

Estabilidad de la crema elaborada a partir del extracto seco de la corteza de *Mangifera indica* L. (Vimang)

Laura ARÚS PAMPÍN*¹, Armando PANEQUE QUEVEDO¹, Oscar GARCÍA PULPEIRO² †, Anaïlien BOZA RIVERA¹, Liset SORDO MARTINEZ¹ y Alberto NUÑEZ-SELLÉS¹

¹ Departamento de Química, Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, P.O. Box 16 042, Ciudad de La Habana, Cuba.

² Laboratorio Farmacéutico "Roberto Escudero", 20 de Mayo # 540, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba

RESUMEN. La estabilidad de la crema VIMANG, elaborada a partir de un extracto seco de la corteza de *Mangifera indica* L., fue estudiada en tres condiciones de almacenamiento (acelerado, temperatura de estante y en refrigeración) por dos años. Se evaluaron la extensibilidad, pH, conteo microbiano y el porcentaje de los fenoles totales, mediante el cual se determinó la estabilidad química. Los resultados del estudio demostraron que la crema almacenada en condiciones de refrigeración (2-8 °C) es estable durante 18 meses. A temperatura ambiente es estable durante 3 meses mientras que a 45°C no es estable.

SUMMARY. "Stability studies of a cream made from a dry extract of the bark of *Mangifera indica* L. (VIMANG)". The results of a stability study of a cream produced from a dry extract of the bark of *Mangifera indica* L. at accelerated, normal and refrigerated conditions for two years, is reported. Organoleptic characteristics, total phenols content, pH, extensibility and a microbial count were carried out. It was demonstrated that the VIMANG cream stored at 45 °C is very unstable, under normal conditions is stable up to 3 months, while under refrigerated conditions it is stable up to 18 months.

INTRODUCCIÓN

El mango (*Mangifera indica* L., familia Anacardiaceae) se encuentra ampliamente distribuido en Cuba y en muchas regiones tropicales y subtropicales, constituyendo una de las frutas comestibles más populares del mundo¹. El extracto acuoso obtenido de la corteza de esta planta ha sido utilizado tradicionalmente para tratar varias afecciones como menorragia, sarna, diarrea, sífilis, diabetes, infecciones cutáneas y anemia²⁻⁵. El extracto está constituido fundamentalmente por flavonoides, triterpenos y fitosteroles, entre otros compuestos a los cuales se les atribuye las actividades citotóxicas, antineoplásticas, antioxidantes, anti-inflamatorias y antibacterianas que posee el producto. Dentro de estas familias se han identificado los ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido 3,4 dihidroxibenzoico, ácido benzoico), ésteres fenólicos (galato de metilo, galato de propilo, benzoato de propilo), flavan-3-oles (catequina y epicatequina) y una xantona (mangiferina)^{6,7}.

En Cuba se ha desarrollado una tecnología a escala industrial para la obtención del extracto acuoso a partir de la corteza de cierta variedad del árbol de mango que una vez secado se utiliza como ingrediente activo en diversas formulaciones farmacéuticas tales como tabletas, cremas y jarabes, y ha sido incorporado como suplemento en alimentos fortificados⁸⁻¹⁰.

La efectividad de la crema ha sido evaluada en pacientes con afecciones dermatológicas varias y/o analgésicas (pitiriasis versicolor, dermatitis, epidermofitosis, dermatitis atópica, intertrigo, manchas hipercrómicas, acné juvenil, micosis, psoriasis, antralgias y artrosis). Los resultados indican que de un total de 590 pacientes tratados durante 137 días, el 86,6% respondió positivamente al tratamiento, presentándose efectos adversos en solo el 1,9% de la población¹¹.

En el presente trabajo se reportan los resultados del estudio de estabilidad de la crema almacenada en condiciones aceleradas (45 °C / 75% HR), a temperatura ambiente (30 °C/ 76% HR) y

PALABRAS CLAVE: Crema, Estabilidad, *Mangifera indica* L.
KEY WORDS: Cream, *Mangifera indica* L., Stability.

