

Influencia del extracto de Chamana (*Dodonaea viscosa*) en la estabilidad de jarabe de Vitamina C

MIREYA MEDINA^{a*}, DAYANA BORJA^a
Facultad de Ciencias Químicas,
a Universidad Central del Ecuador (UCE), Quito, Ecuador

*Correspondencia: mir_medina02@hotmail.com

Recibido: 30 de septiembre 2017, Aceptado: 24 de noviembre de 2017

Resumen

Dodonaea viscosa (Chamana) tiene potencial biológico, gracias a metabolitos secundarios presentes, principalmente en su raíz y hojas. Entre sus atributos resalta su actividad antioxidante, motivo por el cual, en este trabajo se evaluó cómo influye la capacidad antioxidante que presenta el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Dodonaea viscosa* en la estabilidad del jarabe de vitamina C. Se realizaron tres lotes piloto de jarabe de ácido ascórbico: 1) libre de antioxidante, 2) con antioxidante natural (extracto) y 3) con antioxidante sintético (metabisulfito de sodio), estos fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerado, bajo los siguientes parámetros: 3 meses, T: $40 \pm 2^\circ\text{C}$; HR: $75 \pm 5\%$. Como resultado se obtuvo que la concentración del principio activo en el producto con metabisulfito de sodio se mantiene por mayor tiempo, mientras que el jarabe con antioxidante natural fue el que presentó mayor actividad antioxidante.

Palabras clave: *Dodonaea viscosa*, capacidad antioxidante, vitamina c, estabilidad.

Influence of Chamana's extract (*Dodonaea viscosa*) in vitamin C syrup stability

Abstract

Dodonaea viscosa (Chamana) has biological potential due to secondary metabolites presented mainly in their root and leaves. The main purpose of this research was to evaluate how the antioxidant capacity presented in the hydroalcoholic extract *Dodonaea viscosa* leaves, influences the stability of the vitamin C syrup. Three pilot batches of ascorbic acid syrup were carried out: 1) free of antioxidant, 2) with natural antioxidant (hydroalcoholic extract) and 3) with synthetic antioxidant (sodium metabisulfite). These samples were subjected to an accelerated stability study, under the following parameters: 3 months, T: $40 \pm 2^\circ\text{C}$; RH: $75 \pm 5\%$. As a result, the product with the highest API concentration over time was the one containing sodium metabisulfite. On the other hand, the one with the highest antioxidant capacity was the syrup with natural antioxidant.

Keywords: *dodonaea viscosa*, antioxidant capacity, vitamin C, stability.

1. Introducción

En la actualidad, la población consume un sin número de vitaminas para mantener su salud, entre ellas, el ácido ascórbico. Esta vitamina hidrosoluble presenta propiedades benéficas, una de las más relevantes es su capacidad antioxidante. Diferentes factores tales como: presencia de oxígeno, metales, cambios de pH, concentraciones de sales y azúcares, enzimas, aminoácidos, oxidantes y reductores, luz, dosificación multidosis, entre otros afectan directamente a la estabilidad del jarabe de vitamina C [1], siendo éste una de las formas farmacéuticas líquidas más sensibles a los agentes mencionados.

La degradación del ácido ascórbico (AA) se produce mediante procesos oxidativos que resultan de la transferencia de dos electrones. Primero se origina el monoanión ascorbato (AH), el mismo que con la pérdida adicional de un segundo electrón, forma el ácido L-de-hidroascórbico (ADA), éste es altamente inestable y susceptible a la hidrólisis del anillo lactónico, que se hidroliza con gran facilidad para producir ácido 2,3-dicetogulónico (DCG), que posteriormente se degrada por descarboxilación, con la consiguiente pérdida del valor funcional y nutricional del ácido ascórbico (AA) [2].

Según Manjilstha Dhananjay Pujar, *Dodonaea viscosa* es una planta con un elevado potencial biológico gracias a la cantidad de compuestos fenólicos y polifenólicos que contiene, siendo estos responsables de su actividad antioxidante [3].

Las diferentes formas farmacéuticas sometidas a distintas condiciones de almacenamiento, presentan una mayor estabilidad y por ende un mayor contenido de su principio activo cuando un antioxidante forma parte de su formulación [4].

