

Artículo Original

**CONTROL DE CALIDAD DE DOS INGREDIENTES ACTIVOS
HERBARIOS DE CENTROS DE PRODUCCIÓN LOCAL,
VILLA CLARA**

**QUALITY CONTROL OF TWO HERBAL ACTIVE INGREDIENTS FROM
LOCAL PRODUCTION CENTERS, VILLA CLARA**

Glenda Portela García¹ <https://orcid.org/0009-0009-3561-1913>
Isela Bofil Morrell² <https://orcid.org/0009-0005-0354-2547>
María Elisa Jorge Rodríguez^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-1786-9840>
Yanelis Saucedo Hernández³ <https://orcid.org/0000-0001-5146-5164>
Madiley Pedraza Beltrán³ <https://orcid.org/0000-0003-4426-2777>
Ismarys Ramos Hernández¹ <https://orcid.org/0009-0005-7058-8836>

¹ Departamento Técnico Comercial, Empresa Provincial de Farmacia y Óptica, Villa Clara, Santa Clara, Cuba.

² Centro de Producción Local Remedios, Villa Clara, Cuba.

³ Departamento de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Química y Farmacia. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: Mayo 13, 2024; Revisado: Mayo 24, 2024; Aceptado: Junio 4, 2024

RESUMEN

Introducción:

Las hojas de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng, conocida comúnmente como orégano francés, es utilizada tradicionalmente por su acción como antiasmático, expectorante, broncodilatador y antimicrobiano, mientras que la corteza de *Citrus sinensis* L. se emplea como antiinflamatorio, antitusivo y expectorante.

Objetivo:

Verificar las especificaciones para el control de calidad de los ingredientes activos herbarios obtenidos del polvo de *P. amboinicus* y *C. sinensis*.

Materiales y Métodos:

En este trabajo se realizó el control de calidad de diez lotes suministrados por los laboratorios de diferentes municipios de la provincia de Villa Clara, aplicando ensayos



Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución-No Comercial 4.0 Internacional, lo que permite copiar, distribuir, exhibir y representar la obra y hacer obras derivadas para fines no comerciales.

* Autor para la correspondencia: María E. Jorge, Email: elisa@uclv.edu.cu



descritos en las farmacopeas BP (2020), USP (2017) y en el formulario nacional.

Resultados y Discusión:

Los resultados revelaron que la pérdida por desecación no debe exceder de 11 %, las cenizas totales no deben ser superiores a 20 y 7 % y las cenizas insolubles en ácido clorhídrico no deben exceder el 8 y 2%, para el orégano y la cáscara de naranja respectivamente. La capa delgada demostró la presencia de carvacrol en el orégano francés y quercetina y hesperidina en la corteza de la naranja. Las hojas de *Plectranthus amboinicus* contiene no menos de un 0,7 % de carvacrol y la cáscara de *Citrus sinensis* contiene no menos de un 0,2 % de flavonoides; estos metabolitos aportan las acciones farmacológicas por las que se usan ambas plantas en la medicina tradicional cubana.

Conclusiones:

Ambas materias primas poseen la calidad adecuada al cumplir con los límites de especificación de los ensayos evaluados en el presente trabajo.

Palabras clave: *Citrus sinensis* L.; naranja dulce; orégano francés; *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.

ABSTRACT

Introduction:

The leaves of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng, commonly known as French oregano, are traditionally used for their action as an anti-asthmatic, expectorant, bronchodilator and antimicrobial, while the bark of *Citrus sinensis* L. is used as an anti-inflammatory, antitussive and expectorant.

Objective:

To verify specifications for quality control of herbal active ingredients obtained from *P. amboinicus* and *C. sinensis* powder.

Materials and Methods:

In this study, the quality control of ten lots supplied by the laboratories of different municipalities in the province of Villa Clara was carried out, applying tests described in pharmacopoeias BP (2020), UPS (2017) and in the national formulary.