* Autora a quien dirigir la correspondencia. E-mail: laura@cqf.co.cu

en refrigeración (2-8 °C) durante 2 años ^{12,13}. Durante este estudio no se siguió estrictamente el protocolo descrito para el estudio de estabilidad acelerado detallado en las normas ICH ¹³ para la zona climática IV, la cual exige un rango de temperatura y humedad relativa de 40 °C ± 2 °C /75% HR ± 5% HR, ya que la experiencia acumulada durante estos últimos años de trabajo nos indica que la temperatura de 45 °C/ 75% HR en el estudio de estabilidad acelerado ofrece mejores criterios de estabilidad para el clima particular cubano. La estabilidad química se estudia determinando el porcentaje de los fenoles totales.

MATERIALES Y MÉTODOS

La crema Vimang utilizada en el estudio proviene de tres lotes industriales de 10 kg cada uno, producidos en los Laboratorios Farmacéuticos “Roberto Escudero”. La composición de la crema es la siguiente: extracto seco de *Mangifera indica* L. (Vimang) 1,2%, EDTA Ca-Na, monoestearato de glicerilo N/A, alcohol cetílico, petrolato blanco, propilenglicol, metil parabeno, propil parabeno, sodio meta-bisulfito, polisorbato-80 y agua purificada. La crema fue envasada en envases de polietileno de 30 g de capacidad.

Condiciones de almacenamiento

La crema, envasada en frascos blancos de polietileno de 50 mL de capacidad, se almacenaron a 45 °C/ 75% HR, a temperatura ambiente de 30 °C y 76% HR, y en refrigeración entre 2-8 °C.

Métodos de evaluación de las cremas

Valoración química (contenido de fenoles totales)

La estabilidad química de la crema se evaluó determinando el porcentaje remanente de fenoles totales mediante el método espectrofotométrico UV-Vis, previamente validado ¹⁴. La absorbancia se determinó a 700 nm y se utilizó como referencia el ácido tánico.

Determinación de pH

El pH de la crema se determinó en un pHmetro JENWAY 3045 ION ANALYSER.

Determinación de la extensibilidad.

La extensibilidad de la crema se determinó por el método USP XXIII.

Características organolépticas

Se describe el aspecto físico. Se observa el

color, la presencia de impurezas y olor del contenido de 10 frascos. Para comprobar la presencia de grumos y arenosidad se toma una pequeña porción de la muestra y se extiende sobre el dorso de la mano.

Conteo microbiano

Se determinó el límite de contaminantes microbiológicos de la crema al inicio y final del estudio según USP XIII.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las muestras almacenadas a temperatura ambiente y refrigeración no se observaron cambios de coloración. El semisólido se mantuvo homogéneo y no se detectó presencia de grumos y arenosidades. En las muestras almacenadas en condiciones aceleradas solo se observó un ligero cambio en la intensidad del color a un color pardo más oscuro. No se detectaron variaciones de importancia en relación a los contaminantes microbiológicos, en los análisis realizados a las muestras, al inicio y al final del estudio, que indiquen alteraciones en este sentido.

En la Tabla 1 se describen las especificaciones de calidad establecidas para la crema Vimang relativos a cada uno de los parámetros incluidos en el estudio de estabilidad.

Parámetros	Límites de aceptación
Características organolépticas	Color pardo claro, inodora, homogénea, suave, lavable.
Peso promedio (g) (n=10)	29.3 ± 0.7
pH (n=5)	5.5 ± 0.1
Extensibilidad (mm2) (n=10)	1320.6 ± 103.5
Contenido total polifenoles (%) (n=10)	0.51-0.78 %

Tabla 1. Especificaciones de calidad de la crema.