Un antioxidante neutraliza las especies reactivas. Además si éstos se encuentran juntos en un mismo sistema pueden presentar algunas interacciones produciendo así diversos efectos: sinergismo, adición y antagonismo según Criado Dabrowska & Moya Mir [5].

Existen diversas propuestas para evitar que el ácido ascórbico, el cual también posee capacidad antioxidante se degrade rápidamente en las diferentes formas farmacéuticas, considerando que las líquidas son las más vulnerables. Aprovechar la gran biodi-

versidad natural que tiene Ecuador representa una opción, ya que varias especies vegetales gozan de actividad antioxidante.

La adición del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Dodonaea viscosa*, al jarabe de vitamina C, se lo realizó con varios objetivos: evitar la sobredosificación del principio activo en la forma farmacéutica líquida representando un ahorro económico a nivel industrial, potenciar por un efecto de adición o sinergismo la capacidad antioxidante final de la forma farmacéutica líquida, mantener las cantidades iniciales del principio activo por un mayor periodo de tiempo asegurando así el efecto farmacoterapéutico, lo cual influye de manera positiva en la salud y economía de la población que lo adquiera.

2. Parte Experimental

La investigación ejecutada se realizó en etapas:

Etapa I: Obtención del extracto hidroalcohólico de *Dodonaea viscosa*.

Se mezcló 100g de hojas secas y molidas con 400ml de etanol 70°, se dejó macerar por 48h con agitación constante, posteriormente se filtró al vacío, se reservó el filtrado (filtrado 1) y se percoló el residuo con 450ml de etanol 70° por 48h, 5 gotas/min, se filtró al vacío (filtrado 2). Se une el filtrado 1 + filtrado 2 y se concentra en Rotavapor a 30°C hasta consistencia sirope.

Etapa II: Se formuló y elaboró tres lotes piloto de 16 muestras de jarabe de vitamina C de 30ml a una concentración de 100mg/5ml. El primer lote libre de antioxidante, segundo lote con antioxidante natural (extracto hidroalcohólico de las hojas de *Dodonaea viscosa*) y tercer lote con antioxidante sintético (metabisulfito de sodio).

Etapa III: Se cuantificó el contenido de ácido ascórbico presente en el jarabe, a los tiempos (1, 15, 30, 60 y 90 días) mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y con detector UV.

Tabla 1. Parámetros de cuantificación de Vitamina C, por HPLC en fase reversa

Parámetro	Condición de operación
Estándar	Ácido ascórbico
Tipo de columna	C 18
Tamaño de partícula	3 μ m
Longitud	150 mm
Diámetro interno	4,6mm
Temperatura de columna	24.0 \pm 2.0°C
Fase móvil	Ácido fosfórico al 0,01% / metanol / acetonitrilo (90:8:2)
pH fase móvil	2,84 \pm 0,03
Velocidad de flujo	1.0ml/min
Volumen de inyección	20,0ul
Temperatura de muestras	24.0 \pm 2.0°C
Detector	UV (254nm)
Tiempo de retención	2,15 \pm 0,30 min

Etapa IV: Se Determinó la capacidad antioxidante del producto terminado empleando el método de Blois (radical DPPH) acorde al procedimiento reportado por Recalde Armas, 2014 [6] a los tiempos (1, 15, 30, 60 y 90 días).

Etapa V: Control de calidad de jarabe de vitamina C, acorde lineamientos para formas farmacéuticas líquidas (inspección visual, densidad, pH) [7] [8]. El ensayo microbiológico se realizó a los tiempos 1 y 90 días [9].

3. Resultados y Discusión

Tanto para la cuantificación de ácido ascórbico como para determinación de la capacidad antio-

xidante se empleó un diseño factorial modelo AXB (tabla 2), con su respectivo análisis de varianza (Anova multifactorial).

Variables Independientes

- Tipo de antioxidante y tiempo.

Variables Dependientes

- Concentración de ácido ascórbico, en el producto final.
- Porcentaje de inhibición del radical 2,2-difenil-1-picrihidrazilo (DPPH), en el producto final.

