

Tamizaje fitoquímico y estudio de estabilidad del Viocan 3

Phytochemical Screening and Stability Study of Viocan 3

Lázara Sulin González Ferrer^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6008-1306>

Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén² <https://orcid.org/0000-0002-8885-4849>

Yudit Rodríguez Coipel³ <https://orcid.org/0000-0003-1878-8396>

¹Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM. La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. Cuba.

³Unidad de Desarrollo e Innovación. Grupo Empresarial LABIOFAM. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: sulin@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El Viocan 3 es un producto natural para uso oral, compuesto por extractos de *Aloe barbadensis* M (aloe vera), *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng (orégano francés) y savia de pseudotallo de *Musa paradisiaca* L (plátano) en vinagre. Se emplea en veterinaria como aditivo para mejorar el comportamiento productivo y prevenir o coadyuvar en el tratamiento de los procesos infecciosos respiratorios y digestivos en porcinos, conejos y aves.

Objetivo: Determinar los compuestos químicos de interés biológico presentes en el Viocan 3 para comprobar el uso etnomédico atribuido y su período de validez.

Métodos: El producto se obtuvo mediante maceración de las plantas aloe vera, orégano francés y pseudotallo de plátano en vinagre. Se realizó un tamizaje fitoquímico para identificar los principales metabolitos presentes en este y se llevó a cabo un estudio de estabilidad a tiempo real durante nueve meses. Se determinaron los parámetros físico-químicos, características organolépticas, pH,

índice de refracción, densidad relativa y contenido de sólidos totales según la Norma Ramal Cubana (NRSP-312) para extractos vegetales, así como los fenoles totales por Folin-Ciocalteu. Se determinó además el límite microbiano como ensayo microbiológico.

Resultados: Se identificaron en el Viocan 3, metabolitos como azúcares reductores, fenoles y flavonoides; no se detectaron principios amargos y astringentes, alcaloides, saponinas ni mucílagos y mantuvo todos los requisitos de calidad físico-químico y microbiológico analizados durante el período de estudio.

Conclusiones: El Viocan 3 presenta compuestos fenólicos y azúcares reductores. Es estable por un período de nueve meses en frascos de polietileno de alta densidad y brinda una alternativa natural para uso veterinario con garantías de calidad, estabilidad y seguridad microbiológica.

Palabras clave: Viocan 3; estabilidad; tamizaje fitoquímico.

ABSTRACT

Introduction: Viocan 3 is a natural product for oral use, composed of extracts of *Aloe barbadensis* M (aloe vera), *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng (French oregano) and pseudostem sap of *Musa paradisiaca* L (plantain) in vinegar. It is used in veterinary medicine as an additive to improve productive behavior and to prevent or assist in the treatment of respiratory and digestive infectious processes in swine, rabbits and poultry.

Objective: To determine the chemical compounds of biological interest present in Viocan 3 in order to verify the ethnomedical use attributed to it and its period of validity.

Methods: The product was obtained by maceration of the aloe vera plants, French oregano and banana pseudostem in vinegar. A phytochemical screening was performed to identify the main metabolites present in it and a real-time stability study was carried out for nine months. The physicochemical parameters, organoleptic characteristics, pH, refractive index, relative density and total solids content were determined according to the Cuban Ramal Standard (NRSP-312) for vegetable

extracts, as well as total phenols by Folin-Ciocalteu. The microbial limit was also determined as a microbiological test.

Results: Metabolites such as reducing sugars, phenols and flavonoids were identified in Viocan 3; bitter and astringent principles, alkaloids, saponins and mucilages were not detected, and it maintained all the physicochemical and microbiological quality requirements analyzed during the study period.

Conclusions: Viocan 3 presents phenolic compounds and reducing sugars. It is stable for a period of nine months in high density polyethylene bottles and provides a natural alternative for veterinary use with guarantees of quality, stability and microbiological safety.

Keywords: Viocan 3; stability; phytochemical screening.