Results and Discussion:

The results revealed that the loss on drying should not exceed 11%, while the total ashes should not be greater than 20 and 7% and the ashes insoluble in hydrochloric acid should not exceed 8 and 2% for oregano and peel orange, respectively. Thin layer demonstrated the presence of carvacrol in French oregano and quercetin and hesperidin in orange peel. The leaves of *Plectranthus amboinicus* contain not less than 0.7% carvacrol and the peel of *Citrus sinensis* contains not less than 0.2% flavonoids; these metabolites provide the pharmacological actions for which both plants are used in Cuban traditional medicine.

Conclusions:

Both raw materials have adequate quality by complying with the quality specification limits of the tests evaluated in this work.

Keywords: *Citrus sinensis* L.; sweet orange, French oregano; *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud, OMS, ha definido Fitomedicina como la aplicación de ingredientes farmacéuticos activos de origen vegetal en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno, esto es una base que se sostiene en los pilares fundamentales de la farmacología y la terapéutica moderna (OMS, 2013). Los fitomedicamentos o medicamentos fitoterapéuticos, como su nombre lo indica, son aquellos medicamentos formulados a partir de extractos de una determinada planta o combinación de estas en una presentación farmacéutica, mediante procedimientos específicos y que presentan un uso clínico justificado por los estudios correspondientes (Morales y Morales, 2015).

Es importante destacar que la fitoterapia no debe ser considerada como una práctica inocua y que los fitomedicamentos deben ser utilizados siempre y cuando hayan sido registrados y aprobados para una indicación médica por una agencia regulatoria de medicamentos (Jara y col., 2021). Los fitomedicamentos, al igual que el resto de los medicamentos de síntesis, deben cumplir tres aspectos fundamentales: calidad (identidad, pureza y riqueza del material empleado), seguridad (eventos adversos, tóxicos e interacciones farmacológicas) y eficacia (beneficio demostrado de su uso en el tratamiento de determinada afección) (Arumugam y col., 2016).

Las hojas de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng, conocida comúnmente como orégano francés, es utilizada en la medicina tradicional cubana en forma de jarabe al 10% por su acción como anticonvulsivante, antiasmático, expectorante, broncodilatador y antimicrobiano (Arumugam y col., 2016). Otra especie vegetal utilizada en la medicina tradicional cubana es la corteza del fruto de *Citrus sinensis* L., conocida comúnmente como naranja dulce, empleada en forma de jarabe por su acción como antiinflamatoria, antitusiva, expectorante y antihistamínica y en la formulación de champú para tratar la dermatitis seborreica del cuero cabelludo (Cruz, 2017). Las formulaciones anteriores son elaboradas en los laboratorios de producción local de todo el país, utilizando el polvo de dichas plantas como ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAHs). El presente trabajo se centra en la evaluación de ensayos analíticos para su uso en el control de calidad de dos IFAHs, obtenidos en los Centros de Producción Local (CPL) de Villa Clara, los cuales son utilizados para la obtención de los fitofármacos que se comercializan en Cuba obtenidos de ambas plantas.

Por todo lo antes descrito el objetivo del presente trabajo fue verificar las especificaciones para el control de calidad de los ingredientes activos herbarios obtenidos del polvo de *P. amboinicus* y *C. sinensis*.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Material vegetal

Hojas de orégano francés obtenidas de 10 Centros de Producción Local (CPL) de la provincia de Villa Clara, Cuba. La planta es cultivada en organopónicos ubicados en cada municipio y las muestras son recolectadas y suministradas por el Ministerio de la Agricultura.

Corteza de naranja dulce obtenida de 10 CPL de la provincia. Esta corteza es suministrada por la empresa de conservas de Jagüey Grande, lugar donde se cultiva la

fruta, y distribuida a toda la provincia.