Tabla 2. Características de diseño

Factor A	Tipo de antioxidante
Factor B	Tiempo
Número de tratamientos (AXB)	3X5= 15
Número de muestras por punto temporal (n)	3
Número de corridas n(AXB)	3(3X5)= 45
Variables respuesta	- Concentración de Vitamina C (mg/5ml) - Porcentaje de inhibición de radicales libres (DPPH)

Tabla 3. Características de los factores de estudio

Factores de estudio			
Tiempo (días)	Representación	Tipo de antioxidante	Representación
1	T1	Libre	L
15	T2	Natural	N
30	T3	Sintético	S
60	T4		
90	T5		

Tabla 4. Combinaciones entre factores

Tipo de antioxidante		Concentración de Vitamina C (mg/5ml) Porcentaje de inhibición de radicales libres			
		T1	T2	T3	T4
L		L1T1	L1T2	L1T3	L1T4
		L2T1	L2T2	L2T3	L2T4
		L3T1	L3T2	L3T3	L3T4
		N1T1	N1T2	N1T3	N1T4
N	Repeticiones	N2T1	N2T2	N2T3	N2T4
		N3T1	N3T2	N3T3	N3T4
		S1T1	S1T2	S1T3	S1T4
S		S2T1	S2T2	S2T3	S2T4
		S3T1	S3T2	S3T3	S3T4

Para elaborar las hipótesis para el análisis de varianza del diseño factorial AXB se consideraron los tratamientos presentados en (Tabla 4).

Hipótesis para la cuantificación del ácido ascórbico son las siguientes:

*Para el Factor A (Tipo de antioxidante)

$$H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_a = 0$$

$$H_1: \alpha_i \neq 0 \text{ para algún } i$$

H_0 El tipo de antioxidante no ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

H_1 El tipo de antioxidante ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

*Para el Factor B (Tiempo)

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_b = 0$$

$$H_1: \beta_j \neq 0 \text{ para algún } j$$

H_0 El tiempo no ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

H_1 El tiempo ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

*Para la interacción AB (Tipo de antioxidante – tiempo)

$$H_0: (\alpha\beta)_{ij} = 0 \text{ para todo } ij$$

$$H_1: (\alpha\beta)_{ij} \neq 0 \text{ para algún } ij$$

H_0 La interacción tipo de antioxidante – tiempo ejerce efecto sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes.

H_1 La interacción tipo de antioxidante – tiempo no ejerce efecto sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes.

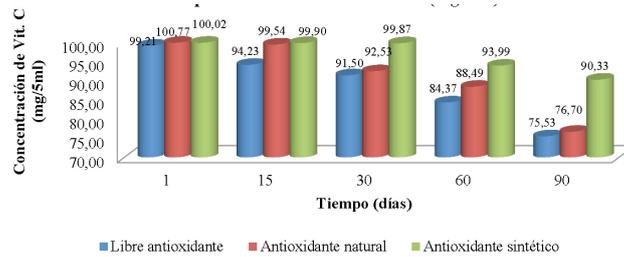


Gráfico 1. Relación tipo de antioxidante, tiempo y concentración de Vitamina C.

Se cuantificó el contenido de principio activo en los diferentes jarabes mediante HPLC, obteniendo los resultados que se muestran en la gráfica 1, se observa que a medida que avanza el tiempo (1 – 90 días) la concentración de vitamina C disminuye. En el jarabe libre de antioxidante la reducción de activo es notoria hasta llegar a 24,47% menos de su concentración inicial. La adición de antioxidante natural ayuda a mantener la concentración de vitamina C los primeros 30 días, pero en el día 90 ya muestra un decremento de 23,3% similar al producto que no contiene antioxidante. El jarabe que contiene antioxidante sintético es aquel que presenta el mejor resultado ya que el último día de cuantificación presenta únicamente un 9,67% menos de su cantidad original.

Análisis estadístico - Concentración de Vitamina C

Tabla 5. Análisis de Varianza para Concentración de Vitamina C.

Fuente	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES		
A: Tipo de antioxidante	47,59	0,0000
B: Tiempo	103,40	0,0000
INTERACCIONES		
AB	6,24	0,0001

En la tabla 5, se observa que los factores principales: tipo de antioxidante y tiempo, además de la interacción entre ellos, tienen un efecto estadísticamente significativo sobre Concentración de Vitamina C con un 95,0% de nivel de confianza, debido a que los valores de P son menores a 0,05. Esto conlleva a comprobar las siguientes hipótesis de trabajo:

H_1 El tipo de antioxidante ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

H_1 El tiempo ejerce efecto significativo sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes de vitamina C.