Los valores del pH, extensibilidad y porcentaje de fenoles totales de la crema mantenidas a 45 °C se reportan en las Tabla 2. Estos resultados indican que las cremas no son estables bajo estas condiciones de almacenamiento. En el primer mes las cremas pierden más del 15% de los fenoles totales respecto a los valores iniciales para quedar a los tres meses con aproximadamente el 0,43% de fenoles totales, valor muy por debajo del límite mínimo permitido (0,51-0,78%). Los valores de pH varían de forma notable, sin embargo la extensibilidad se mantiene dentro del rango de aceptación.

Tiempo (meses)	Lotes	pH	Extensibilidad (mm ²)	% de fenoles totales
0	99001	5.63	1560.2	0.67 (0.39)
	99002	5.73	1407.0	0.74 (0.46)
	99003	5.68	2069.0	0.70 (1.01)
1	99001	3.83	1814.65	0.595 (0.9)
	99002	3.80	1673.74	0.62 (0.9)
	99003	3.84	1737.2	0.62 (0.789)
2	99001	3.66	1790.39	0.42 (1.62)
	99002	3.68	1808.89	0.46 (2.09)
	99003	3.68	1706.2	0.46 (0.73)
3	99001	4.50	1819.63	0.43 (0.2)
	99002	4.50	1858.88	0.46 (0.73)
	99003	4.47	1685.13	0.51 (0.3)

Tabla 2. Valores de pH, extensibilidad y porcentaje de fenoles totales en la crema almacenada en condiciones aceleradas (45 °C / 75% HR). Coeficiente de Variabilidad: se realizaron tres réplicas por determinación.

Tiempo (meses)	Lotes	pH	Extensibilidad (mm ²)	% de fenoles totales
0	99001	5.63	1560.2	0.67 (0.39)
	99002	5.73	1407.0	0.74 (0.46)
	99003	5.68	2069.0	0.70 (1.01)
3	99001	5.79	1395.7	0.55 (2.39)
	99002	5.77	1203.9	0.57 (0.79)
	99003	5.76	1245.5	0.55 (1.99)
6	9900	4.55	1354.2	0,43 (0.71)
	99002	4.22	1320.7	0,44 (0.68)
	99003	4.65	1416.3	0.43 (1.8)

Tabla 3. Valores de pH, extensibilidad y porcentaje de fenoles totales en la crema almacenada a temperatura ambiente (30 °C/ 75% HR). Coeficiente de Variabilidad: se realizaron tres réplicas por determinación.

Las cremas almacenadas a temperatura ambiente (Tabla 3), pierden aproximadamente el 20% de los fenoles totales durante los tres primeros meses de estudio y ya a los seis meses de almacenamiento se observa un descenso notable por debajo de los límites de aceptación establecidos. Por lo tanto, la crema almacenada bajo estas condiciones es estable sólo durante tres meses.

Las muestras almacenadas en condiciones de refrigeración se mantienen estables durante 18 meses (Tabla 4). Los valores remanentes se encuentran por encima del límite inferior de aceptabilidad del porcentaje de fenoles totales en la crema. Los valores de pH y extensibilidad se mantienen dentro del rango de aceptación establecido.

A los 24 meses de almacenamiento los valores de las características fisico-químicas estudia-

das, excepto la extensibilidad, están por debajo de los límites de aceptación establecidos, lo que indica degradación de las cremas. Estos resultados permiten concluir que la crema es estable durante 18 meses bajo estas condiciones de almacenamiento.

CONCLUSIONES

La crema Vimang almacenada a 45 °C / 75% HR es inestable y a temperatura ambiente de 30 °C / 76% HR es estable hasta 3 meses. Debido a la notable disminución en el porcentaje de fenoles totales detectada a temperatura ambiente y la rápida degradación química de las muestras almacenadas a 45 °C / 75% HR, se debe almacenar la crema en refrigeración de 2-8 °C. La crema almacenada en refrigeración en frascos blancos de polietileno de 50 mL de capacidad es estable durante 18 meses.

