.

Como fruta verde se utiliza en dulces en almíbar, en ensaladas y confituras. Como fruta madura se emplea en jaleas, helados, siropes y ensaladas.

Además del fruto, también se utiliza el látex, las hojas, el tallo, raíces y semillas, que tienen múltiples aplicaciones en la industria, la cosmetología e incluso en la medicina.

En la industria se emplea el látex en la elaboración enlatados, conservas y ablandadores de carnes (26).

También para separar la plata de las películas fotográficas, desengomar sedas y lanas.

Las hojas se cocinan para su utilización en ensaladas de manera similar a la espinaca; estas hojas frescas molidas, con agua son usadas contra el dolor de estómago y disentería. El extracto alcohólico de las hojas es sedante y relajante muscular.

En el campo, las personas que no tienen refrigeradoras, conservan la carne por algunos días, envolviéndola cada día en hojas de papaya, por su poder bactericida (16).

Las raíces hervidas se pueden consumir en forma similar a la yuca y otras raíces (16).

Estas raíces machacadas y maceradas con agua, muchos la usan contra el dolor de barriga, gonorrea, o también combinada con raíz de banano (2).

En Cosmetología e higiene, las semillas contienen de 20 a 30 % de aceite no secante, que tiene aplicaciones en la industria jabonera y farmacéutica (10).

En la India se han realizado experimentos de extracción de aceite de las semillas de papaya secas, y se afirma que este aceite podría ser utilizado en varias industrias además de las alimenticias (Artículo 4).

En la medicina se usa las diferentes partes de la planta (fruto, látex, semilla, raíz), como analgésico, antibiótico, amebicida, antibacterial, cardiotónico, colagogo, digestivo, emenagogo, febrífugo, hipotensivo, laxativo, pectoral, estomáquico y vermífugo (Artículo 4). Es agente antitóxico para las toxinas difteria y tetánica (Artículo 1).

Otra de las ventajas es que la papaya, ingerida en ayunas, es buena para el asma y la ictericia. El homeópata David Constante Paredes, manifiesta también que es un depurativo de la sangre (Artículo 2). .

1.1.5. Componentes Principales de la Papaya.

El fruto de la papaya esta constituido principalmente por: Agua en un 86.8 % y Carbohidratos en un 12.18 %. Es una buena fuente de vitamina A (Retinol); mientras que su contenido de minerales tales como Calcio, Hierro y Fósforo es pobre (Ver Anexo 6), (Internet 1).

Nutricionalmente la papaya contiene en 100 gramos de pulpa, un total de 24 Calorías aprovechadas por el cuerpo humano (7)

Los carbohidratos existentes en la papaya, son azucares con poco o nada de almidón presente. La cantidad de sólidos solubles del puré de papaya, varía de 11.5 a 13.5 grados Brix (Internet 1).

El fruto es notable por su bajo contenido de ácidos, y la porción comestible tiene un valor de pH entre 4,5 y 6,0. Entre los ácidos que pueden encontrarse en la papaya destacan: el Acido Málico, Acido Cítrico, Galacturónico y A-Cetoglutarico (3).

El color de la pulpa de la papaya se debe a la presencia de caratenoides. Entre los terpenoides carotenoides característicos de la papaya se encuentran la violaxantina y caricaxantina.

Los principales ácidos que contiene el fruto de la papaya son: el Ácido Ascórbico (vitamina C), y el Ácido Cítrico.

La enzima principal es la Papaína que se encuentra en el látex, las semillas y en menor cantidad en la pulpa (19).

Papaína.- La papaína es una enzima que tiene la propiedad de digerir las proteínas, pudiendo llegar a licuar hasta mil veces su peso de sustancia albuminoides, y actúa al revés de la pepsina en medios neutros o alcalinos; de aquí su empleo en farmacia como digestivo (13).

La Papaína es utilizada en terapia digestiva para compensar la falta de secreciones gastroduodenales y pancreáticas.

En uso externo, es un anti-inflamatorio poderoso, que permite el fraccionamiento de las fibras de colágeno de las celulitis localizadas. Esta acción anti-inflamatoria permite el tratamiento de edemas localizados como las amigdalitis y faringitis (19).

La acción antihelmíntica de las semillas de la papaya, es por su contenido en papaína, ya que esta disuelve las proteínas, y por lo tanto también la queratina o quitina que cubre el cuerpo de los helmintos intestinales, protegiéndolos contra la acción de los jugos digestivos del intestino. La papaya madura no contiene Papaína, excepto en las semillas.

Las semillas frescas contienen también un compuesto llamado Carpasemina, que tiene acción destructiva sobre las amebas, lo que explica su clara acción terapéutica sobre algunos casos de diarreas crónicas (17).

Sus propiedades van mas allá, puesto que resulta muy efectiva en casos de insuficiencia cardiaca y crisis de taquicardia. Eso sí, bajo prescripción médica y durante un periodo de tiempo no superior a 5 días (Internet 8).

Además tiene propiedades analgésicas, y en Estados Unidos su uso médico ha sido aprobado para calmar el dolor con inyecciones en la espina dorsal (Artículo 2).

La Papaína posee ventajas frente a otras enzimas naturales en los siguientes aspectos:

- Calidad y actividad enzimática.
- Estabilidad en condiciones desfavorables de temperatura, humedad y presión atmosférica.
- Se encuentra en alta concentración en el látex que se extrae de la papaya.
- Posee un alto valor comercial por la diversidad de usos que presenta.

Sin embargo, la Papaína puede ser tóxica; algunas personas tienen sensibilidad a ésta enzima, sus efectos se presentan en forma de alergias; inclusive por el consumo de carnes suavizadas con papaína.

En general, la carne suavizada con esta enzima debe ser cocinada antes de consumirla. El polen de las flores de papaya, ha inducido reacciones respiratorias severas en personas sensibles, que causan futura aversión a la fruta y partes de la planta.

En el mercado y tiendas naturistas se encuentra en diferentes formas farmacéuticas, que contienen Papaína bruta o purificada, generalmente en grageas (21).

1.2. Generalidades de las Formas Farmacéuticas.

1.2.1. Concepto de Formas Farmacéuticas.

Se denominan preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados a los

productos elaborados, a partir de las drogas para poder ser administradas al organismo.

Estos preparados pueden tener una o varias drogas, y son elaboradas por el farmacéutico o la industria farmacéutica (9).

1.2.2. Origen de las Formas Farmacéuticas.

El uso de plantas medicinales se remonta a pueblos como los Sumerios, los Babilonios, los Fenicios, al igual que los de América Prehispánica. En China se practica la fitoterapia hace más de diez mil años. Sin embargo, fueron los griegos y los romanos los primeros en sistematizar en Occidente, a través de sus escritos, el estudio de las plantas medicinales (8).

A medida que fue avanzando el tiempo, y se presentaban enfermedades que al parecer no tenían cura, se fueron descubriendo y desarrollando medicamentos que ayudaban de una u otra manera, a sanar las enfermedades que se presentaban.

Entre 1 940 y 1 970, se produjo la mayor eclosión para el mercado del medicamento de la historia reciente, y en los primeros cuarenta años del siglo veinte, se desarrollaron tratamientos para la malaria, la tuberculosis y los primeros antibióticos.

Posteriormente, en la década de los cincuenta, vieron la luz los anticonceptivos orales, los fármacos para el tratamiento de enfermedades mentales, cardiovasculares, infecciosas y el cáncer.

Sin embargo, y pese a los avances disponibles en los años setenta, mas de la mitad de la población mundial, no tenía todavía acceso a muchos de los fármacos considerados imprescindibles; para ellos, la historia de la medicina se había detenido en el siglo diecinueve.

A comienzos del siglo veinte, el único fármaco disponible de forma generalizada entre la población, era el Acido Acetil Salicílico. Desde entonces hasta nuestros días, la historia del medicamento ha avanzado a pasos agigantados, y en la década de los setenta, ya existían tratamientos para todas las enfermedades imaginables (Artículo 5).

1.2.3. Tipos de Formas Farmacéuticas.

Las formas farmacéuticas existen:

- ⌚ En estado sólido: como polvos, granulados, cápsulas, tabletas o comprimidos, supositorios y óvulos.

Polvos: Compuestos por una o varias sustancias, finamente molidas para aplicación externa o interna.

Granulados: Mezcla de polvos medicamentosos con azúcar, repartida en pequeños granos (15).

Cápsulas: Son formas farmacéuticas sólidas, en las que la droga está encerrada en un recipiente o cubierta soluble, duro o blando, de una forma adecuada de gelatina.

Tabletas o comprimidos: Son formas farmacéuticas sólidas, que contienen drogas, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado.

Supositorios: Es un preparado sólido de forma cónica o de bala; se ablandan o disuelven a la temperatura del cuerpo.

Óvulos: Son supositorios vaginales (9).

- ⌚ En estado semisólido: como ungüentos, cremas, pomadas y geles.

Ungüentos: Son preparaciones semisólidas para ser aplicadas externamente en el cuerpo. Terapéuticamente funcionan como protectores y emolientes para la piel.

Cremas: Son emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite.

Pomadas: Son preparados de uso externo de consistencia blanda, untuosa y adherente a la piel y mucosas.

Geles: Son formas farmacéuticas de consistencia semisólidas, generalmente no tienen aceites grasos, destinados a aplicarse sobre las membranas mucosas, no tienen poder de penetración, por eso se utilizan para ejercer acción tópica (15).

Ⓐ En estado líquido: como soluciones, suspensiones, jarabes, inyecciones y aerosoles.

Soluciones: Son sustancias químicas disueltas en agua, para uso externo o interno.

Suspensiones: Es un preparado líquido, de aspecto turbio o lechoso, constituido por la dispersión de un sólido en un vehículo acuoso.

Jarabes: Son preparados concentrados en azúcar, si contiene droga se llama jarabe medicamentoso.

Inyecciones: Es un preparado líquido, solución, suspensión o raramente emulsión, constituido por drogas en vehículo acuoso o aceitoso.

Aerosoles: Son dispersiones finas de un líquido o sólido, de un gas en forma de niebla (15).

1.3. Generalidades sobre el Estreñimiento o Constipación.

1.3.1. Concepto de Estreñimiento.

El estreñimiento es un trastorno que afecta a la mayoría de las personas en algún momento de la vida. Consiste en la eliminación de heces mediante deposiciones escasas, difíciles de expulsar o demasiado infrecuentes (24). En las personas que padecen este trastorno, la evacuación del intestino se produce menos de tres veces por semana, y quienes lo padecen, sufren constantemente de cólicos (Artículo 3).

1.3.2. Causas del Estreñimiento.

Entre los principales factores causantes de estreñimiento se encuentran:

- **Estilo de vida:** El estilo de vida moderno, que mantiene a la población ocupada, y la falta de tiempo para responder al inconfundible estímulo evacuatorio, pueden generar estreñimiento.
- **Dieta pobre en fibras:** La escasa ingesta de vegetales, frutas y granos enteros que son la fuente principal de fibra en la dieta, y la alimentación excesivamente grasosa (quesos, huevos y carne), se encuentran entre las causantes más comunes de estreñimiento.
- **Escasa ingesta de líquido:** El agua y los jugos humectan el colon, aumentando las deposiciones y generando de esta forma, un movimiento más suave del intestino.
- **Falta de ejercicio:** La falta de ejercicio es también uno de los factores que pueden generar estreñimiento.
- **Factores psicológicos:** Muchas personas, especialmente las mujeres, padecen estreñimiento que se originan por algunos factores psicológicos. Cuando no se dispone de un lugar agradable y limpio, como el baño de la casa, ni se dispone de la comodidad y la tranquilidad necesaria para que se presente el reflejo evacuatorio, suele ser la causa mas frecuente de estreñimiento.
- **Medicamentos:** Algunos medicamentos de uso frecuente pueden producir estreñimiento como son analgésicos, tranquilizantes, antiácidos que contienen Aluminio, antihistamínicos, antidepresivos, analgésicos-anti-inflamatorios no esteroides, y los bloqueadores de los canales de calcio entre otros (11).

1.3.3. Síntomas del Estreñimiento.

El estreñimiento produce:

- Heces duras
- Dolor en la evacuación
- Heces escasas
- Dolor en la espalda
- Fatiga y cansancio
- Dolores de cabeza
- Sensación de hinchazón abdominal (4).

1.3.4. Tratamientos existentes contra el Estreñimiento.

Existen varios tratamientos preventivos que sirven para evitar el estreñimiento, entre los cuales se puede mencionar:

- En primer lugar se debe modificar o adaptar la dieta.
 - Beber mas líquidos, se recomienda de 2 litros mínimo al día.
 - Tomar mas alimentos ricos en fibra como frutas, verduras, frutos secos, pan integral y otros cereales completos.
 - También puede ayudar el jugo de ciruela a la hora de acostarse.
 - Comer abundante fruta, principalmente papaya, naranja, higo, ciruela, pasas, y frutas que contengan fibra.
 - Comer salvado de trigo, que puede encontrarse en los cereales y panes. Beber gran cantidad de líquido cuando coma el salvado.
 - Comer muchas verduras (brócoli, col, espinacas, coliflor, tomates, lechuga, entre otras...).
 - Limitar los alimentos que no tienen fibra o que endurecen las heces, como el azúcar, caramelos, los quesos curados, y el arroz.

- Además se recomienda hacer ejercicio físico regular, y ejercitar los músculos abdominales.
- Como medidas generales:
 - No se debe ignorar el reflejo de defecar, la retención de este reflejo suele causar su desaparición, y crear un estreñimiento crónico.
 - Para la evacuación se debe tener un hábito regular y dedicar un tiempo suficiente, las prisas o el cambio frecuente de lugares, suelen suprimir el reflejo de la evacuación (24).

La toma de laxantes debe de ser una medida temporal. Su uso debe quedar restringido a situaciones de estreñimiento agudo, y su utilización por largo tiempo, suele producir una falta de eficacia de los mismos, o una dependencia en el peor de los casos (4).

1.4. Conceptos Generales.

1.4.1. Secado.

El secado y almacenamiento de las plantas medicinales hasta el momento de su utilización, requieren una serie de técnicas aplicables, incluso a otro tipo de plantas, como las especias o las de uso industrial; pero es muy importante controlar estos factores en las plantas, ya que dado el fin que se les va a dar, precisan conservar las sustancias activas en máximo grado de efectividad.

El secado es el proceso de extraer la humedad que contiene la semilla, para evitar que esta se pudra, se enferme o se pierdan las sustancias activas, además de permitir su almacenamiento por un tiempo determinado, antes de su utilización (6).

Un proceso de secado involucra aporte de calor y transferencia de masa. El calor debe transferirse al material a secar, para suministrar el calor latente requerido para la vaporización de la humedad.

Podemos utilizar diversos métodos para el secado, sea que lo realicemos en forma natural o mecánica; de ésta última el mas utilizado es el secado por aire caliente forzado.

Si se cuenta con condiciones climáticas adecuadas, baja humedad relativa y temperaturas elevadas, el secado natural requiere poco gasto y es sencillo de realizar.