H_1 La interacción tipo de antioxidante – tiempo ejerce efecto sobre el contenido de ácido ascórbico de los jarabes.

Tabla 6. Pruebas de Rangos Múltiples para Concentración de Vitamina C por Tipo de antioxidante.

Tipo de antioxidante	Media LS	Grupos Homogéneos
Libre antioxidante	88,8717	X
Ant. natural	91,6071	X
Ant. sintético	96,8226	X

La tabla 6, indica los resultados obtenidos al aplicar un procedimiento de comparación múltiple (Tukey) para determinar qué medias con respecto al tipo de antioxidante son significativamente diferentes de otras. La alineación de las X's no es homogénea, esto indica que existe diferencias estadísticamente significativas entre las tres medias en cuestión con un nivel del 95% de confianza. Siendo el jarabe con antioxidante sintético el que muestra la mayor media, por ende el que mejor actúa para mantener la concentración del ácido ascórbico.

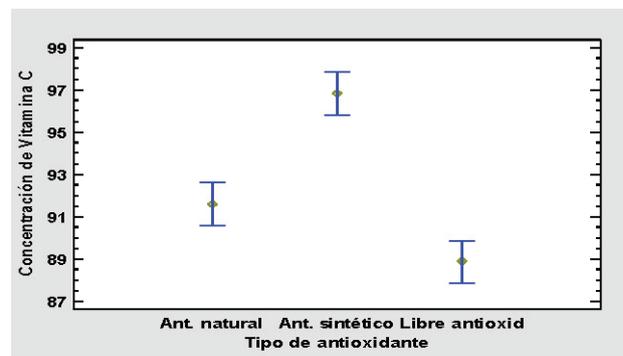


Gráfico 2. Gráfica de medias – pruebas de múltiple rangos para concentración de vitamina C por tipo de antioxidante.

De acuerdo a al gráfico 2, el jarabe de vitamina C que contiene antioxidante sintético, presenta una media más elevada, esto significa que este antioxidante da una mejor protección al principio activo.

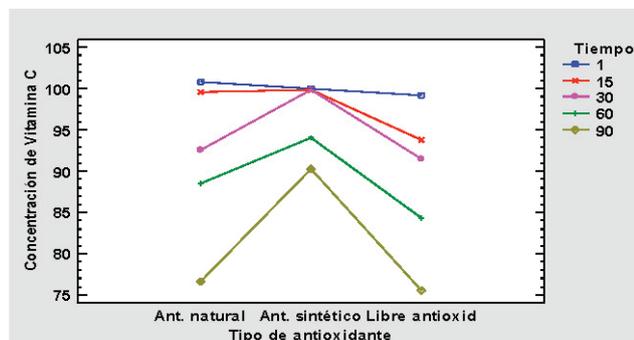


Gráfico 3. Efecto de las interacciones de dos factores (tipo de antioxidante y tiempo) sobre la concentración de vitamina C (mg/5ml).

En la gráfica 3, se muestra que en el día uno las concentraciones de vitamina C son equivalentes, en el día 15 el jarabe libre de antioxidante disminuye notoriamente la cantidad de activo mientras que en los productos que contienen antioxidantes el principio activo se mantiene. En el día 30 el único jarabe que mantiene la concentración inicial de ácido ascórbico es aquel que contiene el antioxidante sintético, los otros dos casos continúa mostrando un

decremento. A partir del día 60 en los productos con los tres tipos de antioxidantes se observa una reducción del ácido ascórbico.

Finalmente el jarabe con metabisulfito de sodio que estuvo sometido a T: $40 \pm 2^\circ\text{C}$; HR: $75 \pm 5\%$ durante 90 días fue el que tuvo mayor cantidad de vitamina C, demostrando así que el metabisulfito pierde fácilmente sus electrones para neutralizar las especies reactivas, de ésta forma impide que el ácido ascórbico pierda sus electrones y por ende no se degrade.

Para la determinación del porcentaje de inhibición de radicales libres (DPPH), se consideraron las mismas hipótesis que se emplearon para la cuantificación del ácido ascórbico, cambiando la variable respuesta.

La gráfica 4 indica, el porcentaje de inhibición de radical DPPH del jarabe de Vitamina C: libre de antioxidante, con antioxidante natural y con antioxidante sintético a (1, 15, 30, 60 y 90 días).