Recibido: 15/08/2022

Aprobado: 01/07/2023

Introducción

La utilización de plantas medicinales se remonta a los más antiguos orígenes de la humanidad. Su estudio en las últimas décadas ha permitido encontrar nuevas moléculas con posibilidad de actuar como nuevos fármacos.⁽¹⁾

La explotación animal moderna se caracteriza por una alta intensidad productiva, cualquiera que sea la especie. Esto somete a los animales a constantes situaciones estresantes que pueden traer como consecuencia mayor frecuencia en la aparición de enfermedades y disminución de los niveles de producción.⁽²⁾ Los procesos gastrointestinales y respiratorios son los problemas más sobresalientes que afectan la rentabilidad del sistema de explotación que se emplee.

Para contrarrestar estas dificultades, durante años, las dietas fueron suplementadas con antibióticos que mostraron ser efectivos. Sin embargo, su uso indiscriminado trajo como consecuencia el desarrollo de cepas patógenas

resistentes a estos antimicrobianos. Por estas razones, se hace necesario el estudio e introducción en las prácticas de alimentación y manejo de diferentes productos que contribuyan a contrarrestar estos efectos negativos.

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) trabaja por introducir, en los sistemas de producción, productos y tecnologías para la obtención de alimentos sanos que permitan altas producciones con adecuada sostenibilidad económica y con garantía biológica para proteger a los animales y al hombre. Entre estos se encuentran los aditivos zootécnicos que representan un avance terapéutico potencialmente significativo y seguro.⁽²⁾

La fitoterapia tiene grandes ventajas zootécnicas en sistemas ecológicos: a) se adapta muy bien a los ciclos naturales y fisiología de la cría; b) es muy eficaz, junto al manejo sanitario, para recuperar los equilibrios perdidos y normalizar la homeostasis; c) es más económica que la sintética y los residuos eliminados son compatibles con el medio natural; d) se administra fácilmente a través del agua de bebida de los bebederos y depósitos.⁽³⁾

El Viocan 3 es un producto natural para uso oral, no tóxico,⁽⁴⁾ compuesto por extractos de *Aloe barbadensis* M (sábila), *Plectranthus amboinicus* (Lour) Spreng (orégano francés) y savia de pseudotallo de *Musa paradisiaca* L (plátano) en vinagre. Se emplea como aditivo para mejorar el comportamiento productivo y prevenir o coadyuvar en el tratamiento de los procesos infecciosos respiratorios y digestivos en porcinos, conejos y aves. Los reportes del beneficio del amplio uso tradicional en aves, condujo al estudio de este para obtener, desde el punto de vista científico, su justificación y lograr un extracto estandarizado para su producción industrial con calidad y eficacia para uso veterinario, con la inclusión de otras especies animales de interés económico.

El vinagre presenta ácido acético en su composición, un ácido orgánico que, al disminuir el pH intestinal, reduce la carga de coliformes y bacterias patógenas en el tracto gastrointestinal y mantiene un buen balance de la microbiota, reduciendo la ocurrencia de disturbios gastroentéricos comunes en los animales.^(5,6) Además, mejora el uso de los alimentos balanceados y produce una mejor digestibilidad de

minerales como calcio, fósforo, magnesio, zinc, hierro, cobre, además de proteínas y energía.⁽⁵⁾

El *A. barbadensis* M o aloe vera mejora la inmunidad⁽⁷⁾ de los animales; se ha demostrado su actividad biológica como hepatoprotector, digestivo, antiulceroso, antiácido, antiasmático, antiinflamatorio, antiviral, entre otras.^(8,9,10) El orégano francés tiene propiedades broncodilatorias, anticatarrales, antiasmático, antiespasmódico y antimicrobianas.^(9,10) Al seudotallo de plátano se le ha comprobado efectos anticatarrales y antiasmáticos.⁽¹⁰⁾

La calidad y la estabilidad de las formulaciones representan importantes eslabones en el desarrollo de los productos farmacéuticos o naturales. La estabilidad permite definir las condiciones de almacenamiento en el envase propuesto y establecer la vida útil del producto. Ambas son requerimientos fundamentales para el registro de un nuevo producto en el Centro Nacional de Sanidad Animal.⁽¹¹⁾

El objetivo fue determinar los compuestos químicos de interés biológico presentes en el Viocan 3 para comprobar el uso etnomédico atribuido y su período de validez.