Se puede realizar colocando el material sobre el suelo, al sol y removiendo cada tanto con una horquilla, pero así, se obtendrá un producto de mala calidad, contaminado y de bajo valor comercial (Ver Anexo 7).

El secado artificial o mecánico determina mayores gastos, pero tiene ventajas, pues al controlarse las variables del tratamiento, en el lapso de unas horas, es posible obtener un producto homogéneo y de buena calidad comercial (Ver Anexo 7).

Hay diversos métodos de secado, que pueden clasificarse entre otras formas, de la siguiente manera:

- Dsecación por aire caliente.
- Dsecación por contacto directo con la superficie caliente.
- Dsecación por aporte de energía de una fuente radiante de microondas o dieléctrica.
- Liofilización.

De ellos, el mas utilizado es la aplicación de una corriente de aire caliente.

El contenido de humedad del sólido durante su dsecación, muestra por lo general tres fases:

Fase 1: Estabilización, en la cual las condiciones de la superficie del sólido, se equilibran con las del aire de secado. Generalmente es una proporción despreciable del tiempo total de secado (Ver Anexo 8).

Fase 2: Período de velocidad constante, durante el mismo la superficie del sólido se mantiene saturada de agua líquida, debido a que el movimiento del agua desde el interior del sólido hasta la superficie, ocurre a la misma velocidad que la de la evaporación en la superficie (Ver Anexo 8).

Durante esta etapa, la temperatura del aire puede ser un poco mayor que la temperatura crítica que puede alcanzar la muestra, dentro de ciertos límites.

Fase 3: Período de velocidad decreciente, la superficie del sólido comienza a desecarse porque el agua que aun se halla en su interior, encuentra dificultades para llegar a la superficie del sólido.

La temperatura del sólido comienza a elevarse, hasta aproximarse a la temperatura del aire de secado, cuando el producto se ha desecado totalmente (Ver Anexo 8).

La actividad enzimática máxima de la papaína, en términos de la temperatura está en los 65 °C, con rango que va desde los 60 °C a los 90 °C. La papaína es muy estable a elevadas temperaturas (Internet 6).

Es importante durante el tiempo de secado comprobar que éste sea homogéneo, y no afecte la estabilidad del principio activo (Internet 4).

1.4.1.1. Descripción del Equipo utilizado para el secado (Estufa o Secador de bandejas).

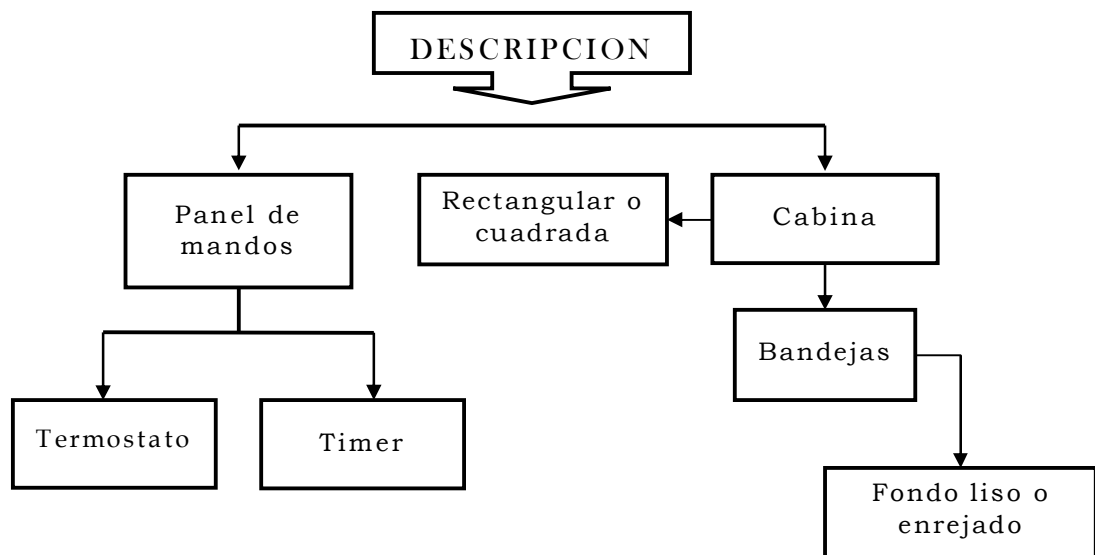
Son los mas antiguos y aún los mas utilizados. Consisten de una cabina en el que el material a secar se esparce en bandejas. Cada bandeja puede ser de forma cuadrada o rectangular, se recomienda esparcir el material

hasta una altura máxima de 1.5 cm. El secado puede durar varios días, dependiendo del tipo de material y su contenido de humedad.

Estos equipos tienen dos variaciones, una de secado directo, en el cual el aire caliente es forzado a circular por las bandejas. La otra de secado indirecto, donde se utiliza el aire caliente proveniente de una fuente de calor radiante dentro de la cámara de secado, y una fuente de vacío o un gas circulante, para que elimine la humedad del secador.

Las bandejas pueden ser de fondo liso o enrejado. En estas últimas, el material se debe colocar sobre un papel, tela o fibra sintética especial, donde la circulación del aire caliente, fluye sobre el material desde arriba hasta abajo. El material de soporte debe facilitar la limpieza y prevenir la contaminación del producto. En el secador la temperatura y el flujo deben ser muy uniformes (Ver Anexo 9).

ESTUFA O SECADOR DE BANDEJAS



1.4.2. Humedad.

La humedad se la determina para saber si la desecación ha sido eficaz, y si la droga se ha almacenado en condiciones óptimas (25).

Para este efecto existen varios métodos como son:

1. Métodos gravimétricos, que consiste en meter la droga en una estufa a 140 °C durante 1 hora, se mete en el desecador y se pesa, se vuelve a secar y se pesa, y así sucesivamente hasta que coincidan dos pesadas. El método gravimétrico no distingue si la pérdida es agua o esencia (9).
2. Métodos azeotrópica, que consiste en poner la droga en el matraz con agua y un disolvente (inmiscible en agua) y se calienta. Cuando hierve las esencias son arrastradas en corriente de vapor de agua. En el refrigerante condensan y caen al tubo graduado (25).
3. Métodos químicos, que consiste en usar reactivos que reaccionen con agua.

Un ejemplo ilustrativo en este sentido, es la determinación de humedad por el método de Karl Fisher.

El método se basa en una titulación con un reactivo especialmente formulado, llamado "Karl Fischer"; en el procedimiento de análisis, la muestra se acondiciona en un solvente apropiado, y el punto final se determina con un electrodo, que indica ausencia de agua.

Este método es cada vez mas común en los laboratorios, y de acuerdo con la muestra a analizar, existen dos tipos diferentes de metodología: la técnica coulométrica, y la técnica volumétrica (25).

En el primero, el Yodo se disuelve en el reactivo de Karl Fisher, y el contenido de agua es determinado, midiendo la cantidad de Yodo consumido, como resultado de la reacción con el agua.

En el segundo, el Yodo es producido por la electrolisis de un reactivo del Karl Fisher que contiene el Ion Yoduro (Internet 2).

De las técnicas para determinar contenido de humedad, la titulación Karl Fisher es la metodología mas exacta, pues cuenta entre otras, con las siguientes características:

- Es una técnica selectiva para agua (Las técnicas de pérdida de peso por secado, determinan el total de volátiles a la temperatura de secado, y consumen mucho tiempo).
- Fácilmente monitoreable y sencilla de realizar.

1.4.2.1. Descripción del Equipo para Determinación de Humedad (Karl Fisher Titrator).

El equipo Karl Fisher Titrator consta de las siguientes partes:

Pantalla líquida de registro, que proyecta el contenido de humedad de la muestra.

Tres frascos de vidrio, en uno se encuentra la solución titulante, en otro la solución disolvente, y en el último los líquidos que se descartan del vaso. De estos frascos, salen unas mangueras finas, que se conectan al vaso de titulación.

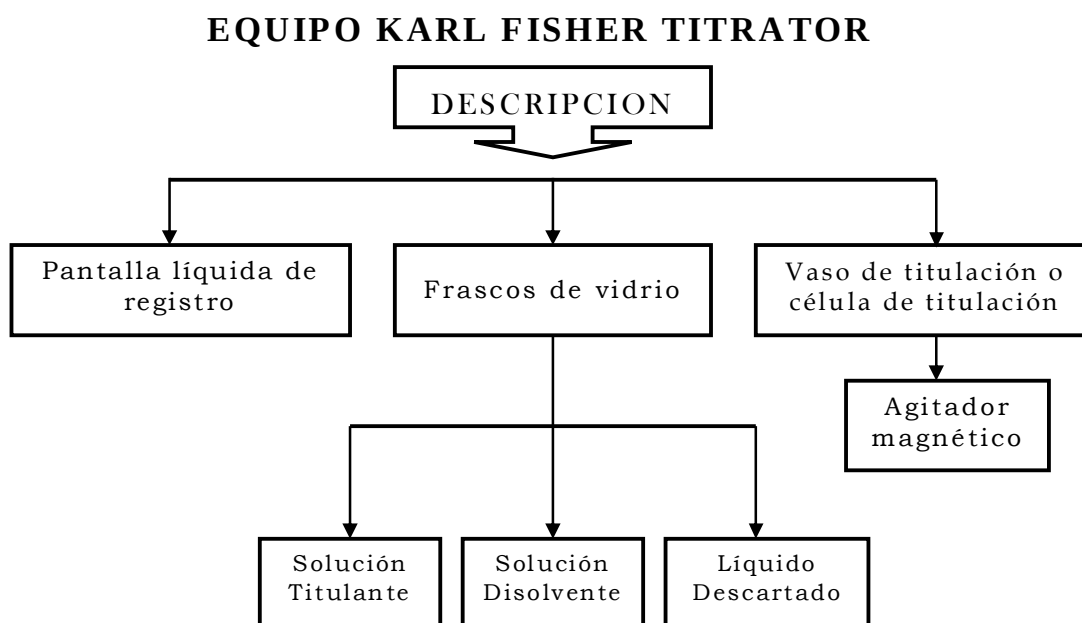
Un vaso de titulación o célula de titulación, que es donde se coloca el agente titulante y la muestra, provista de una tapa que evita la entrada de humedad. Dentro del vaso se encuentra un *agitador magnético*.

Una válvula automática, que succiona y dosifica la solución titulante, el disolvente y el líquido descartado (Ver Anexo 10).

Dado que en reactivo Karl Fisher es sumamente higroscópico, el aparato debe diseñarse de manera que no absorba humedad del ambiente. Para

proteger el reactivo de la humedad se emplean además desecantes, como por ejemplo., cloruro de Calcio anhidro o gel de Sílice (25).

A continuación, se esquematiza la descripción del Equipo Karl Fisher Titrator:



1.4.3. Granulometría: Tamizado.

Es un procedimiento que consiste en clasificar los gránulos en grupos, para facilitar su separación en una o mas categorías.

Generalmente esta clasificación se hace con base en el tamaño de partícula, utilizando tamices de acero inoxidable, latón o de bronce para tamaños grandes y de polipropileno, y teflón y nylon para tamaños pequeños (9).

Al aplicar movimiento en el tamiz, las partículas mas pequeñas pasan a través de él. A las partículas que son retenidas dentro del tamiz, se les llama tamizado grueso o residual, y a las que logran pasar a través de los poros, tamizado fino o de paso (28).

El objetivo del tamizado, es lograr obtener una distribución de tamaño de partículas mas estrecho, ya que esto influencia varios procesos, como los siguientes:

Ç La velocidad de disolución, ya que las partículas mas pequeñas disuelven mucho más rápido, debido a la gran área superficial que poseen. Esto se espera que suceda en el momento de la absorción del fármaco, mejorando el efecto farmacológico.

Ç Si los excipientes tienen tamaños de partícula similares, se facilitará su mezclado, además se evitarán problemas de segregación en los procesos, y ayudará a que se logre la uniformidad de dosis en la forma farmacéutica (Ver Anexo 8) (12).

1.4.4. pH.

El pH es una medida que se usa para indicar la acidez o alcalinidad de una sustancia. Oscila entre valores de 0 (mas ácido) y 14 (mas básico), 7 es neutro (Ver Anexo 12) (1).

La determinación del mismo se realiza empleando un medidor del pH, calibrado y capaz de reproducir valores de pH, con variaciones menores a 0.02 unidades de pH, empleando un electrodo indicador sensible a la actividad del Ion Hidrógeno, como el electrodo de vidrio, y un electrodo de referencia apropiado, como por ejemplo, calomel o plata-cloruro de plata (Ver Anexo 13).

Las mediciones se hacen a 25 ± 2 °C, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente (25).

La determinación del pH en los productos es importante, para saber si los que van a ser utilizados se pueden mezclar juntos. Por ejemplo, un producto catiónico con un pH ácido, nunca será mezclado con un producto iónico con un pH básico; si no, los dos productos se precipitarán y serán inútiles.

1.4.5. Principio Activo.

Se entiende por principio activo o sustancia medicinal, a la materia de cualquier origen, capaz de producir cambios en los procesos fisiológicos o bioquímicos de los seres vivos. Se trata por tanto, de las sustancias químicas o biológicas, a las que se les atribuye una actividad apropiada, para constituir un medicamento (14).

La identificación del principio activo y su valoración, se realiza empleando los métodos y las técnicas señaladas en la monografía, descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos, para cada producto (12).

1.4.5.1. Papaína.

La Papaína es una sustancia proteolítica purificada, derivada de la *Carica papaya* Linne (Familia Caricaceae).

Contiene no menos de 6.000 unidades por miligramos.

La Papaína tiene un alto poder digestivo, pudiendo reducir su actividad por la adición de la Lactosa, u otro diluyente conveniente.

pH: Entre 4.8 y 6.2, en una solución 1 en 10.

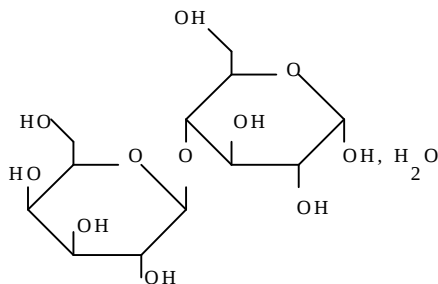
1.4.6. Excipientes.

En general, la sustancia medicinal o principio activo, necesita la ayuda de otras materias, para acceder al organismo y facilitar la acción terapéutica. Esas materias son los llamados excipientes, es decir, sustancias inertes que acompañan al principio activo para darle forma, cohesión, y para conseguir una bio-disponibilidad adecuada, esto es, para servir de vehículo al fármaco, facilitar su absorción, su sabor, su aspecto y su conservación (9).

Los excipientes se pueden clasificar de acuerdo a la función que cumplen:

- Diluyentes: Son sustancias que funcionan de relleno, sin actividad farmacológica. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez.
- Disgregantes: Se utilizan para acelerar la desintegración del Principio Activo en el agua, y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción (15).
- Lubricantes: Una de sus funciones principales, consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla a comprimir. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas (9).
- Deslizantes: Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales, con el objetivo de maximizar su efecto.