Se observa que sí influye la incorporación de antioxidantes en la formulación del jarabe de vitamina C. El producto terminado que contiene antioxidantes ya sea el extracto hidroalcohólico de *Dodonaea viscosa* o el metabisulfito de sodio, mantiene su actividad antioxidante a los 90 días, mientras que el jarabe simple no.

De lo anterior mencionado, se concluye que si existe interacción de adición entre los antioxidantes presentes en cada una de las formulaciones.

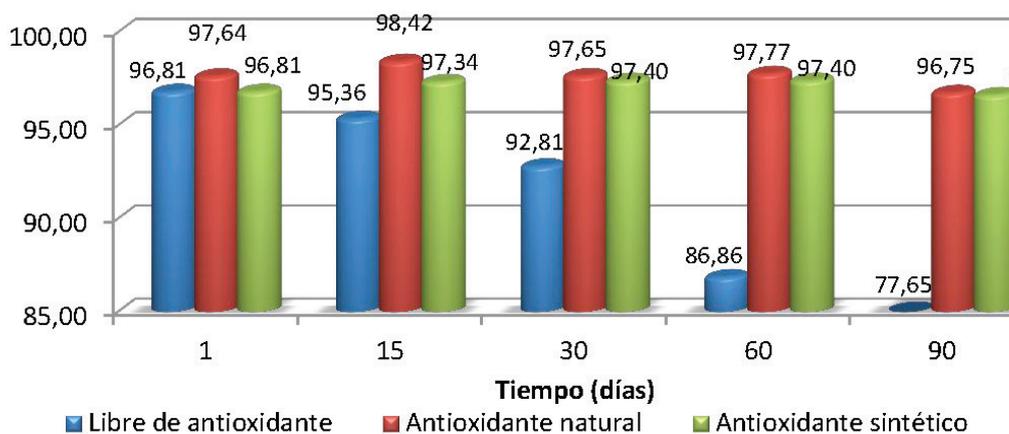


Gráfico 4. Porcentaje de Inhibición de radical DPPH en función del tiempo y tipo de antioxidante

Tabla 7. Análisis de Varianza para Inhibición de radicales libres

Fuente	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES		
A: Tipo de antioxidante	1655,21	0,0000
B: Tiempo	424,96	0,0000
INTERACCIONES		
AB	334,43	0,0000

Análisis estadístico - % de inhibición

En la tabla 7, se aprecia que los factores principales: tipo de antioxidante y tiempo, además de la interac-

ción entre ellos, tienen un efecto estadísticamente significativo sobre el porcentaje de inhibición de radicales libres con un 95,0% de nivel de confianza, debido a que los valores de P son menores a 0,05. Esto conlleva a comprobar las siguientes hipótesis de trabajo:

H_1 El tipo de antioxidante ejerce efecto significativo sobre el porcentaje de inhibición del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

H_1 Existe diferencia significativa en el porcentaje de inhibición del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) entre los jarabes de vitamina C debido a los diferentes periodos de tiempo.

H_1 La interacción tipo de antioxidante – tiempo ejerce efecto sobre el porcentaje de inhibición del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

Tabla 8. Pruebas de Rangos Múltiples para Inhibición de radicales libres por Tipo de antioxidante.

Tipo de antioxidante	Media LS	Grupos Homogéneos
Libre antioxidante	89,9013	X
Ant. sintético	97,114	X
Ant. natural	97,6453	X

La tabla 8, muestra los resultados obtenidos al aplicar un procedimiento de comparación múltiple (Tukey) para determinar qué medias de porcentaje de inhibición de radicales libres (DPPH) son significativamente diferentes entre sí. La alineación de las X's no es homogénea, esto indica que existe diferencias estadísticamente significativas entre las tres medias en cuestión con un nivel del 95% de confianza. Siendo el jarabe con antioxidante natural el que muestra la mayor media por ende el producto con mejor capacidad antioxidante, caso contrario ocurre con el producto libre de antioxidante que exhibe la media más baja.