Métodos

Obtención del Viocan 3. El orégano francés (partes aéreas), aloe vera (mesófilo) y seudotallo de plátano fueron colectados en el mes de abril del 2019 en el Laboratorio de la Estación Experimental de Plantas Medicinales Juan T. Roig localizado en la provincia de Mayabeque, perteneciente al Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Cada uno de los extractos se obtuvieron por maceración de las plantas frescas orégano francés (partes aéreas), aloe vera (mesófilo) y seudotallo de plátano en vinagre durante siete días. Posteriormente se mezclaron por agitación mecánica. El producto se envasó en frascos plásticos de polietileno de alta densidad con capacidad para 1 L y tapa toly de polietileno de baja densidad con sistema de cierre a presión y sello de inviolabilidad.

Tamizaje fitoquímico. Se realizaron reacciones químicas de identificación mediante cambios de color o formación de precipitados, para detectar la presencia de

metabolitos secundarios en el producto tales como flavonoides, azúcares reductores, fenoles, alcaloides, saponinas, principios amargos y astringentes y mucílagos a través de los ensayos de Shinoda, Fehling, cloruro férrico, Dragendorff y Mayer, espuma, principios amargos y astringentes y mucílagos respectivamente.⁽¹²⁾

Estabilidad del Viocan 3 a largo plazo:⁽¹³⁾ Se elaboraron tres lotes industriales y se le determinaron a tiempo 0, 1, 3, 6 y 9 meses, los parámetros físico-químicos de control de calidad, características organolépticas, pH (con PHmetro HANNA, Argentina), índice de refracción (empleando refractómetro Abbe, China), densidad relativa (con un picnómetro de 25 mL de capacidad) y contenido de sólidos totales (a partir de 5 mL de extracto, utilizando cápsula de porcelana, balanza analítica Sartorius, Alemania; baño de agua y estufa P-Selecta, España) según la Norma Ramal Cubana (NRSP-312) para extractos vegetales.⁽¹⁴⁾ El contenido de fenoles totales fue determinado espectrofotométricamente (espectrofotómetro UV-Vis Knauer, Alemania) por el método colorimétrico con reactivo Folin-Ciocalteu's (Sigma, USA). Se realizó una curva de calibración con 5 puntos empleando como material de referencia ácido gálico. Las lecturas se hicieron a una longitud de onda de 765 nm.⁽¹⁵⁾ El límite microbiano se determinó según el método descrito en la Norma Cubana 585: 2017 "Contaminantes microbiológicos en alimentos-Requisitos sanitarios".⁽¹⁶⁾

Los ensayos se realizaron por triplicado y los datos se procesaron estadísticamente mediante el programa Minitab 17; se calculó la media y la desviación estándar para cada uno. Se realizó el análisis de tendencia del estudio de estabilidad, previamente se hizo el ensayo de covarianza.^(17,18,19)

Los frascos con el producto en estudio se almacenaron a temperatura ambiente (30 ± 2 °C y 70 ± 5 % de humedad relativa) y protegidos de la luz.

Resultados

Mediante el tamizaje fitoquímico realizado al Viocan 3 se comprobó la existencia de diferentes grupos de metabolitos secundarios tales como compuestos fenólicos, flavonoides y azúcares reductores, este último con una presencia abundante (tabla 1).

Tabla 1 - Resultados del tamizaje fitoquímico al Viocan 3

Ensayos	Metabolitos	Extracto
Principios amargos y astringentes	Principios amargos y astringentes	-
Dragendorff y Mayer	Alcaloides	-
Fehling	Azúcares reductores	++
Espuma	Saponinas	-
Shinoda	Flavonoides	+
Cloruro férrico	Fenoles	+
Mucílagos	Mucílagos	-

+: ensayo positivo; -: ensayo negativo; ++: ensayo muy positivo.