1.4.6.1. Lactosa Monohidrato.



- Fórmula Empírica: $C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$
- Definición: La Lactosa Monohidrato, es un Disacárido natural obtenido de la leche, que se forma por la unión de la Glucosa mas

la Galactosa. La Lactosa Monohidrato puede ser modificada en cuanto a sus características físicas, y puede contener proporciones que varían de Lactosa amorfo (25).

- Características: Es un polvo blanco o casi blanco, cristalino.
- pH: 4.0 a 6.5 (Solución 1 en 10).
- Solubilidad: 1 g en 5 mL de agua o 2.6 mL de agua hirviendo; muy poco soluble en Alcohol, insoluble en Cloroformo o Eter.
- Usos: Es un diluyente de uso común en medicina y farmacia (9).

1.4.6.2. Estearato de Magnesio.

- Sinónimos: Sal de Magnésica del Acido Octadecanoico.
- Definición: El Estearato de Magnesio, consiste principalmente de Estearato de Magnesio, $(C_{17}H_{35}CO_2)_2Mg$ (peso molecular 591.3), con proporciones variables de Palmitato de Magnesio, $(C_{15}H_{31}CO_2)_2Mg$ (peso molecular 535.3), y Oleato de Magnesio, $(C_{17}H_{33}CO_2)_2Mg$ (peso molecular 587.2).
Contiene no menos del 3.8 % y no más del 5 % de Magnesio, calculado referente a la sustancia secada (25).
- Características: Es un polvo fino, voluminoso y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel.

El Estearato de Magnesio es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y Sales de Hierro, se debe evitar la mezcla con materiales antioxidantes (9).

- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, Etanol Absoluto y Eter.
- Usos: Es el más común y efectivo de los lubricantes, utilizados en la formulación de productos farmacéuticos (9).

1.4.6.3. Silicio Dióxido Coloidal.

- Fórmula química: SiO_2
- Sinónimos: Aerosil 200, CAB-O-SIL[®] Sílice de humo, L-50, L-90, LM-130, Sílice Coloidal, Sílice Sintética, Dióxido Silícico Coloidal, Sílice Coloidal Anhidra, Acido Silícico Anhidro Ligero.
- Definición: Sílice sub-microscópico sublimado, preparado por hidrólisis en la fase vapor de un compuesto de silicios.
- Características: Polvo liviano, blanco, no granulado, de tamaño de partículas extremadamente finas.
- pH: 3.7 ñ 4.7
- Solubilidad: Insoluble en agua o ácido. Es disuelto en solución hirviendo de hidróxidos alcalinos.
- Usos: Es un adsorbente de humedad para comprimidos, deslizante, agente de suspensión, y espesante en preparaciones farmacéuticas (9).

1.4.7. Caracteres organolépticos.

Los exámenes organolépticos son importantes. La aparición de coloraciones o la presencia de manchas ó partículas extrañas, dan una buena información sobre la calidad del preparado.

Este análisis incluye pruebas con los órganos de los sentidos, es decir, verificación del color, olor, sabor y textura (28).

El color se utiliza como una forma de identificación, y facilita la aceptación por parte del paciente. Por lo tanto, no debe haber motas, grietas, partículas reflectoras, y polvo suelto sobre la superficie del producto.

Aparte del color, el olor es un factor importante, ya que cambios en él, indican contaminación microbiana, especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón, celulosa, lactosa gelatina, entre otros.

El sabor y textura se analizan especialmente en los estudios de pre-formulación, donde se necesita brindar soluciones a los fármacos con problemas de sabor (Internet 3).

1.4.8. Peso Promedio.

En este ensayo se pueden realizar dos determinaciones:

a). Determinación del peso medio bruto.- En esta determinación se obtiene el peso medio de la cápsula llena, es decir, el peso del granulado contenido en la cápsula, mas el peso de la cápsula vacía.

Este ensayo debe realizarse cada 30 minutos. El ensayo es satisfactorio cuando todas las cápsulas tienen su peso dentro del peso promedio, con una variante del $\pm 10 \%$ (28).

b). Determinación del peso medio neto.- Cuando no todas las cápsulas cumplen con el ensayo para peso medio bruto, se debe proceder a efectuar el ensayo para peso medio neto (12).

El ensayo es satisfactorio, cuando 18 de las cápsulas tienen su peso neto dentro del peso promedio neto, con una variante de $\pm 10 \%$, pudiendo estar las 2 restantes dentro del $\pm 25 \%$.

Si más de 2 cápsulas, pero menos de 6 cápsulas, se desvían del promedio entre 10 y 25 %, se debe realizar el ensayo con 40 nuevas muestras, obteniendo el peso neto de las 60 muestras (28).

1.4.9. Uniformidad de Dosis.

Se puede determinar por los métodos de Variación de Peso, o el de Uniformidad de Contenido.

Con el objetivo de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación de un lote, la Farmacopea incluye la prueba de uniformidad de dosis, tanto para comprimidos recubiertos y los no recubiertos, además de todas las cápsulas a ser administradas por vía oral (9).

Cuando la prueba de Uniformidad de Contenido no se requiere, la prueba de Variación de Peso se puede aplicar, en caso que el producto a analizar contenga 50 mg o mas del Principio Activo, incluyendo los productos en los cuales el Principio Activo constituye el 50 % o mas, de la masa total del preparado farmacéutico (25).

Para la determinación de uniformidad de contenido por Variación de Peso, se selecciona no menos de 30 unidades; de estas, se toman 10 unidades y en cada una de ellas se valora el Principio Activo, de acuerdo a lo descrito en la Farmacopea.

El ensayo es satisfactorio cuando no menos de 9 de las 10 cápsulas ensayadas, tienen el contenido del Principio Activo dentro del $\pm 15\%$ de la cantidad declarada en la etiqueta, y ninguna está fuera del $\pm 25\%$ (12).

1.4.10. Friabilidad.

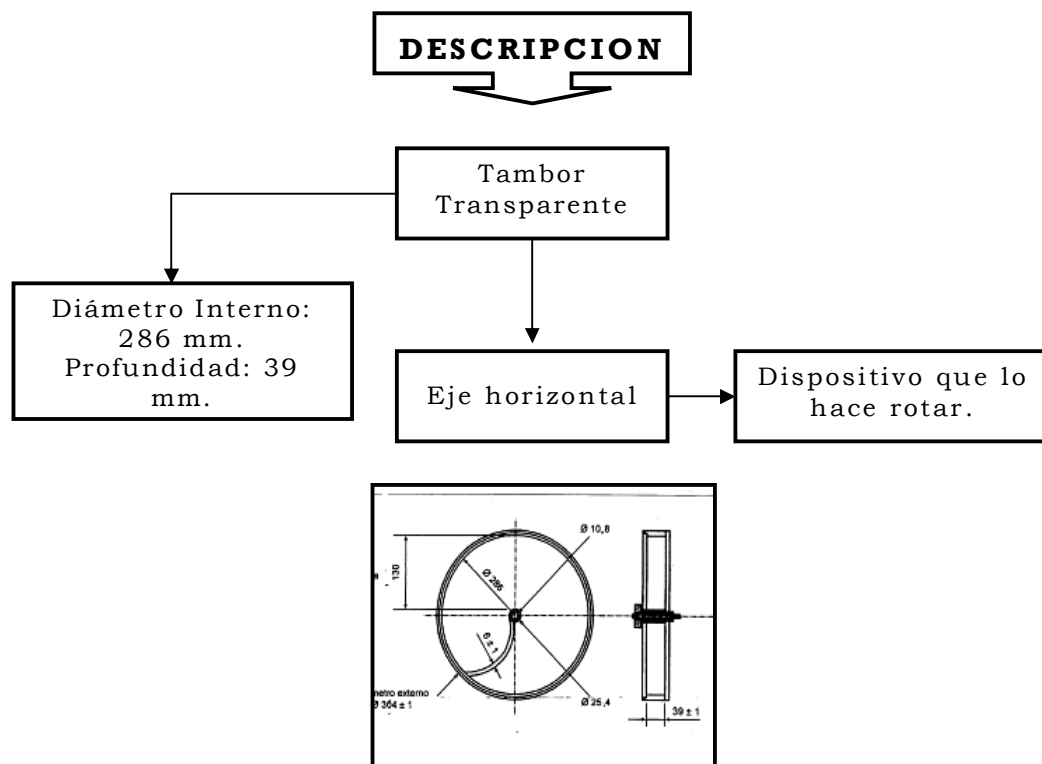
Este ensayo en la mayoría de los casos se emplea, para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no

se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura, siendo también utilizado este método en el caso de las cápsulas, para comprobar el buen sellado de las mismas (Internet 3).

Generalmente el ensayo se realiza una sola vez. Si la pérdida de peso es mayor a 1 %, repetir el ensayo dos veces, y calcular el promedio de las tres determinaciones. Se considera aceptable una pérdida de peso máximo de 1 % (28).

1.4.10.1. Descripción del Aparato Friabilador.

EQUIPO FRIABILADOR



El equipo empleado consta de: *Un tambor transparente* con un diámetro interno de 286 mm y una profundidad aproximada de 39 mm, con superficies internas pulidas. Una de las caras del tambor permite introducir las muestras a ensayar.

El tambor se fija a través de su eje horizontal, a un dispositivo que le imprime un movimiento rotatorio de aproximadamente 25 r.p.m. De este modo, en cada vuelta del tambor, las muestras ruedan o se deslizan, y caen desde una altura de aproximadamente 130 mm (Ver Anexo 14) (28).

1.4.11. Tiempo de Desintegración.

Por medio de este ensayo se establece, si la forma farmacéutica se disgrega dentro de un lapso de tiempo determinado, en las condiciones especificadas. Este ensayo se aplica a comprimidos y cápsulas, con excepción de aquellos que estén diseñados como formas farmacéuticas de liberación modificada, y comprimidos masticables.

En este ensayo la disgregación no implica disolución completa de la unidad o de su principio activo.

Disgregación completa se define, como el estado en el que el residuo de la unidad que quede sobre la malla metálica del aparato, excepto fragmentos insolubles de la cubierta o de la cápsula, sea una masa blanda, sin restos duros palpables (28).

1.4.11.1. Descripción del Equipo de Desintegración.

El aparato de desintegración consta de:

Un vaso de precipitación de 1000 mL., donde se sumerge una cesta que oscila verticalmente, con la frecuencia constante de 29 a 32 ciclos por minuto. El volumen de líquido en el recipiente debe ser tal, que cuando la cesta se encuentre en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla metálica permanezca al menos 2.5 cm debajo de la superficie del líquido, y descienda a no menos de 2.5 cm del fondo del recipiente cuando se encuentre en el punto mas bajo del recorrido descendente.

La cesta se debe desplazar verticalmente a lo largo de su eje sin desviarse (Ver Anexo 15).

Cesta, el cual consta de seis tubos transparentes de extremos abiertos. Los tubos se mantienen en posición vertical por medio de dos placas, cada una de aproximadamente 9 cm de diámetro y 6 mm de espesor con seis orificios. La malla metálica de acero inoxidable (con hilo de 0.602 a 0.655 mm de diámetro) y de trama cuadrada.

Las partes del aparato se sostienen firmemente por medio de tres pernos, que pasan a través de las dos placas.

El eje de la cesta se suspende de modo apropiado, del dispositivo mecánico que proporcione el movimiento vertical. El diseño de la cesta puede modificarse, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de la malla metálica (Ver Anexo 15).

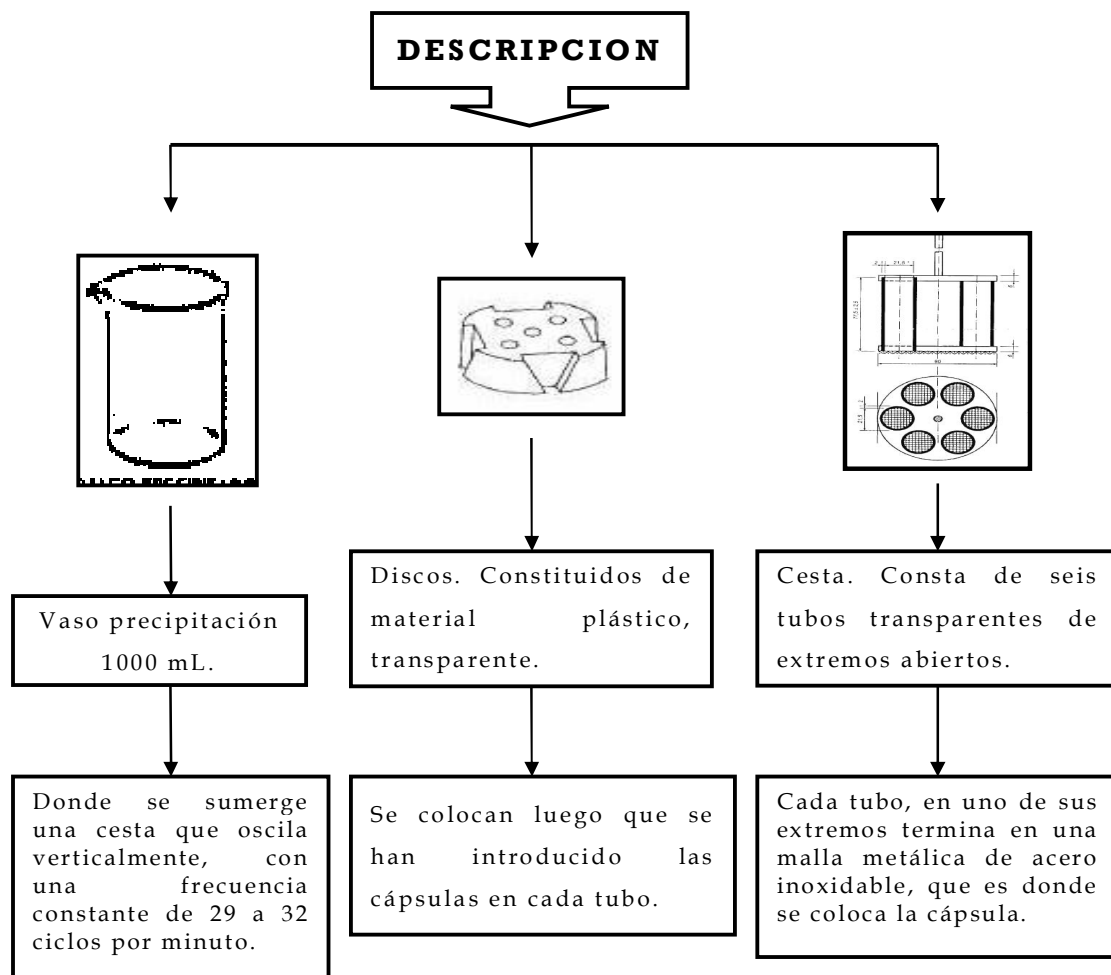
Discos: Cada tubo está provisto de un cilindro, ranurado y perforado. El disco está construido de material plástico, transparente y de densidad relativa entre 1,18 y 1,20. Entre ambas caras del cilindro se extienden cinco orificios de 2 mm de diámetro, uno de ellos pasa a través del eje del cilindro, y los otros están centrados a 6 mm del eje, en líneas imaginarias perpendiculares al eje referido.