Tiempo (meses)	Lotes	pH	Extensibilidad (mm ²)	% de fenoles totales
0	99001	5.63	1560.2	0.67 (0.39)
	99002	5.73	1407.0	0.74 (0.46)
	99003	5.68	2069.0	0.70 (1.01)
3	99001	5.96	1287.4	0.69 (0.64)
	99002	5.0	1276.9	0.72 (0.9)
	99003	5.97	1234.8	0.72 (1.1)
6	99001	5.53	1340.2	0.53 (2.3)
	99002	5.58	1254.9	0.55 (2.2)
	99003	5.58	1133.54	0.55 (0.48)
9	99001	5.25	1440.2	0.53 (2.8)
	99002	5.33	1354.9	0.53 (1.7)
	99003	5.56	1233.5	0.52 (1.8)
12	99001	5.71	1318.8	0.54 (2.4)
	99002	5.72	1133.54	0.54 (1.3)
	99003	5.68	1024.4	0.51 (2.8)
18	99001	5.69	1308.1	0.58 (2.1)
	99002	5.67	1255.7	0.56 (2.3)
	99003	5.61	1204.2	0.59(1.02)
24	99001	4.04	1255.2	0.37 (2.3)
	99002	3.99	1306.2	0.40 (1.8)
	99003	3.96	1153.17	0.40 (2.6)

Tabla 4. Valores de pH, extensibilidad y porcentaje de fenoles totales en la crema almacenada en condiciones de refrigeración (2-8 °C). Coeficiente de variabilidad: se realizaron tres réplicas por determinación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Coe, F.G. & G.J. Andersson (1996) *J. Ethnopharmacol.* **53**: 29-50
- Muanza, D.N., K.L. Euler, L. Williams & D.J. Newman (1997) *Int. J. Pharmacog.* **33**: 98-106
- Catapano, A.L. (1997) *Angiology* **48**: 39-44.
- Das, P.C., A. Das, S. Mandal & C.N. Islam (1989) *Fitoterapia* **60**: 235-40.
- Guevara, G.M., B.D. Tamayo, L.S. Gonzalez, B.E. Paez, J. Ocegüera & A.J. Nuñez-Sellés (1998) Primer Congreso Internacional Farmacología '98, La Habana, QF-808, pág. 45.
- Anjaneyulu, V., I.S. Babu & J.D. Connolly (1994) *Phytochemistry* **35**: 1301-3.
- Khan, M.A., S.S.Nizami, N.M.I. Khan, S.W. Azeem & Z. Ahmed (1994) *J. Nat. Prod.* **57**: 988-91.
- Garrido G., D. Gonzalez, C. Delporte, N. Backhouse, G. Quintero, A. Nuñez & M.A. Morales (2001) *Phytother. Res.* **15**: 18-21.
- Martínez G., R. Delgado, G. Pérez, G. Garrido & A. Nuñez (2000) *Phytother. Res.* **14**: 424-7.
- G. Martínez, A. Giuliani, O.S. León, G. Pérez & A. Nuñez-Sellés (2001) *Phytother. Res.* **15**: 581-5.
- L. del Valle, G. Martínez, I. G. Blanco, A. Tarinas, A. Alvarez, R. Molina, M. Robaina, R. Tápanes, J. P. Avila, M. Guevara, A. Nuñez-Sellés & O.S. León (2002) *Free Radical Res.* **36**: 107-9.
- Grimm, W. (1995) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **41**: 194-6.
- ICH Steering Committee (1993) International Conference on Harmonisation of Technical requirements for registration of Pharmaceuticals for human Use, Stability Testing of New Drug Substances and Products, Orlando, Florida.
- A. Boza, L. Arús, O. García & A.J. Nuñez-Sellés (2000) *Inform. Tecnol.* **11**: 125-31.