Todos los parámetros evaluados durante nueve meses en el estudio de estabilidad en vida de estante, se encuentran dentro de la norma (tabla 2).

Tabla 2 - Resultados del estudio de estabilidad en vida de estante

Parámetros	Norma	Tiempo (meses)	Lotes		
			1	2	3
Características organolépticas	Líquido de color amarillo o amarillo verdoso, no translúcido, puede presentar sedimentos, olor y sabor característico a vinagre.	0	C	C	C
		1	C	C	C
		3	C	C	C
		6	C	C	C
		9	C	C	C
pH	2,5 - 3,5	0	2,85/0,01	2,87/0,01	2,93/0,01

		1	2,87/0,01	2,88/0,02	2,94/0,01
		3	2,87/0,01	2,90/0,01	2,94/0,01
		6	2,99/0,02	2,92/0,02	2,98/0,02
		9	3,04/0,01	2,98/0,02	3,01/0,02
Índice de refracción	1,000 -1,400	0	1,3385/0,00006	1,3362/0,00006	1,3370/0,00010
		1	1,3386/0,00006	1,3364/0,00000	1,3370/0,00006
		3	1,3389/0,00015	1,3364/0,00006	1,3373/0,00006
		6	1,3389/0,00000	1,3370/0,00006	1,3374/0,00012
		9	1,3389/0,00006	1,3372/0,00010	1,3382/0,00006
Densidad relativa (g/mL)	0,900 -1,150	0	1,0086/0,00000	1,0086/0,00006	1,0085/0,00006
		1	1,0086/0,00006	1,0087/0,00010	1,0085/0,00000
		3	1,0086/0,00012	1,0087/0,00006	1,0088/0,00010
		6	1,0091/0,00000	1,0090/0,00010	1,0090/0,00006
		9	1,0098/0,00010	1,0092/0,00006	1,0092/0,00012
Sólidos totales (%)	0,1 - 0,8	0	0,44/0,01	0,24/0,01	0,30/0,00
		1	0,44/0,00	0,24/0,01	0,30/0,01
		3	0,44/0,01	0,24/0,00	0,30/0,02
		6	0,44/0,01	0,23/0,01	0,30/0,02
		9	0,44/0,01	0,23/0,01	0,30/0,01
Concentración fenoles totales (mg/100 mL)	8 - 15	0	13,04/0,01	9,92/0,02	9,34/0,00
		1	12,99/0,02	9,91/0,02	9,34/0,02
		3	12,95/0,01	9,88/0,01	9,31/0,01
		6	12,90/0,01	9,82/0,01	9,25/0,02
		9	12,83/0,02	9,78/0,01	9,25/0,01
Límite microbiano (UFC/mL)	Hongos F. <10 ⁴ Levaduras < 10 ⁴ <i>Salmonella spp</i> en 25 g: Ausencia	0	0	0	0
		9	0	0	0

C: corresponde.

Los resultados expresan el valor medio de las determinaciones/desviación estándar.

El análisis de covarianza se muestra en la tabla 3 para todos los parámetros evaluados (pH, índice de refracción, densidad relativa, sólidos totales y fenoles

totales); todas las pendientes resultaron estadísticamente significativas al ser los valores de p menores de 0,25 por lo que no se puede hacer un modelo único para estimar la vida útil de los tres lotes, sino calcularlo independiente para cada uno a partir de la ecuación de regresión y establecer el menor tiempo como fecha de vencimiento.

Tabla 3 - Resumen del análisis de covarianza a los parámetros de calidad del Viocan 3

Parámetros	Pendiente (Valor p)	Ecuación de regresión	Vida útil estimada (meses)
pH	0,004	$2,8391 + 0,02234 \text{ tiempo}$	25,63
Índice de refracción	0,034	$1,33621 + 0,000114 \text{ tiempo}$	390,11
Densidad relativa	0,054	$1,00843 + 0,000134 \text{ tiempo}$	854,26
Sólidos totales	0,001	$0,24113 - 0,001350 \text{ tiempo}$	82,85
Fenoles totales	0,007	$9,34252 - 0,01172 \text{ tiempo}$	91,63

La ecuación de regresión corresponde a la del lote con menor tiempo estimado.