Todas las superficies del disco son lisas. Los discos deben emplearse solo cuando se indique en el procedimiento.

En dichos casos, luego de introducir los comprimidos, agregar un disco a cada tubo, poner en funcionamiento el equipo y continuar con el ensayo según lo indicado (Ver Anexo 15) (28).

A continuación, se esquematiza la descripción del Equipo de Desintegración:

EQUIPO DE DESINTEGRACION



1.4.12. Porcentaje de Disolución.

Este ensayo se emplea para determinar el comportamiento de la disolución de los Principios Activos, contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y bio-farmacéuticas del producto (23).

Los métodos de prueba de disolución utilizados mas comunes son: el método de cesta o canastilla, y el método de paleta.

Los métodos de cesta y paleta son sencillos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente

flexibles, como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales.

Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución *in vitro*, descritos en la Farmacopea Estadounidense (28).

Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez haga falta realizar diversas modificaciones experimentales, para tener una correlación *in vivo* apropiada, con los datos de liberación *in vitro*.

1.4.12.1. Medio de disolución.

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución, en relación al rendimiento *in vivo* del producto (23).

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP).

Para *Simular el Fluido Intestinal* (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6.8. Se deberá justificar un pH mas alto caso por caso, y por lo general el pH no deberá excederse de 8.0.

Para *Simular un Fluido Gástrico* (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1.2, sin enzimas (23).

Cuando la cubierta de la cápsula interfiere con el análisis, extraer el contenido de no menos de seis cápsulas, y disolver las cubiertas de las cápsulas en el volumen especificado del Medio (28).

Los requisitos se cumplen si la cantidad de Principio Activo disuelto, se ajusta a las siguientes especificaciones:

1. Aceptación para muestreo individual:

Etapas	Unidades ensayadas	Criterios de Aceptación
E ₁	6	Cada unidad no debe ser menor de $Q + 5 \%$.
E ₂	6	El promedio de 12 unidades ($E_1 + E_2$) debe ser igual o mayor de Q , y ninguna unidad menor de $Q - 15 \%$.
E ₃	12	El promedio de 24 unidades ($E_1 + E_2 + E_3$) debe ser igual o mayor de Q , no más de 2 unidades menores de $Q - 15 \%$, y ninguna unidad menor de $Q - 25 \%$.

2. Aceptación para muestreo unificado:

Etapas	Unidades ensayadas	Criterios de Aceptación
E ₁	6	La cantidad promedio disuelta no debe ser menor de $Q + 10 \%$.
E ₂	6	La cantidad promedio disuelta ($E_1 + E_2$) debe ser igual o mayor de $Q + 5 \%$.
E ₃	12	La cantidad promedio disuelta ($E_1 + E_2 + E_3$) debe ser igual o mayor de Q .

Q = Cantidad de Principio Activo.

La validación del equipo y la metodología de disolución deberá incluir: la prueba de aptitud del sistema utilizando calibradores, validación entre los procedimientos manuales y automatizados, y validación de un paso determinado (es decir, los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución).

1.4.12.2. Descripción del Equipo de Disolución utilizado.

El equipo de Disolución utilizado consta de:

Un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, que permita mantener la temperatura dentro del vaso a $37,0 \pm 0,5$ °C durante el ensayo.

El vaso es cilíndrico con fondo semiesférico, con una altura de 160 a 210 mm, un diámetro interior de 102 ± 4 mm, y una capacidad nominal de 1 litro. El vaso esta provisto de una tapa para retardar la evaporación.

La paleta se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto del eje vertical del vaso, y rote sin desviarse significativamente.

A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso, se debe mantener a 25 ± 2 mm durante el ensayo. La paleta puede recubrirse con un material inerte apropiado. El comprimido o la cápsula se coloca en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta.

Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar, se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar su flotación. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada, lo que podría interferir con los resultados. Se pueden utilizar otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados (Ver Anexo 16) (28).

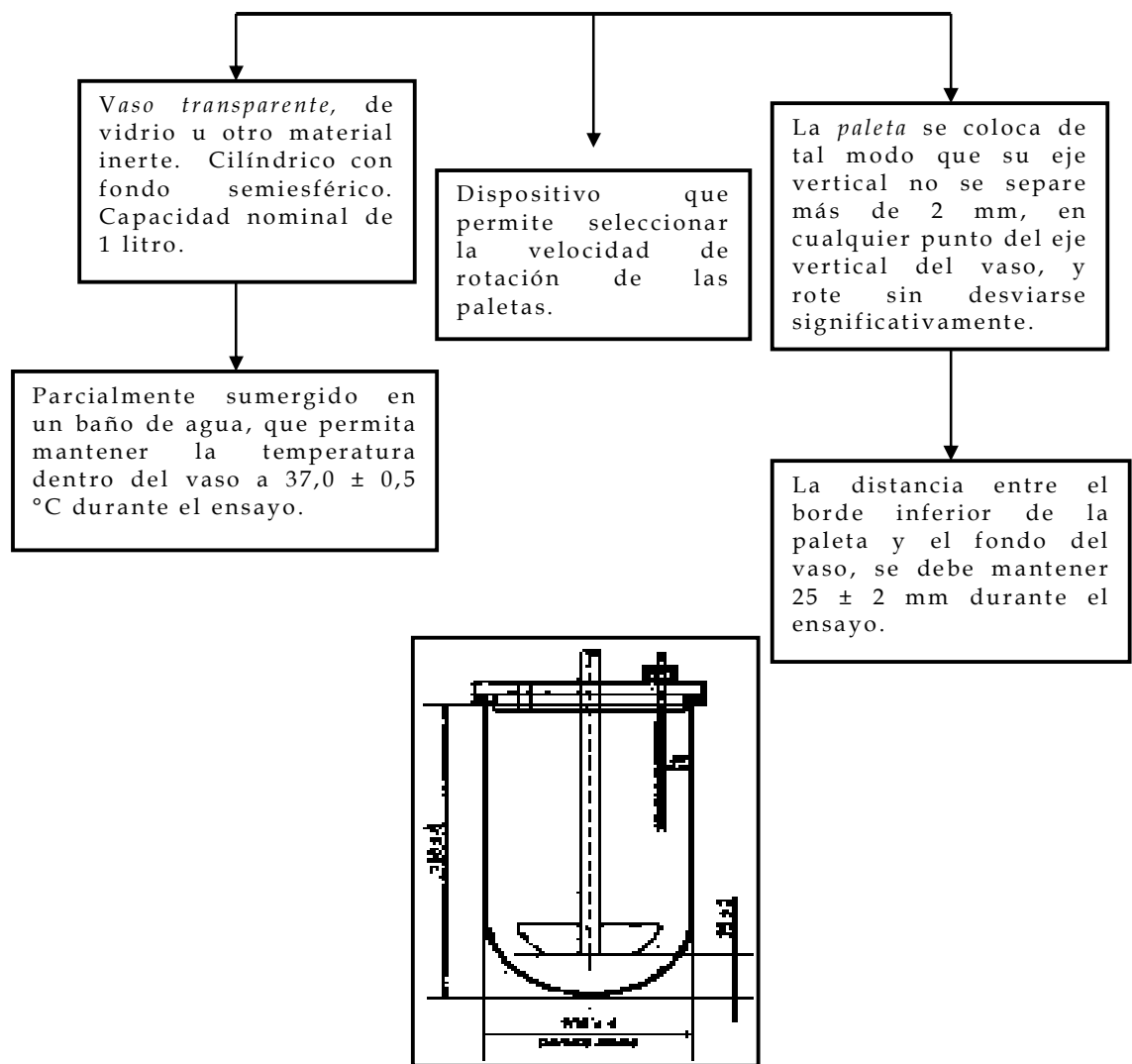
El aparato posee además, *un dispositivo* que permite seleccionar la velocidad de rotación de los ejes, de acuerdo a lo especificado en la monografía correspondiente y mantenerla dentro de ± 4 %.

A continuación, se esquematiza la descripción del Equipo de Disolución:

EQUIPO DE DISOLUCION

DESCRIPCION





1.4.13. Análisis Microbiológico.

El análisis microbiológico se entiende como un atributo de Buenas Prácticas de Manufactura, como de aseguramiento de calidad. Todos los productos farmacéuticos naturales o de origen natural, deben declarar este ensayo en sus especificaciones.

Los criterios de aceptación deben contar con un recuento total de microorganismos aerobios, hongos y levaduras. También debe

contemplarse la ausencia de patógenos, al menos de *Escherichia coli* y *Salmonella* para productos de uso oral.

Puesto que el control microbiológico es un proceso analítico, es necesario seguir una serie de criterios sobre la toma de muestras, y el análisis microbiológico de los productos finales. En este sentido, es necesario considerar:

1. La distribución desigual de los microorganismos, lo que hace necesario seguir un esquema de toma de muestras, para obtener resultados representativos.
2. Que el número de criterios utilizados a la hora de juzgar la calidad microbiológica del producto, debe limitarse al mínimo necesario para así poder aumentar el número de análisis.
3. Que los criterios de análisis aplicados han de ser específicos de cada producto, porque son diferentes los microorganismos patógenos y alterantes de cada tipo de producto (20).

1.4.14. Estabilidad.

La estabilidad o vida de estantería de todos los productos farmacéuticos, es de gran importancia práctica. La estabilidad de preparados farmacéuticos, está a menudo establecida en términos ambiguos, tales como estabilidad relativa, o estabilidad por un mes. El término "estabilidad de una forma farmacéutica", se refiere al período durante el cual se mantienen las condiciones de identidad, potencia, calidad y pureza, determinadas en la preparación inicial de dicha forma farmacéutica.

Se considera como vida útil de un producto, el tiempo transcurrido desde la fecha de manufactura de la formulación, hasta que su actividad química o biológica, no sea menor que un nivel predeterminado de la

potencia establecida originalmente (generalmente se acepta un 90%), y que sus características físicas no hayan cambiado apreciablemente o en forma perjudicial. Para predecir la velocidad y el curso de las reacciones de degradación de los principios activos, el que elabora el producto, debe recurrir a la información que le proporcionan las reacciones de cinética química (12).

La estabilidad de los medicamentos depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento. Exposición a la luz, así como cambios importantes de temperatura y humedad, son factores que conspiran contra una estabilidad óptima (9).

La estabilidad de los Principios Activos, es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento. Existen varias formas de inestabilidad para dar pie al rechazo de algún producto:

1. Degradación química del principio activo.
2. La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición.
3. Inestabilidad que puede disminuir la bio-disponibilidad del fármaco (Internet 5).

1.4.14. 1. Estudios Acelerados de Estabilidad.

Estudios diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento, en su empaque primario definitivo. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación, y/o predecir el período de validez del medicamento (28).

La información de estabilidad, tanto en los estudios de estabilidad acelerado, como en los de larga duración, debe obtenerse sobre tres lotes piloto de la misma formulación y concentración, en los envases

primarios definitivos. Los lotes del producto terminado, deben elaborarse empleando lotes diferentes de sustancia.

Los ensayos a realizar durante el estudio, deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica, sino también, los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales.

Debe determinarse además, el mantenimiento de la concentración y eficacia de los conservantes, mediante ensayos y valoraciones apropiadas.

Cuando se trate de formas farmacéuticas sólidas en envases semipermeables, se debe realizar el almacenamiento en condiciones de alta humedad relativa.

Las condiciones del ensayo serán determinadas por la zona climática a la cual el producto será destinado, y también por la forma farmacéutica del mismo. Para el estudio de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento, la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha definido cuatro zonas climáticas:

Zona	Descripción	Temperatura	Humedad Relativa
Zona I	Clima templado	21 °C ± 2 °C	45 % ± 5 %
Zona II	Mediterráneo	25 °C ± 2 °C	60 % ± 5 %
Zona III	Caliente y seco	30 °C ± 2 °C	35 % ± 5 %
Zona IV	Caliente y húmedo	30 °C ± 2 °C	70 % ± 5 %

Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud.)

Durante la etapa de desarrollo del producto y como base para un procedimiento de registro del mismo, la frecuencia de los ensayos debe ser:

- Para los Estudios acelerados: 0, 1, 2, 3 meses, y cuando corresponda 6 meses.
- Para los Estudios de larga duración: 0, 6, 12 meses, y después de este período, una vez al año.

En los casos de un monitoreo continuo, los lotes pueden ser ensayados cada año, siempre que no hayan sido introducidas modificaciones (5).

CAPITULO II.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1. Problema.

¿Se demostrará que la semilla de papaya (*Carica papaya*), constituye una alternativa terapéutica contra el estreñimiento, por su poder laxante?

2.2. Hipótesis.

El secado de la semilla de Papaya, constituirá un elemento capaz de reducir los síntomas producidos por el estreñimiento.

2.3. Objetivos.

General

- Contribuir al conocimiento de la elaboración de un producto medicinal natural tipo digestivo, utilizando como materia prima la semilla de papaya, para la elaboración de una forma farmacéutica, empleada contra el estreñimiento.

Específicos

- Desarrollar la forma farmacéutica a base de semillas de papaya.
- Realizar ensayos y demostrar la eficiencia de la forma farmacéutica a base de las semillas de papaya, en pacientes con estreñimiento.

2.4. Variables a Evaluar.

Para la realización de este trabajo se evaluaron las siguientes variables:

Cualitativas

- Color
- Olor
- Aspecto
- Presencia del Principio Activo.

Cuantitativas

- Peso promedio.
- Uniformidad de dosis por variación de peso
- Porcentaje de disolución.
- Friabilidad.
- Tiempo de desintegración.
- Contenido del principio Activo.

CAPITULO III.

MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Materiales.

3.1.1. Ubicación del Estudio.

Para la elaboración de las cápsulas de papaya, se realizaron varios ensayos en laboratorios de diferentes características:

- En la primera etapa se trabajó en el Laboratorio de Alimentos de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad de Guayaquil, de esta ciudad.
- La segunda etapa de este proceso, se la realizó en el área estéril de un Laboratorio Particular de Guayaquil.

3.1.2. Materiales y Equipos Utilizados Para Obtener el Secado de la Semilla.

Para realizar el secado de la semilla de papaya, se utilizaron los siguientes materiales, equipos y herramientas:

- *Brocha*: Utilizada para la limpieza del molino.
- *Cuchillo*: Herramienta empleada para tajar la papaya.
- *Desecador*: Recipiente cerrado, en el cual se colocó las muestras para proporcionar una atmósfera de baja humedad.
- *Etiquetas*: Usadas para identificar las muestras.
- *Gavetas de Plástico*: Utilizadas para transportar las papayas.
- *Guantes*: Necesarios para protección personal y para evitar la contaminación de la muestra.
- *Mascarilla*: Como protección de la integridad física y minimizar la contaminación de las muestras.
- *Recipientes de Vidrio*: Envases para colocar las semillas.
- *Papel de Despacho*: Empleado en la estufa para colocar las semillas.
- *Paño*: Usado para limpiar el molino.
- *Refractómetro*: Utilizado para determinar los grados Brix de la papaya.
- *Balanza Analítica*: Se empleó para pesar las semillas de papaya.
- *Cámara de Vacío*: Se la usó en la determinación de humedad.