Los lotes evaluados fueron rotulados de la siguiente forma, se le asignó una numeración y fue utilizado el nombre de la localidad de la cual procedían: el Lote-1 Municipio de Santa Clara, el Lote-2 Municipio de Ranchuelo, el Lote-3 Municipio de Encrucijada, el Lote-4 Municipio de Caibarién, el Lote 5 Municipio de Remedios, el Lote-6 Municipio de Placetas, el Lote 7 Municipio de Santo Domingo, el Lote 8 Municipio de Manicaragua, el Lote 9 Municipio de Cifuentes y el Lote 10 Municipio de Sagua la Grande.

2.1.1. Obtención del polvo

Para la obtención de los ingredientes farmacéuticos activos herbarios en forma de sólidos pulverulentos, se emplearon 10 lotes de hojas de orégano francés (*Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng) y de corteza de naranja dulce (*Citrus sinensis* L.). Se pesó 1 kg de cada lote (obtenido de diferentes laboratorios de producción local de la provincia de Villa Clara). Una vez recibido el material vegetal fue secado en una estufa durante 24 horas a una temperatura de 30°C, se trituraron, utilizando un molino de cuchillas. El polvo resultante se pasó a través de una malla de 0,9 mm, con el objetivo de buscar una distribución uniforme de tamaño de partícula.

2.2. Ensayos evaluados para el control de la calidad del polvo de ambas plantas.

Los índices de calidad del material vegetal fueron seleccionados teniendo en cuenta los incluidos en las monografías de control de la calidad para ingredientes farmacéuticos activos herbarios (IFAHs) recogidos en la Farmacopea British Pharmacopoeia, (2020) y USP 40 (2017). Estos se agruparon en ensayos de identificación como: descripción macroscópica, microscópica y reacción colorimétrica, ensayos específicos como: elementos extraños, cenizas totales, cenizas insolubles en ácido sulfúrico y pérdida por desecación y el ensayo cuantitativo de determinación de carvacrol para el polvo de orégano y flavonoides totales para la corteza de la naranja.

2.2.1. Ensayos de identificación

- **Descripción macroscópica:** Realizar la descripción de las hojas de orégano francés y la corteza de naranja por simple observación.
 - **Descripción microscópica:** Realizar a las hojas y la corteza, según técnica descrita por Evans (2009), observando en un microscopio estereoscópico, empleando una disolución de hidrato de cloral, para determinar la presencia de elementos que pudieran estar presentes en la célula vegetal.
 - **Reacciones cualitativas colorimétricas.** Se realizaron las reacciones colorimétricas con Cloruro férrico (Cloruro de hierro 10%) y con disolución de vainillina (vainillina en ácido clorhídrico (10 g/L) (British Pharmacopoeia, 2020). En ambas reacciones se realizó una extracción hidroalcohólica (relación sólido/disolvente del 10%), se tomaron 2 mL de cada extracto y se le añadió 1mL del reactivo de color. Se observó la aparición de color en la reacción de forma instantánea. Se determinó el límite de detección según la metodología descrita en las normas ICH (2023).
-

- **Cromatografía de capa Delgada (CCD):**

- Polvo de las hojas de Orégano: Se realizó la CCD para identificar el carvacrol y el timol presente en la muestra utilizando las siguientes condiciones cromatográficas: Fase móvil: Heptano; Fase estacionaria: gel de sílice F₂₅₄ de dimensiones: 10 x 10 cm y 0,2 mm de espesor y Revelador: Asperjar con una solución de anisaldehído (British Pharmacopoeia, 2020).
- Polvo de la Corteza de naranja: Se realizó la CCD para identificar los flavonoides presentes utilizando las siguientes condiciones cromatográficas: Fase móvil: Mezcla n- butanol- ácido acético glacial-agua (40:10:50), Fase estacionaria: gel de sílice F₂₅₄ de dimensiones: 10 x 10 cm y 0,2 mm de espesor y Revelador: luz UV a 365 nm.

2.2.2. *Ensayos específicos*

Como ensayos fueron realizados elementos extraños, cenizas totales, cenizas sulfúricas y pérdida de masa por desecación, siguiendo los procedimientos descritos por la Farmacopea USP 40 (2017), acápite 561 de artículos de origen botánico (capítulo de pruebas y valoraciones químicas).