El índice de refracción, los sólidos totales, la densidad relativa y los fenoles totales presentan poca variación con una vida útil estimada muy elevada según el límite el intervalo de confianza (95 %) para la recta (fig. 1 B, C, D y E). Solo el pH mostró un tiempo menor cercano a los dos años (fig. 1 A).

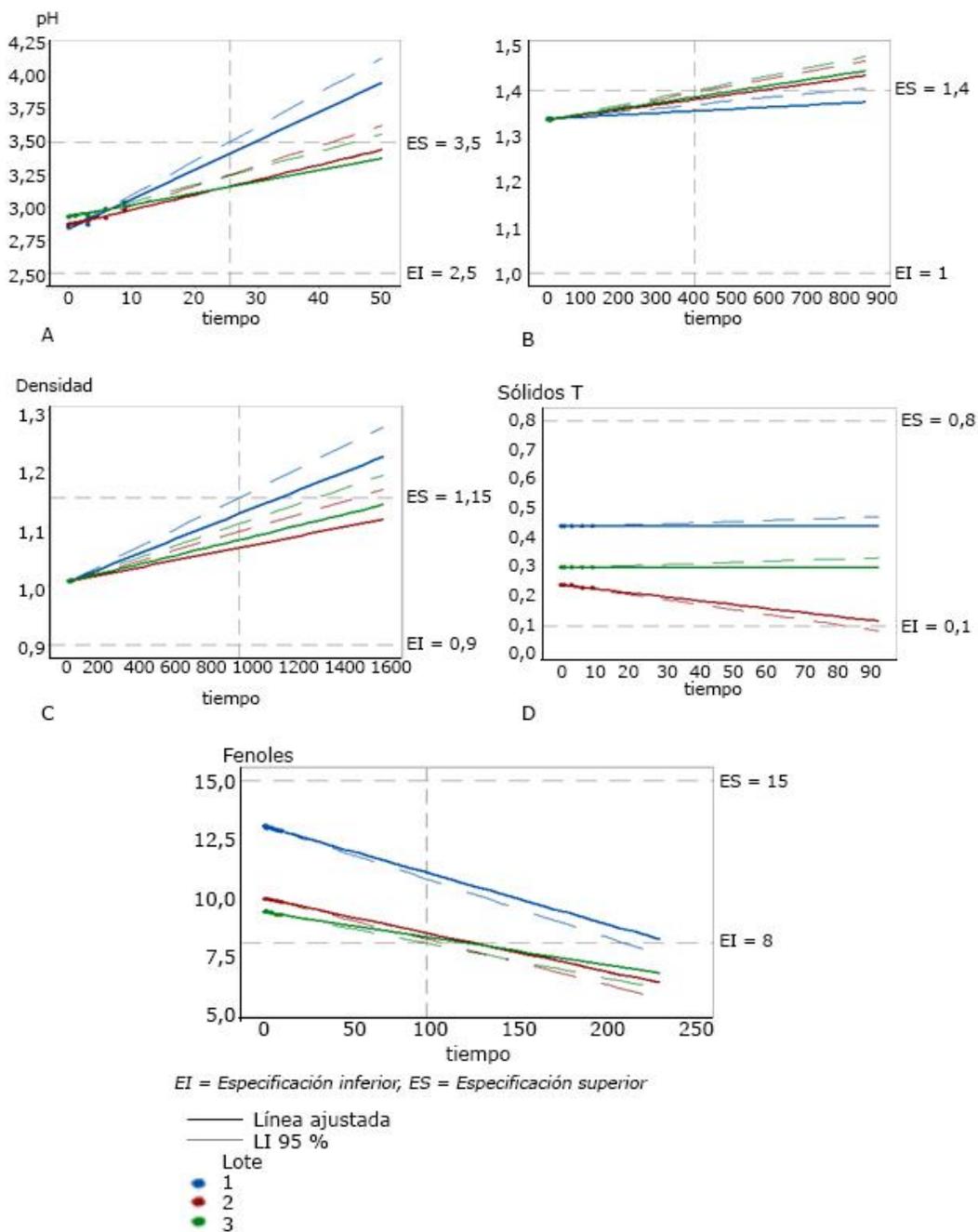


Fig. 1- Comportamiento de los parámetros físico-químicos del Viocan 3. A pH, B índice de refracción, C densidad relativa, D sólidos totales, E fenoles totales.