- *Estufa*: Equipo usado para secar las semillas.
- *Molino*: Equipo que se utilizó para moler las semillas.

3.1.3. Materiales y Equipos para la Elaboración del Producto Final.

Para la elaboración del producto terminado se utilizaron los siguientes materiales, equipos y herramientas:

- *Crisoles o Pesafiltros*: Usados para someter al calor ciertas sustancias, que requirieron de elevadas temperaturas.
- *Desecador*: Utilizado para enfriar los crisoles, para de esta manera preservar las muestras de la humedad del ambiente, una vez sacadas de la estufa.
- *Embudos*: Se emplearon para trasvasar líquidos de un recipiente a otro; también se utilizaron en operaciones de filtración.
- *Envases plásticos*: Se colocaron en estos las cápsulas listas para su utilización, ya sea para la comercialización o uso personal.
- *Espátulas*: Se utilizó para tomar pequeñas cantidades de muestras.
- *Etiquetas*: Empleadas para rotular todas las muestras a elaborar.
- *Fundas Plásticas*: Se emplearon para realizar la mezcla del Principio Activo, junto con los excipientes.
- *Gradilla*: Usada para colocar los tubos de ensayo.
- *Guantes*: Para protegerse y evitar la contaminación de la muestra.
- *Mallas o Tamices*: Utilizados para determinar la granulometría.
- *Mascarilla*: Se utilizó para protegerse y disminuir la contaminación de la muestra.
- *Matraces Aforados*: Utilizados para preparar las disoluciones.
- *Papel Filtro*: Junto con el embudo para filtrar las disoluciones.
- *Pipetas volumétricas*: Utensilios de vidrio graduados, que se usan en los laboratorios para medir los líquidos con mayor exactitud.
- *Piseta o Frasco Lavador*: Utensilios de vidrio o plástico, que se llenan con agua destilada.
- *Reverbero*: Usado para calentar las muestras puestas en baño de María.

- *Termómetro*: Instrumento empleado para medir la temperatura en grados centígrados o Fahrenheit.
- *Tubos de ensayo*: Utilizados en la determinación del Principio Activo.
- *Varillas de vidrio*: Utilizadas para agitar las disoluciones.
- *Vasos de Precipitación*: Recipientes de vidrio, utilizado en el laboratorio para obtener precipitados.
- *Balanza analítica*: Sirvió para determinar el peso de las muestras.
- *Cámara al vacío*: Empleada para determinar la humedad del secado.
- *Equipo de Desintegración*: Simula el paso de la cápsula a través del cuerpo; registra el tiempo que toma para desintegrarse la cápsula.
- *Equipo de Disolución*: Imita el sistema digestivo del cuerpo humano, y muestra la cantidad del producto disponible, para la asimilación del mismo con el tiempo.
- *Estufa de Incubación*: Se utilizó para obtener la estabilidad acelerada al producto final a 40 °C, durante tres meses.
- *Encapsuladora*: Tiene como función introducir el polvo en las cápsulas.
- *Espectrofotómetro*: Instrumento utilizado para medir la absorbancia.
- *Friabilador*: Sirve para determinar el desgaste de las cápsulas, y determinar si éstas se encuentran bien selladas.
- *Equipo Karl-Fisher Titrator*: Usado para la determinación de humedad.
- *pHmetro*. Usado para medir el pH de las disoluciones..
- *Refrigeradora*: Se utilizó para establecer la estabilidad en el producto final a 12 ± 2 °C, durante tres meses.

3.2. Materias Primas y Reactivos.

3.2.1. Materias Primas.

- ⌚ Papaína (Principio Activo)
- ⌚ Lactosa
- ⌚ Estearato de Magnesio

⚗ Silicio Amorfo Coloidal

⚗ Cápsulas No. 0

3.2.2. Reactivos.

- ◆ Fosfato Dibásico de Sodio 0.05 M.
 - Fosfato Dibásico Anhidro de Sodio
 - Tolueno (Preservante)
 - Agua
- ◆ Acido Cítrico 0.05 M.
 - Acido Cítrico Monohidratado
 - Tolueno (Preservante)
 - Agua
- ◆ Sustrato de Caseína.
 - Caseína tipo Hammarsten
 - Fosfato Dibásico de Sodio 0.05 M.
 - Acido Cítrico 0.05 M.
 - Agua
- ◆ Solución Buffer.
 - Fosfato Dibásico Anhidro
 - Etilendiaminotetraacetato de Sodio
 - Clorhidrato de Cisterna Monohidrato
 - Acido Clorhídrico
 - Hidróxido de Sodio
- ◆ Solución Acido Tricloroacético.

3.3. Métodos.

3.3.1. Obtención de la Fruta.

La fruta fue obtenida en la Hacienda Majesped, ubicada en el Recinto Calibre, Parroquia Eloy Alfaro, Cantón Chone, en la Provincia de

Manabí, la misma que se transportó en gavetas de plástico, hasta la ciudad de Guayaquil, (Ver Anexo 17).

3.3.2. Selección de la Fruta.

Para este estudio se utilizó la variedad Maradol, teniendo una madurez uniforme con 11° Brix. También se seleccionó las que estuvieran sanas, para disminuir la presencia de microorganismos en el producto final.

3.3.3. Extracción de la semilla.

Para realizar el proceso de extracción de la semilla de la papaya, se procedió de la siguiente manera:

1. Se limpió con agua y jabón el área de trabajo, el material y el equipo a emplear, y de esta manera se minimizó el riesgo de contaminación.
2. Se lavó la fruta con abundante agua, y se procedió a cortarla por la mitad, con la ayuda de un cuchillo, se sacó la semilla del centro de la papaya, descartando las de las puntas, con el objetivo de obtener semillas homogéneas (Ver Anexo 18).
3. Se la colocó en un recipiente de vidrio, para luego pesarlas y llevarlas a la estufa (Ver Anexo 18).

3.3.4. Proceso de Secado de la semilla.

Para el secado de la semilla se realizaron los siguientes pasos:

1. Una vez pesadas las semillas y determinada la humedad inicial, se procedió a colocarlas en la estufa (Ver Anexo 19).

2. Se esparció las semillas en el papel colocado sobre las rejillas de la estufa, para iniciar el proceso de secado (Ver Anexo 19).
3. Se controló la temperatura y el tiempo de secado, hasta que se logró la eliminación completa de la humedad.

Este proceso se lo realizó con varias muestras, hasta determinar la mejor temperatura y menor tiempo de secado, teniendo en cuenta no alterar la actividad del Principio Activo.

3.3.4.1. Determinación de la temperatura de secado.

Para la eliminación completa de la humedad, se realizaron varios secados a diferentes temperaturas, y de esta manera se encontró la temperatura de secado apropiada para la prueba.

3.3.4.2. Determinación del tiempo de secado.

Para la eliminación de la humedad, también se tomó en cuenta el tiempo que la muestra debió estar expuesta a cierta temperatura, hasta que la semilla perdió casi en su totalidad la humedad, y se estabilizó.

Debido a que la semilla de la papaya contiene un porcentaje alto de humedad (83 %), el proceso de secado llevó muchas horas, por lo que se lo realizó en varios días.

Una vez que se determinó la temperatura y el tiempo de secado, se elaboraron tres muestras, a la temperatura de 80 °C, por un lapso de tiempo comprendido entre 42 y 44 horas (Ver Tabla 1).

3.3.5. Determinación de la Humedad.

Para la determinación de humedad del secado, se empleó el siguiente procedimiento:

1. Se dejó el pesafiltro en la estufa toda la noche.
2. Se colocó la muestra en el pesafiltro previamente pesada.
3. Se distribuyó la muestra de manera uniforme, y el pesafiltro se lo introdujo en la cámara de vacío, a una temperatura de 60 °C, durante cuatro horas.
4. Luego se abrió la cámara de vacío, se tapó el pesafiltro y se llevó a un desecador.
5. Trascurrido 30 minutos, se pesó, y se realizan los cálculos para determinar el contenido de humedad de la muestra, expresado en porcentaje.

Esta secuencia, se la realizó de la misma manera para el secado de las muestras restantes (Ver Tabla 2).

Además del método descrito anteriormente, la determinación de humedad se la realizó con el equipo Karl-Fisher, siendo también empleado para determinar la humedad del producto terminado (Ver Tabla 2, 3).

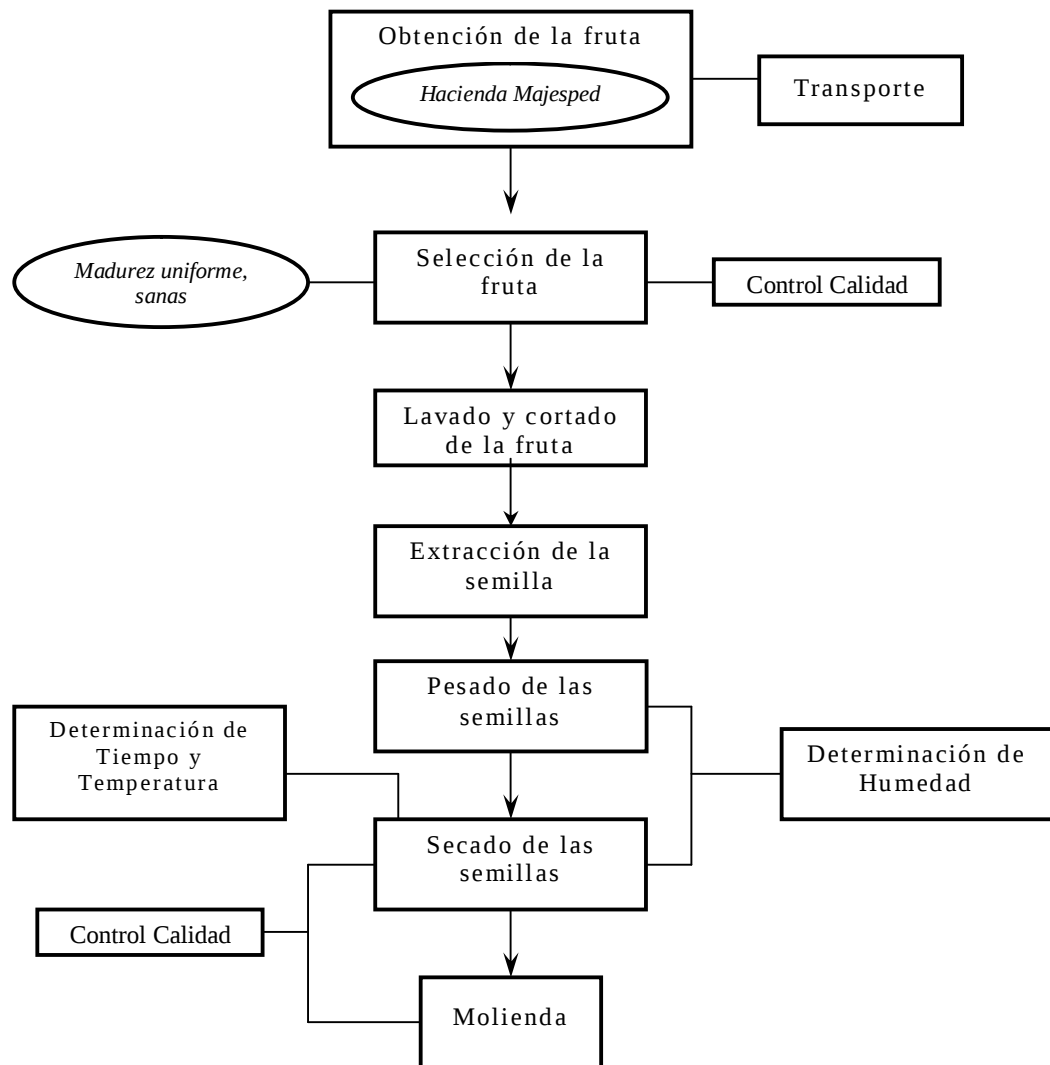
3.3.6. Molienda de la semilla seca.

Una vez que se eliminó la humedad de la semilla, se procedió a realizar la molienda de la siguiente manera:

1. Se verificó que el molino estuviera limpio y seco.
2. Se colocó el recipiente en la parte baja del molino, para recibir el producto ya molido.

3. Después de que la muestra fue molida en su totalidad, se pesó, a fin de determinar las pérdidas por operación en el molino.

3.3.7. Diagrama de Proceso del secado de la semilla hasta la molienda.



3.3.8. Procedimiento Experimental de Granulometría.

Para realizar la determinación de la granulometría se siguieron los siguientes pasos:

1. Se armó el juego de tamices, colocándolos del mas poroso al menos poroso (40, 60, 80, 100 y >100).
2. Se pesó la muestra y se colocó en el tamiz de mayor porosidad.
3. Se tapó y se colocó la barra para sostener la batería de tamices.
4. Se programó el tamizador para que la operación dure 5 minutos.
5. Después de que terminó la operación, se procedió a pesar cada uno de los polvos retenidos en cada tamiz.
6. Se determinó el porcentaje de retención para cada muestra (Ver Tabla 4, 5, 6).

3.3.9. Determinación del pH.

1. Se encendió el medidor de pH, y se dejó que caliente por unos minutos.
2. Se insertó los electrodos en la solución amortiguadora para calibrar el equipo.
3. Se pesó la muestra y se la diluyó en agua (1:50).
4. Una vez calibrado el equipo, se procedió a tomar el pH a las muestras, y se anotó el valor de pH y la temperatura a la que se realizó el ensayo (Ver Tabla 7).

3.3.10. Procedimiento Experimental para la Obtención del Producto Final.

Antes de la elaboración de las cápsulas, el punto de partida fue la obtención del secado y la molienda de la semilla de papaya, resumido en el literal 3.3.7. Una vez obtenido el secado se realizaron los análisis necesarios, cumpliendo de esta manera con los parámetros físico y químicos y microbiológicos, para realizar el siguiente paso, que es la elaboración de las cápsulas.

El primer paso para realizar las cápsulas, fue la formulación:

Composición por Cápsula.

Papaína	50 %
Lactosa	47 %.
Estearato de Magnesio	2 %
Aerosil 200	1 %

100 %

Una vez realizada la fórmula, se eligió el tamaño de la cápsula, procediendo luego a la preparación de todos los materiales a utilizar. Se pesó el Principio Activo y los excipientes en las cantidades exactas, expresadas en la fórmula. Se tamizó individualmente los polvos antes de mezclarlos, con el fin de obtener una muestra homogénea, y se mezclaron por un tiempo determinado.

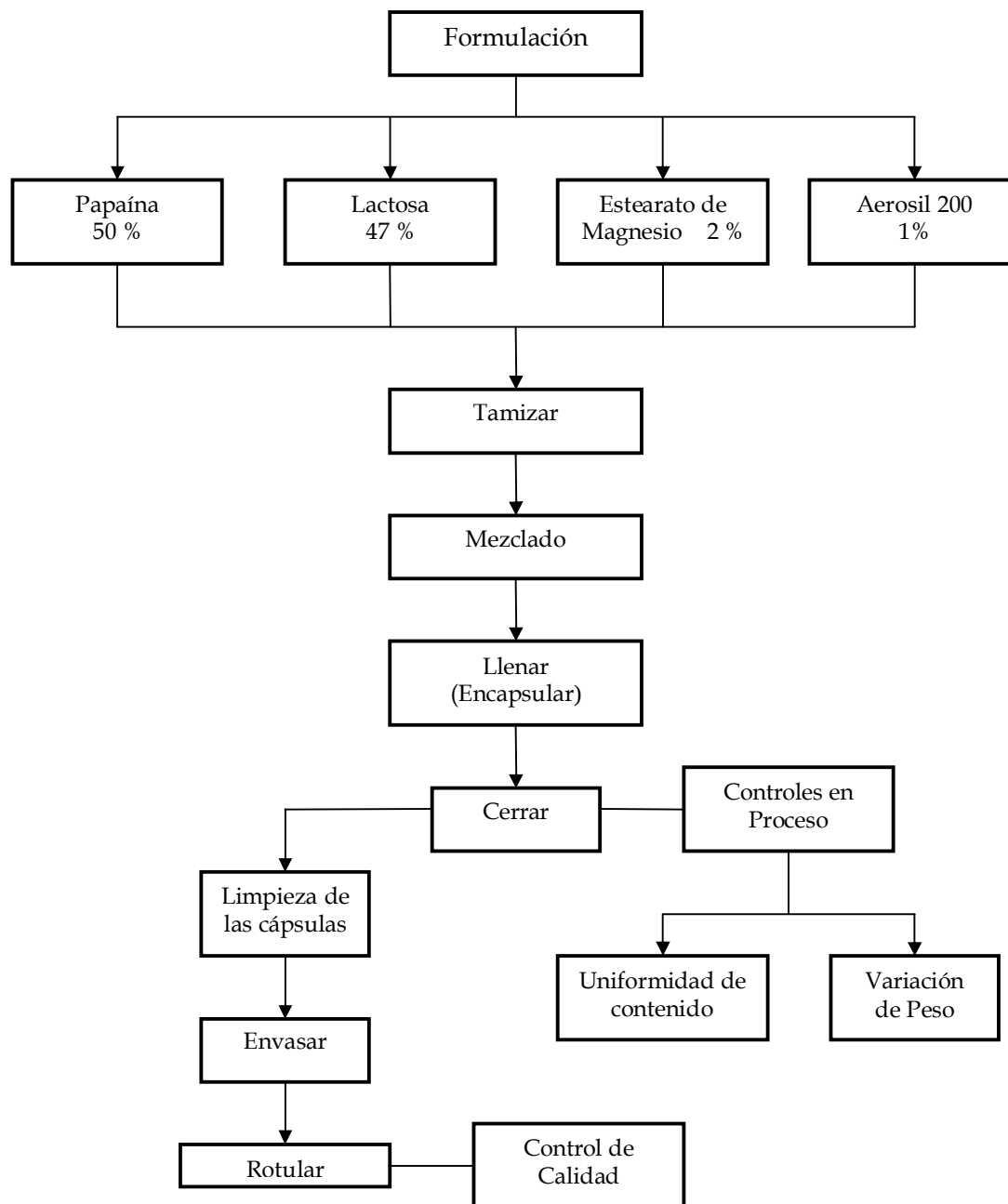
Luego de la mezcla, se procedió a encapsular, tomando las medidas necesarias para la elaboración de las mismas. Realizándose análisis de control de calidad al producto, a lo largo del proceso.

Terminado el proceso de encapsulado, se procedió a la limpieza exterior de las cápsulas llenas, con el objetivo de que no exista polvo residual que pueda crear problemas durante el proceso de envasado.

Finalmente se envasado (Ver Anexo 21), se llevo a Control de Calidad, para realizar los respectivos análisis físicos, químicos y microbiológicos; resultados que se encuentran en el Capítulo IV.

Para este estudio se elaboraron 3 lotes (01, 02, 03), de 3000 cápsulas cada uno, empleando la misma fórmula en todos.

Diagrama del Proceso de Elaboración del Producto Terminado.



3.3.11. Métodos de Análisis al Producto Final.

3.3.11.1. Método de Identificación y Valoración del Principio Activo.

La identificación y valoración del Principio Activo, se realizó siguiendo el método descrito en la Farmacopea:

pH: entre 4.8 y 6.2, en una solución 1:50 (1 g de muestra en 50 mL de agua).

Perdida por sequedad: Secada en un horno al vacío a 60 °C por 4 horas. Pierde no mas del 7 % de su peso.

1. *Preparación del Fosfato Dibásico de Sodio 0.05 M.*- Disolver 7.1 gramos de Fosfato Dibásico Anhídrido de Sodio en agua, para preparar 1000 mL. Adicionar una gota de Tolueno como un preservante.
2. *Preparación del Acido Cítrico 0.05 M.*- Disolver 10.3 gramos de Acido Cítrico Monohidratado en agua, para preparar 1000 mL. Adicionar una gota de Tolueno como un preservante.
3. *Preparación del Sustrato de Caseína.*- Colocar 1 gramo de Caseína del tipo Hammersten en 50 mL de Fosfato Bibásico de Sodio 0.05 M. Colóquelo en un baño de agua hirviendo por 30 minutos con agitación ocasional.
Enfrié a temperatura ambiente, y adicione 0.05 M de Acido Cítrico para ajustar a un pH de 6.0 ± 0.1 , agite rápidamente y continuamente durante la adición del Acido Cítrico, para prevenir la precipitación de la Caseína. Diluir con agua a 100 mL. Prepare diariamente esta solución.
4. *Preparación de la Solución Buffer*: Disolver 3.55 g. de Fosfato Dibásico Anhidro en 400 ml de agua en un matraz volumétrico de 500 ml. Añadir 7.0 gramos de Etilendiaminotetraacetato de Sodio y 3.05 gramos de Clorhidrato de Cisteína Monohidrato. Ajuste con Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio 1 N a un pH de 6.0 ± 0.1 , diluir con agua enrasar y mezclar. Prepare diariamente.
5. *Preparación de la Solución Acido Tricloroacético*: Disolver 30 gramos del reactivo grado Acido Tricloroacético en agua, y

llevar con agua a 100 mL. La solución puede ser almacenada a la temperatura ambiente.

6. *Preparación del Estándar:* Pese exactamente 100 mg de Papaína USP en un matraz volumétrico de 100 mL, y adicione Solución Buffer para disolver, diluir con Solución Buffer a volumen, y mezclar. Transferir 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con Solución Buffer a volumen y mezclar. Use dentro de los 30 minutos de su preparación.
7. *Preparación del Ensayo:* Transferir una cantidad de muestra pesada exactamente, equivalente alrededor de 100 mg de Papaína USP, en un matraz volumétrico, diluir con Solución Buffer a volumen y mezclar. Transferir 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con Solución Buffer a volumen y mezclar.

Procedimiento:

1. Tomar 6 tubos, y en cada uno de los seis tubos a prueba (18-x180mm), adicionar 2 mL de Sustrato de Caseína.
2. Colocar en un baño de agua a 40 °C, y dejar 10 minutos para alcanzar la temperatura del baño.
3. En cada uno de los dos tubos de prueba, estos corren por duplicado, excepto para el blanco. Etiquetado S₁, adicionar 1 mL de la preparación estándar y 0.5 mL de la Solución Buffer, y mezclar con agitación, observar el tiempo cero, insertar el tapón y repita el baño.
4. Repita este procedimiento en dos tubos, etiquetados U₂, adicionar 1.5 mL de preparación del ensayo y 0.5 mL de la Solución Buffer.
5. Después de 60 minutos, con precisión de tiempo, adicionar a los 6 tubos 3 mL Solución Acido Cloroacético, y agite vigorosamente.
6. Con los dos tubos que no tienen Preparación Estándar o Preparación del Ensayo, preparar blancos. Para la preparación de los Blancos, se

reemplaza la Preparación Estándar y del ensayo por agua, pipetear 1.5 mL de agua y 0.5 mL Solución Buffer.

7. Colocar todos los tubos en un baño de agua a 40 °C de 30 a 40 minutos, dejar que se coagule completamente la proteína precipitada. Filtrar a través de papel filtro, y descartar los primeros 3 mL del líquido filtrado (el líquido filtrado deberá estar claro) (Ver Anexo 20).
8. Lea la absorbancia a 280 nm de las soluciones de los líquidos filtrados, contra sus blancos respectivos (Ver Anexo 25) (Ver Tabla 8).

3.3.11.2. Determinación de Uniformidad de Dosis por Variación de Peso.

Para la determinación de Uniformidad de Dosis por Variación de Peso en el producto terminado, se seleccionaron treinta cápsulas; de éstas, se tomaron 10 cápsulas, y se pesaron individualmente, cuidando no confundir la identidad de cada cápsula.

Luego se pesó la cápsula vacía, se restó el peso de la cápsula vacía menos el peso de la cápsula llena, y se obtuvo el peso del contenido de la cápsula.

En cada uno de los contenidos de las cápsulas, se valoró el Principio Activo. Se realizó siguiendo el método descrito en la Farmacopea (Ver Anexo 22) (Ver Tabla 9).

Los criterios de este ensayo están detallados en el literal 1.4.9.

3.3.11.3. Determinación experimental del Peso Promedio.

Para determinar el peso promedio bruto, se siguieron los siguientes pasos:

1. Se tomó una muestra de 10 cápsulas.
2. Luego se pesó individualmente cada una de las 10 cápsulas.

3. Finalmente se determinó el peso promedio (Ver Anexo 23).

Este ensayo se realizó cada diez minutos, durante la elaboración de los lotes.

Para determinación del peso promedio neto, se realizaron los siguientes pasos:

1. Se tomó una muestra de 20 cápsulas, y se pesaron individualmente (peso bruto) cada una de ellas.
2. Posteriormente se retiró el polvo contenido en la cápsula, cuidando de que no haya porciones sobrantes.
3. Se pesó en forma individual cada una de las cápsulas vacías. Se determinó el peso promedio neto (Ver Anexo 24).

3.3.11.4. Procedimiento Experimental de Friabilidad.

Para realizar el procedimiento de friabilidad, se aplicaron los siguientes pasos:

1. Se pesaron 20 cápsulas con exactitud, se anotó el peso inicial, y se colocaron en el tambor del friabilador.
2. Se programó el friabilador para que gire por 5 minutos.
3. Luego se retiraron las cápsulas del tambor del friabilador, se volvió a pesar las cápsulas, y se determinó el peso final (Ver Tabla 10).

3.3.11.5. Procedimiento Experimental del Tiempo de Desintegración.

Se realizó de la siguiente manera:

1. Se colocó en el vaso de precipitación aproximadamente 800 mL de agua, a temperatura de 37 °C.
2. Se colocó una cápsula en cada uno de los seis tubos de la cesta, seguido de los discos.

3. Se ubicó la cesta en el bastidor, y se puso en funcionamiento el equipo.
4. Se determinó el tiempo de desintegración de las cápsulas (Ver Tabla 10).

Nota: Todas las cápsulas deben disgregarse, excepto los fragmentos de las mismas. Si sólo una de éstas no se disgregara completamente, repetir el ensayo con seis cápsulas adicionales: las cápsulas cumplen con el ensayo, si todas se disgregan completamente.

3.3.11.6. Procedimiento Experimental del Porcentaje de Disolución.

El ensayo de disolución se realizó de la siguiente manera:

1. Se preparó el Medio. Se realizó de la misma forma que la Solución Buffer, empleada en la valoración del Principio Activo.
2. Se colocó en cada uno de seis vasos 900 mL de la Solución Buffer.
3. Se colocaron en el equipo y se equilibró el Medio a 37.0 ± 0.5 °C.
4. Se pesaron 6 cápsulas y se anotó el peso.
5. Se programó el equipo a 50 r.p.m, por 30 minutos.
6. Se puso una cápsula en cada vaso, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación.
7. De inmediato, se inició la rotación de las paletas rotatorias.
8. Una vez que se cumplió el tiempo especificado, se retiró una alícuota de aproximadamente unos 20 mL de cada vaso.
9. Se filtró cada una de las alícuotas, se tomó 10 mL del filtrado con pipeta volumétrica, y se colocó en un matraz aforado de 25 mL.
10. Luego se adicionó a cada matraz, 3 mL de la Solución Acido Cloroacético y se agitó, y se enrasó con Solución Buffer.
11. Se colocaron los matraces en un baño de agua a 40 °C, de 30 a 40 minutos, se dejó que se coagule completamente la proteína precipitada.

12. Se filtro a través de papel filtro, se descartó los primeros 3 mL del liquido filtrado.
13. Se llevo al espectrofotómetro y se leyó a 280 nm contra sus blancos respectivos (Ver Tabla 10).

3.3.11.7. Procedimiento Experimental de Estabilidad.

La determinación del tiempo de vida útil del producto terminado, se realizó durante tres meses, desde la fecha de manufactura.

Se realizó estudios de estabilidad acelerada, colocando muestras en la estufa a una temperatura de $42\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, y Humedad Relativa de $75\% \pm 5\%$, realizándose los análisis respectivos en el momento inicial, al primer, segundo y tercer mes de su elaboración (Ver Anexo 26)(Ver Tabla 11).

De la misma manera se dejó muestras en condiciones ambientales, es decir, a una temperatura de $30 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, y Humedad Relativa $70\% \pm 5\%$, procediendo de la misma manera descrita anteriormente (Ver Tabla 12).

De igual modo se colocó muestras en refrigeración a una temperatura de $12 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, y Humedad Relativa $58\% \pm 5$ (Ver Tabla 13).

CAPITULO IV.

RESULTADOS.

4.1. Resultados Respecto a la Operación de Secado.

Luego de experimentar a diferentes temperaturas y tiempos de secado (Ver Tabla 1), se logró llegar a un porcentaje de humedad del 5 %, a 80 °C por 42 horas. Lo que nos indica que la muestra ha perdido casi en su totalidad la humedad, siendo importante para prevenir la proliferación de levaduras y mohos, que puedan afectar el producto final.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

<i>Tabla 1. Proceso de Secado de la Semilla de Papaya, en Función de Tiempo y Temperatura.</i>		
Tiempo Horas	Temperatura °C	Contenido de Humedad %
4	60	82
	65	79
	70	74
	75	68
	80	60
15	60	63
	65	54
	70	46
	75	40
	80	37
30	60	35
	65	32
	70	25
	75	20
	80	17
42	60	24
	65	21
	70	16
	75	11
	80	5

4.2. Humedad.

Tabla 2. Humedad de las muestras 1, 2 y 3.

Muestra	% de Humedad Cámara al Vacío (%)	% Humedad Secado (Karl Fisher)
1	5.08	5.15
2	5.14	5.25
3	5.06	5.08

Comparando el método realizado en la cámara al vacío, y en el equipo Karl Fisher Titrator, se observa una ligera variación, que no es significativa, siendo la determinación mucho mas rápida por el segundo método mencionado.

Tabla 3. Porcentaje de humedad obtenido en el Producto Terminado.

Lote	% Humedad (Karl Fisher)
01	5.27
02	5.91
03	6.01

4.3. Etapa de Tamizado: Análisis Granulométrico.

En las *Tablas 4, 5, 6*, y en los gráficos de las tres muestras, se registran los valores del polvo retenido en cada una de las mallas seleccionadas, expresados en Porcentaje de Peso Retenido.

Se puede observar, que hay una homogeneidad granulométrica similar en los tres lotes, situándose el porcentaje mayoritario en la malla # 80, seguido de la malla # 100.

Muestra: 01

Peso de muestra: 100 g.

Tabla 4. Proceso de tamizado del granulado, expresado en porcentaje retenido en la muestra 1.

ABERTURA MALLA #	PESO RETENIDO (G)	PORCENTAJE RETENIDO (%)
40	7.6166	8
60	3.0501	3
80	56.8712	57
100	23.5240	23
> 100	8.9381	9

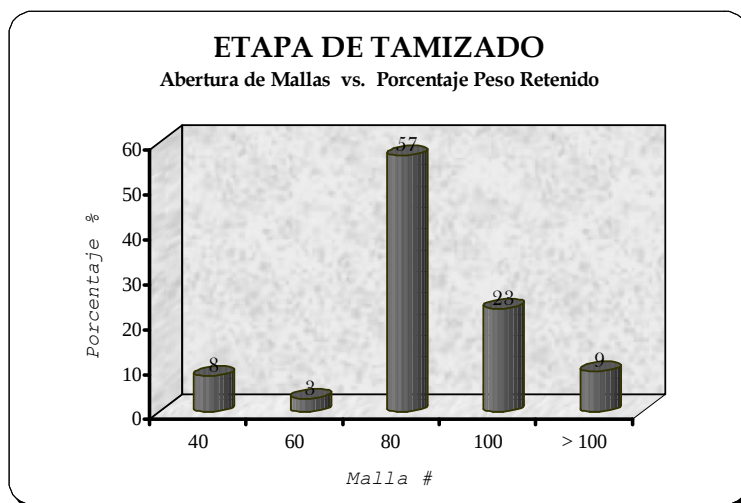


Gráfico 1. Representación gráfica del porcentaje de polvo retenido en cada malla, de la muestra 1.

Muestra: 02

Peso de muestra: 100 g.

Tabla 5. Proceso de tamizado del granulado expresado en porcentaje retenido en la Muestra 2.

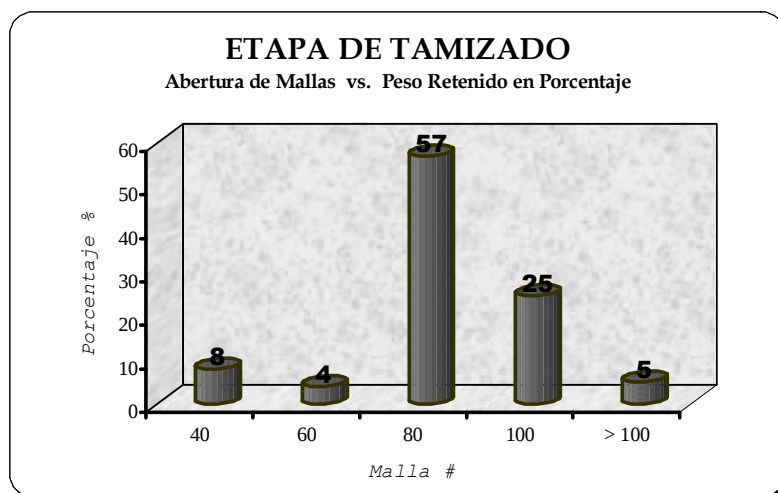


Gráfico 2. Representación gráfica del porcentaje de polvo retenido en cada malla, de la muestra 2.

Muestra: 03

Peso de muestra: 100 g.

Tabla 6. Proceso de tamizado del granulado expresado en porcentaje retenido en la Muestra 3.

ABERTURA MALLA #	PESO RETENIDO (G)	PORCENTAJE RETENIDO (%)
40	7.6384	8
60	4.4023	4
80	57.2147	57
100	25.9521	25
> 100	4.8924	5

ABERTURA MALLA #	PESO RETENIDO (G)	PORCENTAJE RETENIDO (%)
40	9.8091	10
60	4.5091	4
80	54.2904	54
100	23.7362	24
> 100	7.6536	8

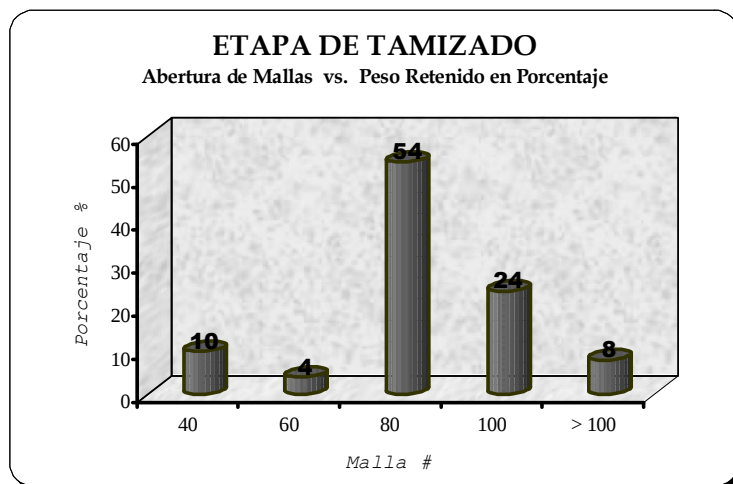


Gráfico 3. Representación gráfica del porcentaje de polvo retenido en cada malla, de la muestra 3.

4.4. pH.

La Farmacopea indica que el pH debe estar entre 4.8 y 6.2; se puede observar en la tabla 7, que el pH se encuentra comprendido dentro de los márgenes establecidos por la Farmacopea.

Tabla 7. pH obtenidos en las muestras 1, 2, 3.

MUESTRA	TEMPERATURA °C	PH
1	25 ± 2	5.4
2	25 ± 2	5.1
3	25 ± 2	5.9

4.5. Información de las Características del Producto Terminado.

Nombre del Producto: Paw - Digestive	
Envase: Frascos de Polipropileno, color blanco con tapa rosca.	
Contenido: Cada frasco contiene 90 Cápsulas.	
Características organolépticas:	
Aspecto externo: Lisas, sin grietas Color de la cáp.: Cuerpo: Blanco Tapa: Rojo	Aspecto interno: Gránulos café- tierra, con ligera pigmentación blanco y negro. Olor: Característico.

Cada Cápsula contiene:

Materias Primas	1 Tableta (mg)	Porcentaje %
Papaína	100	50
Lactosa	94	47
Estearato de Magnesio	4	2
Aerosil 200	2	1
Peso ^c /cáp.	200	100

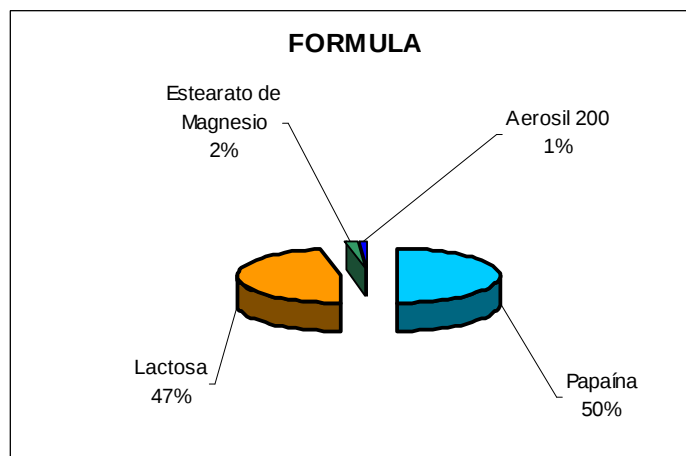


Gráfico 4. Representación gráfica de la composición porcentual de la Fórmula.

Etiqueta:



4.6. Resultados obtenidos en la Valoración del Principio Activo.

Como se observa en la Tabla 8 (Resumen obtenido del Anexo 25), al realizar la lectura en el espectrofotómetro a 280 nm, se obtuvo la absorbancia de cada una de las muestras ensayadas, y se determinó en porcentaje, y el contenido del Principio Activo. Resultados que se encuentran dentro de los límites establecidos.

Tabla 8. Resultados del contenido del Principio Activo expresado en porcentaje.

Muestras	Contenido P.A. %	Contenido P.A. %	Contenido P.A. %
	Lote 01	Lote 02	Lote 03
1	101.58	100.80	99.49
2	102.49	99.03	96.92
3	99.66	94.81	99.62
4	97.58	95.28	97.51
5	99.68	99.06	98.85
6	101.32	98.28	98.99
7	100.47	102.13	95.96
8	101.04	100.26	102.81
9	99.63	96.18	97.75
10	100.98	101.33	102.21

4.7. Resultados obtenidos en la Determinación de Uniformidad de Dosis por Variación de Peso.

Tabla 9. Resultados de Uniformidad de Dosis por Variación de Peso

LOTE	RANGO DE VARIACIÓN	UNIFORMIDAD DOSIS %
01	85 % - 115 %	99.8
02	85 % - 115 %	101.1
03	85 % - 115 %	98.83

Como se observa en la tabla (Resumen obtenido del Anexo 22), los porcentajes de Uniformidad de Dosis por Variación de Peso son satisfactorios, debido a que se encuentran dentro de los rangos establecidos, esto es, dentro del ± 15 % de la cantidad declarada en la etiqueta.

4.8. Resultados de Friabilidad, Desintegración y Disolución.

Se puede observar en la Tabla 10, que en las pruebas de Friabilidad, Desintegración y Disolución, el porcentaje de variación es mínimo en los 3 lotes, encontrándose dentro de los límites establecidos.

Tabla 10. Resultados de Friabilidad, desintegración y Disolución, obtenidos en los Lotes 01, 02 y 03.

PRUEBA	RANGO DE VARIACION	LOTE 01	LOTE 02	LOTE 03
Friabilidad	Menor a 1 %	0.09	0.15	0.15
Desintegración	No mas de 900 segundos	119	121	114
Disolución	Menor al 85 %, 30 minutos	101.70	94.27	99.86

4.9. Determinación del Peso Promedio.

La Tabla 11, muestra el resultado obtenido del peso promedio bruto (Resumen del Anexo 23), realizado cada diez minutos, durante el proceso de manufactura de cada lote.

Tabla 11. Resultados del Peso Promedio Bruto.

Rango de Variación	Lote 01	Lote 02	Lote 03
303 mg $\pm$ 10 %	308.04	306.52	305.68
	300.26	310.17	307.64
	307.32	306.52	305.86

Los resultados obtenidos del peso promedio neto (Resumen del Anexo 24), se encuentran dentro de los rangos de variación. Cálculos realizados en el producto final.

Tabla 12. Resultados del Peso Promedio Neto.

Rango de Variación	Lote 01	Lote 02	Lote 03
200 mg $\pm$ 10 %	203.0	202.1	203.1

4.10. Resultados de los Estudios de Estabilidad.

Los tres lotes fueron sometidos a diferentes condiciones de temperatura, colocando muestras del producto terminado en su envase original, en la estufa a una temperatura de 42 °C $\pm$ 2 °C, y Humedad Relativa de 75 % $\pm$ 5 %; en refrigeración a una temperatura de 12 °C $\pm$ 2 °C, y Humedad Relativa de 58 % $\pm$ 5 %; y a temperatura ambiente de 30 °C $\pm$ 2 °C, y Humedad Relativa de 70 % $\pm$ 5 %. Realizándole los distintos análisis físicos y químicos, al momento inicial, 30, 60 y 90 días.

Los resultados (Resumen del Anexo 26) obtenidos se observan en las tablas siguientes:

Tabla 13. Variación entre el tiempo inicial y los 90 días de estabilidad de los tres lotes a 30 $\pm$ 2 °C de Temperatura y 70 % $\pm$ 5 de Humedad Relativa.

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	Lote 01	Lote 02	Lote 03
Aspecto	Externo: Cuerpo color: Blanco Tapa color : Rojo Interno: Gránulos de color café, con ligera pigmentación negro y blanco.	-----	-----	-----

Peso Promedio	190 mg/Cáp. – 210 mg/Cáp. 90 % - 110 %	Disminuyó 0.274 mg	Disminuyó 2.38 mg	Disminuyó 2.767 mg
Friabilidad	Menor a 1 %	Aumentó 0.006 %	Aumentó 0.002 %	Aumentó 0.001 %
Desintegración	No mayor a 15 minutos (900 segundos)	Disminuyó 30 segundos	Disminuyó 46 segundos	Disminuyó 25 segundos
Contenido de Agua (Método Karl Fisher)	Menor al 6%	Aumentó 0,41 %	Aumentó 0,96 %	Aumentó 0,92 %
Disolución	No menor a 95 % (Q) en 30 minutos	Disminuyó 3.34%	Disminuyó 0.04%	Disminuyó 1.8%
Dosaje	90 mg/caps - 110 mg/caps 90 % - 110 %	Disminuyó 0.69 %	Disminuyó 0.06 %	Disminuyó 1.23 %

Como se observa en la Tabla 13, las variaciones entre el tiempo inicial y los 90 días (3 meses), sufren poca variación a temperatura ambiente.

Con relación al aspecto, este se mantiene igual; en el peso promedio, desintegración, prueba de disolución y dopaje, hay una disminución en los tres lotes; y con relación a la friabilidad, y contenido de humedad hay un aumento, sin embargo, estas variaciones no son significativas.

Tabla 14. Variación entre el tiempo inicial y los 90 días de estabilidad de los tres lotes a 12 ± 2 °C de Temperatura y 58 % $\pm$ 5 de Humedad Relativa.