2.2.3. *Ensayo cuantitativo*

El ensayo cuantitativo aplicado fue diferente para cada planta. Para el polvo de orégano se aplicó la Cromatografía de gases, según método descrito en la British Pharmacopoeia, (2020) para el *Origanum vulgare*, mientras que al polvo de corteza de la naranja fue aplicado el ensayo validado por Rodríguez (2010) para la determinación de flavonoides, basado en quercetina.

2.2.3.1. *Determinación de los límites de especificación*

Para el cálculo de los límites de especificación fue utilizado el método de Bowker. Este método, basado en la estadística, presenta como principal ventaja que permite trabajar con un número reducido de lotes. Para las especificaciones correspondientes a los ensayos incluidos en el acápite 2.2.2 se determinó el límite unilateral de máximo, mientras que para las del ensayo 2.2.3 se determinó el límite unilateral de mínimo, siguiendo la metodología descrita por Suárez (2014).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. *Ensayos para el control de la calidad del polvo obtenido de las hojas de *Plectranthus amboinicus**

3.1.1. *Definición, contenido y características*

- ✓ Definición: Hojas secas pulverizadas de *P. amboinicus*.
 - ✓ Contenido: El polvo contiene no menos de 0,7 % de carvacrol.
 - ✓ Características: Polvo de color verde-parduzco, con olor característico del aceite esencial de orégano. Las características macroscópicas y microscópicas de la planta aparecen descritas en las pruebas de identificación.
-

3.1.2. Ensayos de identificación

Los ensayos de identificación evaluados fueron la descripción macroscópica y microscópica y la cromatografía en capa delgada (CCD).

La descripción macroscópica de las hojas de *P. amboinicus* se corresponde con lo descrito por la (British Pharmacopoeia, 2020) para las dos especies de orégano descritos, con pequeñas modificaciones, según valoración realizada por especialistas botánicos.

La descripción microscópica no se describió en la literatura consultada, por lo que se considera un aspecto novedoso del presente trabajo: El polvo examinado bajo un microscopio usando una solución de hidrato de cloral R muestra los siguientes caracteres de diagnóstico: Fragmentos de la epidermis superior con células con paredes sinuosas y con cuentas, acompañadas de parénquima en empalizada; fragmentos de la epidermis inferior compuestos por células con paredes engrosadas fina e irregularmente, estomas diacíticos, que cubren tricomas y tricomas glandulares; hay dos tipos de tricomas glandulares: algunos de tipo lamiáceo con 12 células, en vista de superficie, y un tipo raro con una cabeza unicelular y un tallo bi o tricelular. Los tricomas que cubren tienen paredes gruesas y verrugosas y contienen agujas finas de oxalato de calcio; algunos son cónicos, multicelulares y cerrados, mientras que otros, que son raros, son unicelulares; hay granos de polen ocasionales con exinas suaves.

Con respecto a la cromatografía de capa delgada (CCD), se identificó el carvacrol en todas las muestras bajo la luz UV (254 y 365 nm) en comparación con el patrón de referencia empleado bajo las mismas condiciones cromatográficas. Se detectó la mancha de carvacrol a un valor de $R_f = 0,53$ aunque en las muestras L-03, L-05, L-06, L-07, L-09 y el L-10 la mancha fue poco perceptible.

3.1.3. Ensayos específicos

La tabla 1 incluye los ensayos específicos evaluados para el polvo de orégano: pérdida por desecación, cenizas totales, cenizas insolubles en ácido clorhídrico. Estos valores no se encuentran informados en la literatura consultada para esta materia prima vegetal.