Discusión

Una de las etapas que permite determinar cualitativamente los principales grupos constituyentes químicos presentes en una planta o extracto es el tamizaje fitoquímico. Los resultados reflejados en la tabla 1 muestran que el Viocan 3 presenta fenoles, flavonoides y azúcares reductores. No se identificaron principios amargos ni astringentes, alcaloides, saponinas y mucílagos. Aunque el aloe vera es rica en mucílagos, no se evidenció como componente en el extracto probablemente debido a la presencia de vinagre que inhibe su extracción.

Los tres lotes industriales de Viocan 3 en estudio durante los nueve meses de análisis, mostraron el mismo color y olor, correspondiente a una coloración amarilla o amarilla verdoso, el extracto no fue traslúcido y puede presentar sedimentos, olor y sabor característico a vinagre; dicha descripción indica la presencia de metabolitos como resultado del proceso extractivo.

Los valores de las determinaciones del pH, después de la elaboración del Viocan 3 hasta los nueve meses en estudio, se encuentran entre 2,5 y 3,5, (tabla 2) indicando que se trata de una solución ácida, lo que ayuda a evitar el crecimiento de bacterias, pues estas no sobreviven en medios ácidos. Esto podría permitir una mayor estabilidad y conservación de este extracto.

Estos resultados denotan un carácter ácido, justificado principalmente por la presencia de vinagre, a lo que se le suma los compuestos resultantes de la extracción que también aportan características identificadas en el tamizaje fitoquímico, tales como fenoles y flavonoides. A pesar de que el producto presenta un pH ácido y se aplica por vía oral, en la forma recomendada para su empleo no resulta irritante a la mucosa oral.⁽²⁰⁾

Los valores del índice de refracción del extracto desde tiempo cero hasta los nueve meses, no mostraron grandes variaciones; se alcanzaron valores superiores al del disolvente empleado para su preparación (vinagre 1,3340), hecho atribuible a la presencia en el medio de sustancias capaces de refractar la luz como resultado del proceso extractivo.

Como puede apreciarse, las respuestas obtenidas para la densidad relativa del producto durante el tiempo en estudio son ligeramente superiores a la del disolvente; esto se justifica por la presencia en el medio de las sustancias extraídas durante la maceración.

Las determinaciones para los sólidos totales de Viocan 3 se mantienen prácticamente constantes para cada lote estudiado durante los nueve meses analizados.

La concentración de fenoles totales del extracto mostró, como se observa en la tabla 2, pequeñas variaciones para cada lote estudiado, desde su elaboración hasta los nueve meses. A pesar de que los fenoles presentes en el extracto se encuentran en bajas concentraciones, se ha demostrado la actividad mucosecretora⁽²¹⁾ y antidiarreica,⁽²²⁾ confirmando las acciones biológicas reportadas en la literatura para este tipo de metabolito secundario y es por ello que se toman como marcador químico del Viocan 3 lo cual justifica el uso de este producto como aditivo para mejorar los procesos respiratorios y digestivos en diferentes especies animales de interés económico.⁽²³⁾

En los ensayos de límite microbiano realizados a cada lote a tiempo cero y a los nueve meses, se demostró que cumplen con el criterio de aceptación descrito en la norma cubana NC 585:2017 “Contaminantes microbiológicos en alimentos – Requisitos sanitarios” para este tipo de producto que se incluye en el grupo 16 alimentos destinados al consumo animal.

Todos los resultados en las determinaciones antes explicadas, no pueden ser comparados pues no existen reportes de estudios de este tipo para este producto, de ahí que estos constituyan la base científica para el fundamento de investigaciones futuras.