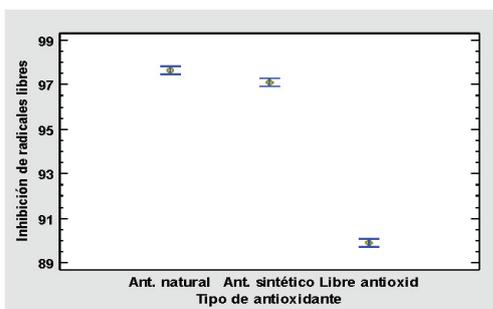


Gráfico 5. Gráfica de medias – pruebas de múltiple rangos para inhibición de radicales libres por Tipo de antioxidante.

De acuerdo a la gráfica 5, se observa que el jarabe de vitamina C libre de antioxidante posee la media más baja, seguido del jarabe con antioxidante sintético y finalmente por aquel que contiene antioxidante natural, esto significa que el antioxidante natural es aquel que proporciona mayor capacidad antioxidante.

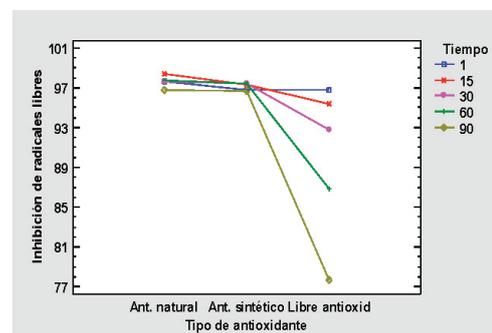


Gráfico 6. Efecto de las interacciones de dos factores (tipo de antioxidante y tiempo) sobre el porcentaje de inhibición de radicales libres (DPPH).

En la gráfica 6, se muestra que el porcentaje de inhibición del radical DPPH en el jarabe libre de antioxidante va en decremento a medida que transcu-

En los días, mientras que los productos que contienen el antioxidante natural y el sintético la variable respuesta se mantiene a lo largo del tiempo (del día 1 al 90).

Se efectuó el control de calidad de los jarabes de vitamina C, considerando parámetros organolépticos, físicos y microbiológicos.

En tabla 9, se aprecia que las características organolépticas se mantienen a medida que transcurre el tiempo, excepto que el color del producto al día 90 presenta un amarillo levemente intenso. Los parámetros físicos como pH y densidad no cambian, se mantienen.

En tabla 10, se aprecia que en lo referente a las características organolépticas el olor y el sabor cambian a partir del día 15, cabe señalar que el sabor ni el olor son desagradables al gusto. El color al día 90 se hace un poco más intenso comparado con el inicial. Con respecto al pH y densidad los valores se conservan.

En la tabla 11, se muestra que el olor cambia ligeramente a partir del día 30, al día 90 el color se hace más intenso y el sabor se mantiene al final. Su aspecto se conserva homogéneo al igual que su pH y densidad.

Según la tabla 12, los productos elaborados cumplen con las especificaciones microbiológicas para formas farmacéuticas acuosas no estériles.

Tabla 9. Evaluación de los parámetros organolépticos y físicos del jarabe de vitamina C libre de antioxidantes en función del tiempo.

Jarabe de Vitamina C						
Parámetros	Tiempo (días)					
	1	15	30	60	90	
Organolépticos	Olor	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
	Color	Amarillo ++	Amarillo ++	Amarillo ++	Amarillo ++	Amarillo +++
	Sabor	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa
	Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Físicos	pH	3,25	3,22	3,20	3,30	3,20
	Densidad	1,2928	1,2929	1,2931	1,2931	1,2935

Tabla 10. Evaluación de los parámetros organolépticos y físicos del jarabe de vitamina C + antioxidante natural en función del tiempo.

Jarabe de Vitamina C + Antioxidante Natural						
Parámetros	Tiempo (días)					
	1	15	30	60	90	
Organolépticos	Olor	Miel	Fresa/Durazno/ miel	Fresa/Durazno/ miel	Fresa/Durazno/ miel	Fresa/Durazno/ miel
	Color	Amarillo +++++	Amarillo +++++	Amarillo +++++	Amarillo +++++	Amarillo +++++
	Sabor	Miel	Miel /Fresa/ Durazno	Fresa/Durazno	Fresa/Durazno	Fresa/Durazno
	Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Físicos	pH	3,46	3,47	3,47	3,48	3,53
	Densidad	1,2612	1,2685	1,2687	1,2684	1,2692

Tabla 11. Evaluación de los parámetros organolépticos y físicos del jarabe de vitamina C + antioxidante sintético en función del tiempo.

Jarabe de Vitamina C + Antioxidante Sintético						
Parámetros	Tiempo (días)					
	1	15	30	60	90	
Organolépticos	Olor	Fresa	Fresa	Ligero a fresa	Ligero a fresa	Ligero a fresa
	Color	Amarillo +	Amarillo +	Amarillo +	Amarillo +	Amarillo ++
	Sabor	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa	Fresa/levemente amargo
	Aspecto	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Físicos	pH	3,37	3,33	3,30	3,34	3,36
	Densidad	1,2941	1,2931	1,2960	1,2948	1,2968

Tabla 12. Control microbiológico

Microorganismos	Especificación	Resultado					
		Libre antioxidante		Ant. Natural		Ant. Sintético	
		0 días	90 días	0 días	90 días	0 días	90 días
Aerobios totales	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml	< 100 ufc/ml
Hongos y levaduras	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml	< 10 ufc/ml
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

4. Conclusiones

Se elaboraron tres lotes piloto de 16 muestras de jarabe de vitamina C de 30ml a una concentración de 100mg/5ml. El primer lote sin contenido de antioxidante, en el segundo lote se empleó antioxidante natural (extracto hidroalcohólico de las hojas de *Dodonaea viscosa*) y en el tercer lote se utilizó un antioxidante sintético (metabisulfito de sodio).

Se determinó que los factores de estudio: tipo de antioxidante, tiempo y sus interacciones ejercen un efecto estadísticamente significativo sobre las variables respuesta: concentración de vitamina C y porcentaje de inhibición del jarabe.

En el jarabe las concentraciones de ácido ascórbico obtenidas a los 90 días después de ser sometido a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y 75 ± 5 % de HR fueron: 75,53%; 76,70%,

90,33% para el producto libre de antioxidante, con antioxidante natural y con antioxidante sintético respectivamente, lo cual indica que el metabisulfito de sodio es el antioxidante que mejor preserva al activo, neutralizando con mayor facilidad especies reactivas presentes y evitando la degradación del principio activo.

El producto con mejor capacidad antioxidante es aquel que contiene el extracto hidroalcohólico de *Dodonaea viscosa* mostrando un 96,75% de inhibición de radical DPPH, ello demuestra que existe interacción de adición entre antioxidantes (ácido ascórbico + extracto hidroalcohólico).

No es posible únicamente con la adición del extracto hidroalcohólico de *Dodonaea viscosa* al jarabe evitar la sobredosificación de la forma farmacéutica líquida ensayada, sin embargo se podría considerar su actividad antioxidante como un atributo beneficioso para la salud.

Referencias

- [1] Ocampo, R., Ríos, L., Ocampo, D., & Betancur, L. (2008). Curso práctico de química orgánica (Primera ed.). (L. Escobar Velásquez, Ed.) Universidad de Caldas.
- [2] Gregory III, J. (s.f.). Chemical Changes of Vitamins. En T. Richardson, J. Finley, T. Richardson, & J. Finley (Edits.), Chemical Changes in Food during Processing (págs. 385 - 387). New York: Van Nostrand Reinhold Company.
- [3] Dhananjay Pujar, M. (Julio de 2012). Dodonaea viscosa flavonoid rich plant and its biological potential.
- [4] Maia, A., Baby, A., Pinto, C., Yasaka, W., Suenaga, E., Kaneko, T., & Robles Velasco, M. V. (2006). Influence of sodium metabisulfite and glutathione on the stability of vitamin C in O/W emulsion and extemporaneous aqueous gel. International Journal of Pharmaceutics, 130-135.
- [5] Criado Dabrowska, C., & Moya Mir, M. (2011). Vitaminas y Antioxidantes. Recuperado el 17 de Febrero de 2017, de Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid: http://2011.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/VITAMINAS_Y_ANTIOX_EL_MEDICO.pdf
- [6] Recalde Armas, S. (2014). Evaluación de la Actividad Gastroprotectora y Antioxidante del Extracto de Croton cajucara Benth. Quito.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. (25 de Noviembre de 2014). Guide to inspections oral solutions and suspensions.
- [8] World Health Organization. (2006). International Pharmacopoeia Monograph on liquid preparations for oral use.
- [9] USP 39 NF34. (2016). United Book Press..