Tabla 1. Resultados obtenidos en la determinación de los límites de especificación para los ensayos específicos de las hojas en polvo de orégano

<i>IFAH</i>	<i>Parámetro</i>	<i>X±SD</i>	<i>LSE</i>
Hojas de <i>P. amboinicus</i>	Pérdida por desecación (%)	9,04 ± 0,64	10,55
	Cenizas totales (%)	16,11 ± 1,08	19,30
	Cenizas insolubles en HCl (%)	5,20 ± 0,58	7,75

X: Media de 25 determinaciones; **SD:** Desviación estándar; **LSE:** Límite superior de especificación.

Como se observa en la tabla 1 los valores obtenidos de los límites superiores de especificación, para cada uno de los ensayos de pureza, resultaron elevados. El LSE de la pérdida por desecación denota que el IFAH se presenta como un producto higroscópico, lo que dificultaría la obtención de una forma farmacéutica sólida sin antes haber resuelto esta dificultad; aunque es importante destacar que el valor obtenido se corresponde con IFAHs descritos en las monografías como es el caso de *Ginkgo biloba*

L. y *Thymus serpyllum*. Por su parte, en los dos ensayos restantes relacionados con las cenizas, que denotan la composición inorgánica de la planta, se obtuvieron también valores altos; para las cenizas totales el valor alcanzado se corresponde con el límite descrito por el Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos (FNFA) para esta planta, mientras que para las cenizas insolubles el valor es muy superior al reportado por Cruz, (2017).

3.1.4. Ensayo cuantitativo

Se aplicó la cromatografía de gases con detector de ionización por llama (GC-FID) como ensayo cuantitativo para evaluar las hojas del orégano francés, ya que el mismo constituye el ensayo de elección para determinar el contenido de carvacrol presente en otras especies de orégano, informadas en farmacopeas actuales (British Pharmacopoeia, 2020). La técnica fue validada por García, (2019). Los resultados obtenidos permitieron verificar el límite unilateral de mínimo para este ensayo con los 10 lotes de los CPL de diferentes municipios de la provincia de Villa Clara, a las mismas se les aplicó el método de Bowker. Se obtuvo un límite mínimo de carvacrol de $0,7 \pm 0,3\%$, valor que se considera novedoso para la planta si se tiene en cuenta que los datos reportados en las monografías vigentes refieren el porcentaje de carvacrol en el aceite esencial de la misma y no en el material vegetal seco y pulverizado.

3.2. Resultados de la evaluación de los ensayos para realizar el control de la calidad del polvo de la corteza del *Citrus sinensis*

3.2.1. Definición, contenido y características

- ✓ **Definición:** Hojas secas pulverizadas de *Citrus sinensis*.
- ✓ **Contenido:** El polvo contiene no menos de 0,24 % de flavonoides totales expresados como quercetina.
- ✓ **Características:** Sólido pulverulento de color pardo, con olor característico del aceite esencial de la naranja. Las características macroscópicas y microscópicas del material vegetal aparecen descritas en las pruebas de identificación.

Ensayos de identificación.

Los ensayos de identificación evaluados fueron la descripción macroscópica y microscópica, la reacción colorimétrica con cloruro de hierro (III) y la CCD.

La descripción macroscópica de la corteza de naranja dulce se corresponde con lo descrito por la British Pharmacopoeia, (2020), mientras que la descripción microscópica no fue encontrada en la literatura consultada, por lo que se considera un aspecto novedoso del presente trabajo. El polvo examinado mostró pequeñas células poligonales con paredes anticlinales ligeramente engrosadas, llenas de cromatóforos de color anaranjado rojizo y estomas anomocíticos muy ocasionales; fragmentos de la hipodermis que muestran engrosamiento colenquimatoso; grupos de parénquima con cada célula que contiene un cristal prismático de oxalato de calcio; fragmentos de glándulas de aceite lisígeno; parénquima que contiene cristales de hesperidina que fueron disueltos en una disolución de hidróxido de potasio R 20 g/L que da un color amarillo.

Para determinar la presencia de polifenoles se utilizó la típica reacción con cloruro de hierro. A la concentración ensayada dicha reacción resultó ser positiva apareciendo un

precipitado de color pardo oscuro instantáneo. En la determinación del límite de detección se declaró 1 mg como la cantidad mínima detectable para esta reacción.