El conjunto de los resultados mostrados en la tabla 2, demostraron la estabilidad del producto ya que después de transcurridos nueve meses se mantuvieron todos los parámetros conforme con los límites establecidos en los requisitos de calidad del producto terminado, sin cambios significativos.

El análisis de tendencia al estudio de estabilidad arrojó un período de validez mucho mayor que el propuesto para este aditivo, por lo que se recomienda continuarlo al menos veinticinco meses, teniendo en cuenta la predicción realizada para el pH correspondiente al límite superior de especificación del 95 % de confianza. Los parámetros índice de refracción, densidad relativa y sólidos totales se mantienen prácticamente constantes en el tiempo, por lo que a pesar de ayudar a caracterizar el producto y su calidad, se consideran de poca utilidad para el estudio de estabilidad en vida de estante.

Se concluye que el Viocan 3 presenta en su composición metabolitos tales como flavonoides y compuestos fenólicos que justifican el uso etnomédico atribuido, también presenta azúcares reductores. Se evidenció la estabilidad físico-química y microbiológica a tiempo real por un período de nueve meses en frascos plásticos al cumplir con las especificaciones establecidas, lo que constituye una garantía de la calidad y seguridad de este producto como alternativa para mejorar la salud y el comportamiento productivo de los animales, además de evitar la presencia de residuos de fármacos en la carne y la resistencia bacteriana que generan los antibióticos empleados como promotores de crecimiento cuyo uso está prohibido desde el año 2003.

Referencias bibliográficas

1. Verde MJ, García S y Rivas C. Metodología científica para el estudio de plantas medicinales. En Rivas-Morales C, Oranday-Cárdenas MA & Verde- Star, MJ. (Eds) investigación en plantas de importancia médica. Barcelona, España: OmniaScience; 2016. p. 1-40. Disponible en: <https://www.omniascience.com/books/index.php/monographs/catalog/download/97/410/814-1?inline=1>
2. Beruvides A, Elías A, Valiño EC, Milián G, Lezcano Y, Moliner JL, *et al.* Evaluación del aditivo zootécnico VITAFERT en el comportamiento productivo y de salud en cerditos en preceba. Cuban J. Agric. Sci. 2018 [acceso 05/06/2022];52(1).

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2079-34802018000100049&lng=es&nrm=iso&tlng=es

3. García Romero C. Las terapias naturales en ganadería ecológica. Fitoterapia veterinaria. Ae. 2013 [acceso 05/06/2022];(13):26-27. Disponible en: <http://www.agroecologia.net/recursos/publicaciones/revistas-seae/revista-ae/revista-ae13-vd.pdf>

4. Instituto de Farmacia y Alimentos. Centro de estudios para las investigaciones y evaluaciones biológicas. Universidad de la Habana. Ensayo de toxicidad oral aguda del Viocan 3. Informe final de resultados PI/2018/073. La Habana: IFAL; 2018.

5. Ramírez I, Blanco D. Utilización del ácido acético y orégano en la regulación del ecosistema intestinal de aves de corral. 2009 [acceso 05/06/2022]. Disponible en: https://www.engormix.com/avicultura/acidificantes-aves/utilizacion-acido-acetico-oregano_a27868/

6. Peralta MF, Nilson A, Grosso V, Soltermann A, Miazzo RD. Stevia (Stevia rebaudiana Bertoni): un aditivo natural efectivo en avicultura?. Rev. Ciencias Veterinarias. 2018;36(1):7-18. DOI: [10.15359/rcv.36-1.1](https://doi.org/10.15359/rcv.36-1.1)

7. Huaccho J, Balladares A, Yanac W, Rodríguez CL, Villar M. Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2020;39(6):795-807. DOI: [10.5281/zenodo.4407705](https://doi.org/10.5281/zenodo.4407705)

8. González L, Chotón M, Chico J. Efecto histoprotector de *Aloe vera* L. "sábila" en ratas con daño gástrico provocado por indometacina. Alfa Revista de Investigación en Ciencias Agronómicas y Veterinaria. 2021;5(14). DOI: [10.33996/revistaalfa.v5i14.116](https://doi.org/10.33996/revistaalfa.v5i14.116)

9. García AJ. Monografías de Fitofármacos cubanos basadas en evidencia Científica. La Habana: Editorial Centro de Estudios de Derecho Internacional Humanitario.2016;p:25-32.

10. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Formulario nacional de fitofármacos y apifármacos. 2nd ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.

11. Instituto de Medicina Veterinaria. Laboratorio de Control Estatal. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el registro de medicamentos veterinarios nuevos y conocidos. La Habana: IMV; 2003.
12. Miranda MM, Cuéllar AC. Manual de prácticas de laboratorio. Farmacognosia y productos naturales. Ciudad Habana: Editorial Universidad de la Habana; 2000: 41-49.
13. Comité de La Américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET). Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios. Reg-Est 001. Buenos Aires: CAMEVET; 2019 [acceso 05/06/2022]. Disponible en: <https://rr-americas.woah.org/wp-content/uploads/2020/03/reg-est-001-esp-por.pdf>
14. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Norma ramal de salud pública No. 312. Medicamentos de origen vegetal. Extractos fluidos y tinturas. Métodos de ensayo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1992.
15. Chlopicka J, Pasko P, Gorinstein S, Jedryas A, Zagrodzki P. Total phenolic and total flavonoid content, antioxidant activity and sensory evaluation of pseudocereal breads. LWT- Food Science and Technology. 2012 [acceso 03/07/2022];46:548-555. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0023643811003641>
16. Oficina Nacional de Normalización. ICS: 67.020; 07.100.30. Norma Cubana NC 585:2017 “Contaminantes microbiológicos en alimentos – Requisitos sanitarios”. 5ta ed. Cuba: Oficina Nacional de Normalización; 2017. p. 25-26.
17. Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Guía tripartita armonizada de la ICH. Evaluación de datos de estabilidad Q1E. Suiza: ICH; 2003. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf>
18. Romero M. Estadística para estudios de estabilidad (I). Pharmatech. 2019 [acceso 03/07/2022];46:38-40. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20191113/estadistica-para-estudios-estabilidad-1>

19. Romero M. Estadística para estudios de estabilidad (II). Pharmatech. 2020 [acceso 03/07/2022];48:32-33. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20200227/estadistica-estudios-estabilidad>
20. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Centro de estudios para las investigaciones y evaluaciones biológicas. Ensayo de irritabilidad de la mucosa oral del Viocan 3. Modelo crónico. Informe final de resultados PI/2019/018. La Habana: IFAL; 2018.
21. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Centro de estudios para las investigaciones y evaluaciones biológicas. Estudio de la actividad mucosecretora del Viocan 3. Informe final de resultados IR/PI/2019/019. La Habana: IFAL; 2018.
22. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Centro de estudios para las investigaciones y evaluaciones biológicas. Evaluación de la actividad antidiarreica del Viocan 3 en el modelo de diarrea inducida con aceite ricino en ratones. Informe final de resultados IR/PI/2020/002. La Habana: IFAL; 2020.
23. Colás M, Castillo O, Sánchez A, Pérez EO, Pérez A, López W. Efecto del Viocan 3 en la enterobacteriosis e influencia en los indicadores bioproductivos y de salud en línea ligera. Rev. Cubana de Ciencia Avícola. 2016 [acceso 05/06/2022];40(1):59-69. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/ejemplar/499252>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lázara Sulin González Ferrer.

Metodología: Lázara Sulin González Ferrer, Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén, Yudit Rodríguez Coipel.

Investigación: Lázara Sulin González Ferrer, Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén, Yudit Rodríguez Coipel.

Análisis formal: Lázara Sulin González Ferrer, Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén.

Administración del proyecto: Lázara Sulin González Ferrer.

Recursos: Lázara Sulin González Ferrer, Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén.

Supervisión: Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén.

Redacción – borrador original: Lázara Sulin González Ferrer.

Redacción – revisión y edición: Lázara Sulin González Ferrer, Yamilet Irene Gutiérrez Gaitén, Yudit Rodríguez Coipel.

Financiación

Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM.