RECyT
Año 16 / Nº 22 / 2014 / 16–21

Control de calidad de preparados farmacéuticos de *Hypericum perforatum* L. comercializados en Argentina de uso como psicoanalépticos

Quality control of pharmaceutical preparations of *Hypericum perforatum* L. traded in Argentina for use as psychoanaleptics.

Adriana P. Rozicki[1], Gabriela Pergher[1], Gabriela A. De Battista[1,*]

1 - Módulo de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Avda. Mariano Moreno 1375, CP 3300, Posadas, Misiones, Argentina.
* E-mail: gdebattista@fceqyn.unam.edu.ar

Resumen

El *Hypericum perforatum* L. (Hipérico) es una planta medicinal, asilvestrada en Argentina y de uso por sus propiedades timolépticas. Los medicamentos con registro nacional que contienen Hipérico son dispensados bajo receta. En la presente investigación, se estudiaron atributos de calidad de tinturas, grageas y droga vegetal comercializadas a nivel provincial y nacional en dietéticas y oficinas de farmacias. También se desarrollaron estudios de calidad sobre los extractos secos obtenidos por nuestro grupo. Los perfiles cromatográficos fueron coincidentes con los requerimientos farmacopeicos. El mayor rendimiento de extracto seco (17% p/p en base seca) correspondió a la muestra de *Hypericum perforatum* con mayor proporción en inflorescencias y cualitativamente (por TLC) en hipericinas. Se encontraron diferencias en cuanto a la información de requerimiento obligatorio, en los rótulos del envase primario. La droga vegetal como sus preparados, también deberían ser comercializados por venta bajo receta, dadas las interacciones medicamentosas que presenta el Hipérico.

Palabras clave: *Hypericum perforatum*; Control de calidad; Tinturas; Extractos secos; Psicoanaléptico.

Abstract

The *Hypericum perforatum* L. (Hypericum) is a medicinal plant, original from Argentina and widely used for its timoleptic properties. Medicines under national register containing Hypericum are sold under prescription. In this work we studied the quality attributes of tinctures, tablets and herbal drug traded at provincial and national offices in dietetics and pharmacies. Quality studies were also carried out upon dry extracts obtained from this research. The chromatographic profiles of tinctures, tablets and dry hydroalcoholic extracts were coincident with pharmacopeia requirements. The highest yield of dry extract (17 % w / w dry basis) was the sample of *Hypericum perforatum* with higher contents in inflorescences and qualitatively (for TLC) in hypericines. Differences were found as regards the information contained in the primary packaging and labels regarding mandatory regulations. Drug plant and Hypericum preparations should be expended under prescription together with pharmaceutical professional counseling considering drug interactions presented in the Hyperic

Keywords: *Hypericum perforatum*; Tinctures; Dry extracts; Psychoanaleptics.

Introducción

El *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae) es una planta herbácea perenne, de amplio uso en la medicina natural, conocida como Hipérico o hierba de San Juan. Se encuentra codificada en la Farmacopea Argentina 8° Edición y está constituida por partes aéreas superiores, incluyendo hojas, botones florales y flor desecadas, recogidas durante su floración [1]. La Farmacopea Europea en su 5° Edición la define como flores secas, enteras o fraccionadas, recolectadas durante el tiempo de floración. Para las preparaciones homeopáticas se encuentra codificada la planta entera fresca [2].

Es una especie de origen europeo, asiático y norte africano, crece preferentemente en los claros de los bosques y en suelos forestales no muy húmedos. Naturalizada en Estados Unidos de América, Australia y Nueva Zelanda, fue introducida a Chile en 1940, encontrándose hoy asilvestrada en ese país y también en Argentina, en la zona lacustre del parque Nahuel Huapi formando manchones

próximos a los lagos y en la provincia de Buenos Aires [3, 4, 5].