Con respecto a la CCD, en todas las muestras se detectó una mancha bajo la luz UV a una longitud de onda de onda de 365 nm con un valor de Factor de retención (Rf) de 0,84; coincidente con el patrón de referencia de hesperidina. De forma adicional se observaron dos manchas a 254 nm, a Rf de 0,57 y 0,93.

3.2.2. Ensayos específicos

La tabla 2 incluye los ensayos específicos evaluados para el polvo de corteza de naranja dulce: pérdida por desecación, cenizas totales, cenizas insolubles en ácido clorhídrico y los límites superiores de máximo calculados por el método de Bowker. Estos valores no se encuentran informados en la literatura consultada para esta materia prima vegetal.

Tabla 2. Resultados obtenidos en la determinación de los límites de especificación para los ensayos generales que formaran parte de la monografía de calidad del polvo

<i>Parámetro</i>	<i>X±SD</i>	<i>LSE</i>
Pérdida por desecación (%)	9,54 ± 0,45	10,61 (No mayor que 11)
Cenizas Totales (%)	4,23 ± 1,28	7,25 (No mayor que 7)
Cenizas insolubles en HCl (%)	1,21 ± 0,47	2,37 (No mayor que 2)

X: Media de 10 determinaciones; **SD:** Desviación estándar; **LSE:** Límite superior de especificación.

Al comparar los mismos con los valores registrados para ingredientes activos de origen natural que contienen flavonoides, informados en las farmacopeas actuales Eu. Ph. (2019); USP 40 (2017) y la British Pharmacopoeia, (2020), se puede afirmar que en el caso de la pérdida por desecación los valores obtenidos son ligeramente inferiores a los reportados, aunque resultan valores altos, lo que infiere que se deben buscar alternativas para usar el polvo de la planta como ingrediente farmacéutico herbario en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas. El ensayo de cenizas totales posee límites muy variados, justificado por el tipo de suelo, composición de la planta y otros; los resultados obtenidos en el presente trabajo se corresponden con los valores aceptables para este tipo de muestra. Por su parte en el ensayo de determinación de cenizas insolubles en ácido clorhídrico los valores se corresponden, por similitud, a los reportados en la British Pharmacopoeia, (2020) para plantas medicinales, tales como belladona, limón y estramonio; no obstante, es importante aclarar que los mismos resultan altos para la mayoría de las plantas, lo que pudiera estar dado, fundamentalmente, por el tipo de suelo (pardo con carbonato) donde ha sido cultivada la planta, que provoca en la misma una composición variada de elementos inorgánicos.

Por su parte para determinar en el ensayo de material extractable se desarrolló la metodología descrita en la British Pharmacopoeia, (2020) y se determinó el LIE. Se obtuvo un valor de LIE de 3,15%, lo que infiere disponer como límite un valor no menor que 3; este valor resultó ser inferior que el reportado para la naranja amarga en dicha monografía, cuyo LIE es igual a 6.

3.2.3. Ensayo cuantitativo

Se aplicó la técnica espectrofotométrica, empleando la reacción de tricloruro de aluminio que constituye el ensayo cuantitativo de elección para determinar el contenido de flavonoides presente en plantas medicinales, reportadas en las farmacopeas actuales (British Pharmacopoeia, 2020; USP 40, 2017). La planta en estudio posee un límite mínimo de flavonoides de 0,24%, valor que se considera bajo si se compara con plantas medicinales que tienen a los flavonoides como metabolitos de mayor interés farmacológico, como *Ginkgo biloba* y *Caléndula officinales* en las cuales los valores de LSE duplican el obtenido para el *C. sinensis*. Lo anterior hizo inferir que, aunque los flavonoides puedan contribuir a las diferentes acciones terapéuticas reportadas para la planta deben sumarse a la misma otros metabolitos (cumarinas y terpenoides), que deberán ser evaluados en estudios posteriores.

4. CONCLUSIONES

A través del cálculo y la verificación de las especificaciones de calidad para los ingredientes farmacéuticos activos herbarios a partir de *Plectranthus amboinicus* y *Citrus sinensis* se demostró que los mismos estaban aptos para su uso en la elaboración de los fitomedicamentos que son comercializados por los Centros de Producción Local de la provincia de Villa Clara.

REFERENCIAS

- Arumugam, G., Swamy, M., & Sinniah, U., *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng: botanical, phytochemical, pharmacological and nutritional significance., *Molecules*, Vol. 21, No. 369, 2016, pp. 1-26. <http://doi:10.3390/molecules21040369>
- British Pharmacopoeia., 10th Edition, Londres, Inglaterra, 2020. <https://www.pharmacopoeia.com/download/2020>
- Cruz, D., *Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos* (FNFA)., Editorial Ciencias médicas, Vol. 2, Centro Nacional de información de Ciencias médicas, La Habana, Cuba, 2017, pp. 111-118. <http://www.ecimed.sld.cu/2017/09/19/formulario-nacional-de-fitofarmacos-y-apifarmacos-segunda-edicion/>
- Eu. Ph., *European Pharmacopoeia*., 9th Edition, Strasbourg, France, Council of Europe, 2019. <https://www.edqm.eu/en/-/shutdown-of-european-pharmacopoeia-9th-edition>
- Evans, W., *Trease and Evans Pharmacognosy*, 16 Edición, Editorial interamericana, 2009. <https://www.sciencedirect.com/book/978070229332/trease-and-evans-pharmacognosy#book-info>
- García, M., *Control de la calidad de la materia prima obtenida a partir de las hojas de Orégano Francés*, en *Centros de Producción Local de la provincia de Villa Clara*., Tesis presentada en opción al título de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Química Farmacia, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, Cuba, 2019.
- ICH., *Harmonised Tripartite Guideline*., November 2023. <https://www.ich.org>
- Jara, J., Wood, I., y Speranza, N., *Fitomedicamentos: lugar en la terapéutica desde la mirada farmacológica* ., *Boletín Farmacológico*, Vol. 12, No. 3, 2021, pp. 1-6. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/31306>
-

- Morales, M., y Morales, J., Plantas medicinales, fitofarmacos y fitomedicamentos: hacia una fitomedicina basada en la evidencia científica ., Plantas medicinales y Medicina Natural, Editorial Ocho Libros, 2015, pp. 41–54. <https://www.researchgate.net/publication/281747269>
- OMS., Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014–2023. Organización Mundial de la Salud, 2013. <http://iris.who.inthandle/10665/95008>
- Rodríguez, M., Evaluación de ensayos analíticos para la monografía de control de la calidad del polvo obtenido de *Psidium guajava* L., Tesis presentada en opción al título de Máster en Desarrollo de Medicamentos de Origen natural, Departamento de Licenciatura en Farmacia, Facultad de Química Farmacia, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, Cuba, 2010.
- Suárez, Y., Calidad en la industria farmacéutica., Editorial Félix Varela, La Habana, 2014, pp. 208-215.
- USP 40., The United States Pharmacopeia., United States Pharmacopeial Convention, 40th Edition, 2017. <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-40-nf-35>

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

- Lic. Glenda Portela García. Investigación, metodología, redacción - primera redacción, redacción - revisión y edición.
 - Lic. Isela Bofil Morrell. Investigación, metodología, redacción - primera redacción, redacción - revisión y edición.
 - Dr.C. María Elisa Jorge Rodríguez. investigación, metodología, recursos, redacción - revisión y edición, supervisión y validación.
 - Dr.C. Yanelis Saucedo Hernández. investigación, metodología, recursos, redacción - revisión y edición, supervisión y validación.
 - Lic. Madiley Pedraza Beltrán. Investigación, metodología, redacción - primera redacción, redacción - revisión y edición.
 - Lic. Ismarys Ramos Hernández. Metodología, conservación de datos e investigación.
-