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	Lote 01	Lote 02	Lote 03
Aspecto	Externo: Cuerpo color: Blanco Tapa color : Rojo Interno: Gránulos de color café, con ligera pigmentación negro y blanco.	-----	-----	-----
Peso Promedio	190 mg/Cáp. – 210 mg/Cáp. 90 % - 110 %	Disminuyó 2.204 %	Disminuyó 1.138 mg	Disminuyó 1.79 mg
Friabilidad	Menor a 1 %	Aumentó 0.002 %	Aumentó 0.001 %	Aumentó 0.001 %
Desintegración	No mayor a 15 minutos (900 segundos)	Disminuyó 38 Segundos	Disminuyó 42 segundos	Disminuyó 17 segundos
Contenido de Agua (Método Karl Fisher)	Menor al 6%	Aumentó 0,99 %	Aumentó 0,93 %	Aumentó 0,82 %
Disolución	No menor a 95 % (Q) en 30 minutos	Disminuyó 1.6 %	Disminuyó 0.1 %	Disminuyó 1.1 %
Dosaje	90 mg/caps - 110 mg/caps 90 % - 110 %	Disminuyó 0.44 %	Disminuyó 2.56 %	Disminuyó 0.13 %

Comportamiento similar a lo descrito anteriormente, se observa en la Tabla 14 y Tabla 15, sufriendo ligeras variaciones.

Tabla 15. Variación entre el tiempo inicial y los 90 días de estabilidad de los tres lotes a 42 ± 2 °C de Temperatura y 75 % $\pm$ 5 de Humedad Relativa.

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	Lote 01	Lote 02	Lote 03
Aspecto	Externo: Cuerpo color: Blanco Tapa color : Rojo Interno: Gránulos de color café, con ligera pigmentación negro y blanco.	-----	-----	-----
Peso Promedio	190 mg/Cáp. – 210 mg/Cáp. 90 % - 110 %	Disminuyó 2,72%	Disminuyó 4,868 mg	Disminuyó 2.8 mg
Friabilidad	Menor a 1 %	Aumentó 0.001%	Aumentó 0.004 %	Aumentó 0.002 %
Desintegración	No mayor a 15 minutos (900 segundos)	Disminuyó 16 segundos	Disminuyó 48 segundos	Disminuyó 24 segundos
Contenido de Agua (Método Karl Fisher)	Menor al 6%	Aumentó 1,00 %	Aumentó 0,77 %	Aumentó 0,68 %
Disolución	No menor a 95 % (Q) en 30 minutos	Disminuyó 2.09%	Disminuyó 4.51%	Disminuyó 2.0%
Dosaje	90 mg/caps - 110 mg/caps 90 % - 110 %	Disminuyó 1.21%	Disminuyó 2.56 %	Disminuyó 5.14 %

Los siguientes gráficos, muestran la tendencia de lo que ocurre con las muestras puestas a condiciones de estrés (Estabilidad Acelerada), para determinar la vida útil del producto (Datos obtenidos del Anexo 26).

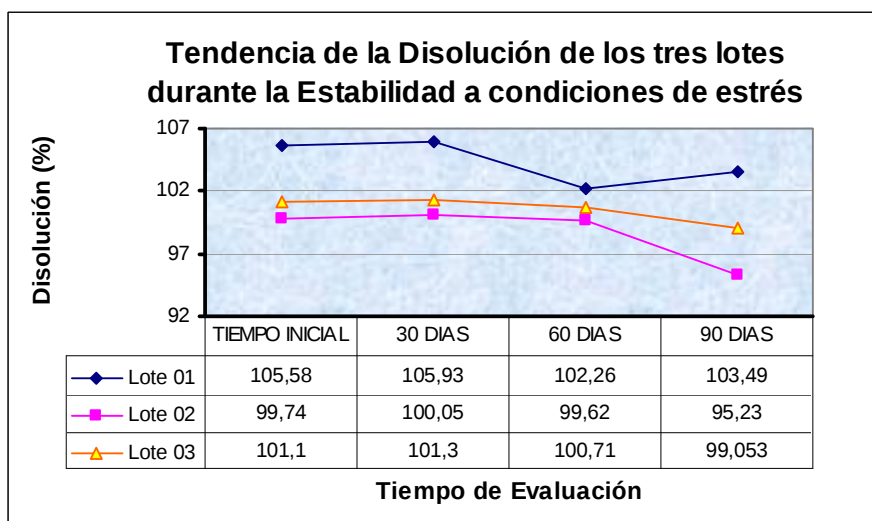
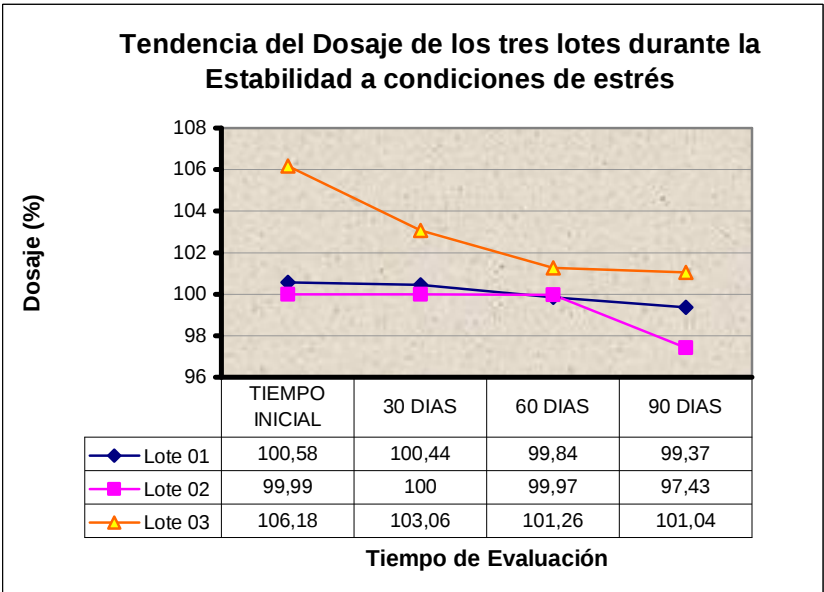


Gráfico 5. Tendencia de la Disolución de los tres lotes durante la Estabilidad a condiciones de estrés.

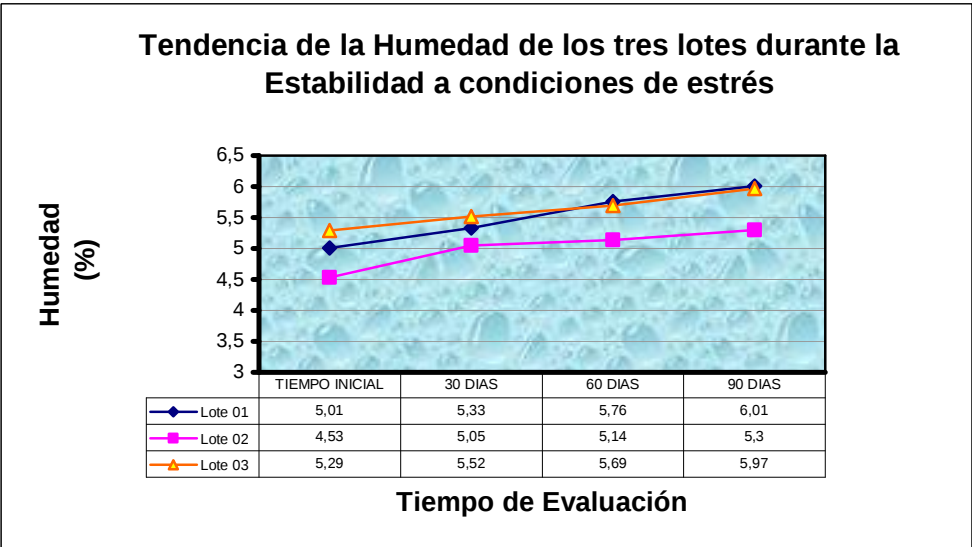
Se observa en el gráfico 5, que hay disminución en el porcentaje de disolución a medida que transcurre el tiempo. Sin embargo, esta disminución se encuentra dentro de los rangos establecidos.

Comportamiento similar ocurre con respecto al dosaje, como se observa en el gráfico 6, no hay una pérdida significativa de la potencia del Principio Activo.



***Gráfico 6.** Tendencia del Dosaje de los tres lotes durante la Estabilidad en condiciones de estrés.*

Se puede observar en el gráfico 7, que la humedad con relación al tiempo va aumentando, pero el contenido de humedad se mantiene dentro de los límites.



***Gráfico 7.** Tendencia de la Humedad de los tres lotes durante la Estabilidad a condiciones de estrés.*

Por los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta que se realizó una estabilidad acelerada, se le puede dar al producto un periodo de vida útil de un año.

4.11. Resultados Experimentales Microbiológicos.

Las muestras fueron enviadas a un Laboratorio particular (Ver Anexo 27), en donde se le realizaron pruebas de Contaje Total de Aerobios, Gérmenes Coliformes, y Contaje Total de Levaduras y Hongos, siendo los resultados satisfactorios para este estudio, como se observa en la Tabla 16. Obteniendo resultados iguales en los tres lotes.

Tabla 16. *Resultados del Análisis Microbiológico del Producto.*

Análisis	Lote 01, 02, 03.
Contaje de Aerobios	Menos de 10 UFC / g de muestra
Gérmeses Coniformes	Ausencia
Contaje total de Levaduras y Hongos	Menos de 10 UFC / g de muestra

4.12. Evaluación de los Resultados del uso del Medicamento.

Para comprobar la eficacia de las cápsulas a base de semilla de papaya (Paw-Digestive), se realizó un estudio de tipo prospectivo, cuyo universo estuvo constituido por 40 pacientes que sufrían de estreñimiento. De los cuales, el 65 % eran mujeres y el 35 % hombres, comprendidos entre los 28 y 79 años de edad.

Para este estudio se les recetó, tomar las cápsulas tres veces al día, antes de cada comida, por un periodo de 30 días (Anexo 28). Los cuales fueron evaluados de la siguiente manera:

Buena: 1 o 2 deposiciones diarias.

Moderada: Deposiciones cada 2 días.

Mala: Si continúa igual.

Obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 17. Resultados de Evaluación en los 40 Pacientes tratados con Paw-Digestive

Clasificación	No. Casos	Porcentaje
Bueno	26	65
Moderado	10	25
Malo	0	0
Deserción	4	10

Se puede observar en la tabla 17 y gráfico 8, que de 40 pacientes que tomaron Paw-Digestive, hubo una mejoría Buena de 26 pacientes (65%); 10 pacientes (25 %) con una respuesta moderada.

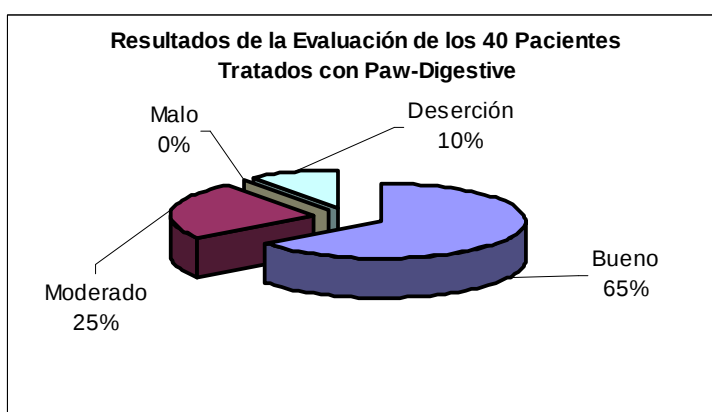


Gráfico 8. Evaluación de los 40 Pacientes tratados con Paw-Digestive

4.13. Cálculos.

4.13.1. Contenido de Humedad expresado en Porcentaje.

Rango: No mayor 6 %

Formula:

$$\%Humedad = \frac{Pi - Pf}{Pi} \times 100$$

En donde:

Pi = Peso inicial de la muestra en gramos.

Pf = Peso final de la muestra en gramos.

4.13.2. Porcentaje de Friabilidad.

Rango: No mayor 1 %

Formula:

$$\% = \frac{Pi - Pf}{Pi} \times 100$$

En donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.

Pf = Peso final de la muestra en gramos.

4.13.3. Porcentaje de Disolución.

Rango: No menos del 90 % a 30 minutos.

Formula:

$$\% = \frac{\text{Abb. muestra}}{\text{Abb. estándar}} \times 0.04 \text{ mg} \times 900 \text{ mL} \times 2.5 \text{ mg/mL}$$

En donde:

Abb. = Absorbancia.

Datos.

Diluciones realizadas.

100 mg _____ 900 mL.
 ↓
 10 mL 25 mL

4.13.4. Contenido de Principio Activo.

Rango: 90 ñ 110 %.

Formula:

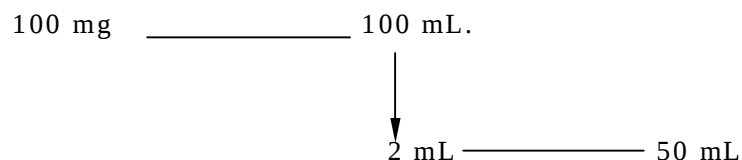
$$\% = \frac{\text{Abb. muestra}}{\text{Abb. estándar}} \times 0.04 \times 100 \text{ mL} \times 25 \text{ mg/mL}$$

En donde:

Abb. = Absorbancia.

Datos.

Diluciones realizadas.



CAPITULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

5.1. Conclusiones.

Una vez terminado el estudio para la obtención de las cápsulas a base de semilla de papaya, mediante el proceso de secado, y hecho los análisis respectivos, conforme a las normas establecidas por la Farmacopea, se llegó a las siguientes conclusiones:

- La papaya es una fruta que se produce en las zonas tropicales, y que por sus propiedades tanto alimenticias como medicinales,

todas sus partes pueden ser aprovechadas; constituyéndose en una alternativa importante para la salud.

- Es un fruto de fácil cultivo en nuestro medio, se cosecha durante todas las épocas del año, y no se requiere de mucha inversión para su producción.
- Por ser un fruto natural, alimenticiamente no se conoce que tenga efectos secundarios o nocivos, para quienes lo ingieren.
- Medicinalmente, el estudio realizado nos da evidencia de las principales bondades del producto, y el método de su procesamiento.
- El tiempo y temperatura de secado de la semilla, es un factor muy importante, ya que de esto depende que el producto se conserve por mucho mas tiempo.
- De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que los métodos de ensayo realizados, para la identificación y valoración del principio activo son precisos, exactos, específicos y sensibles, para los parámetros evaluados en este estudio, ya que se encuentran dentro de los rangos establecidos.
- El producto manufacturado, es apto para el consumo humano en el tratamiento contra el estreñimiento.
- No solo mejora la digestión, sino que además, reduce la presencia de parásitos intestinales, que tanto mal causan a la población en general.

5.2. Recomendaciones.

- Continuar con los estudios de los beneficios que tiene la semilla de papaya.
- Realizar otros estudios, aprovechando todas las partes de la papaya, ya que éstas tienen beneficios, que son de gran utilidad para la salud.
- Continuar con el estudio de vida útil del producto.
- Promocionar el uso de medicamentos elaborados a base de frutos naturales con propiedades medicinales, ya que los factores de riesgo en el organismo, son en menor proporción que los manufacturados químicamente.

- No usar ningún producto laxante, por un largo periodo, puesto que estos crean adicción, y provocan cambios en la función normal del organismo.
- Consumir abundante fruta, verduras, alimentos ricos en fibra, y beber mucha agua.