El uso de ésta planta se remonta a más de dos mil cuatrocientos años atrás y se ha utilizado habitualmente para tratar y contener problemas de índole nervioso y emocional. Usos populares, además le atribuyen propiedades como astringente, antiséptico y cicatrizante por vía externa [6].

El Hipérico es un fitofármaco de receta autorizado desde 1984 en Alemania, los médicos lo recetan hasta 2 veces más que otros antidepresivos, como la fluoxetina (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina-ISRS), ampliamente utilizado para este tipo de manifestaciones psicológicas. Otras investigaciones concluyen que el Hipérico tiene la misma eficacia que los antidepresivos estándares en el tratamiento de la depresión leve a moderada [7].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de incapacidad del mundo, lo que pone a este trastorno anímico y mental en un lugar preocupante que puede afectar no solo la vida personal sino también profesional. Es responsable de aproximadamente 1 millón de muertes cada año [8].

La eficacia de las preparaciones farmacéuticas de *H. perforatum* se basa en un conjunto de metabolitos (sinergismo), en lugar de un solo componente [9].

La actividad antidepresiva de *H. perforatum* se atribuyó primero a las naftodiantronas: hipericina, pseudohipericina, protohipericina y protopseudohipericina (Figura 1). Con posterioridad otros estudios revelaron que la hiperforina y su derivado adhiperforina, inhiben diversos receptores de neurotransmisores [9]. La actividad antidepresiva se obtiene inhibiendo la recaptación de Serotonina, Dopamina, Noradrenalina, Glutamato y Ácido Gama Amino Butírico-GABA [10, 11].

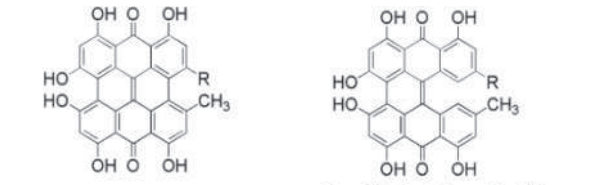


Figura 1: Naftodiantronas presentes en *Hypericum perforatum*. Extraído de Tatsis y Cols. 2007.

Los flavonoides presentes en los extractos de hierba de San Juan también tienen actividades antidepresivas, sumada a su conocida actividad antioxidante [9,12].

Las hipericinas presentan además otras actividades farmacológicas como fotodinámica, antiviral, antirretroviral, antibacteriana, antipsoriásica y antitumoral, inhibiendo el crecimiento de una variedad de células neoplásicas [9, 10]. Ésta última acción también se atribuye a las hiperforinas [9].

Las concentraciones de los compuestos más importantes por sus propiedades timolépticas (hipericina e hiperforina) se ven influenciadas por la etapa de desarrollo y la variedad o subespecie en cuestión. La subespecie *perforatum* (*H. perforatum* var. *perforatum*) es una de las variedades donde la concentración de ambos metabolitos es máxima en la misma etapa de desarrollo (floración) [11].

La droga vegetal y los preparados farmacéuticos se hallan codificados como: "Hierba de San Juan", "Hierba de San Juan en Polvo" y "Extracto en Polvo de Hierba de San Juan" (USP 33); "St. John´s Wort", "Hypericum for homoeopathic preparations" y "Mother tincture" (FE 5°); "St. John´s Wort", "St. John´s Wort Dry Extract, Quantified" (BP 2009); "Hipérico, hierba" (FA 8º) [13, 2, 14, 1].

En el mercado local se encuentran una variedad de productos con Hipérico: hierba triturada para infusión, tinturas de laboratorios nacionales e internacionales (este último como preparado magistral antroposófico), grageas del extracto seco (como monodroga), comprimidos (droga más asociación), estos dos últimos provenientes de laboratorios nacionales registrados, y además tinturas madres de elaboración artesanal en Organizaciones no Gubernamentales de la provincia de Misiones.

Las formas farmacéuticas sólidas contienen por unidad de dosis 300 - 900 mg de extracto de *Hypericum perforatum* equivalente a 0,9 - 2,7 mg de hipericina [15].

El Hipérico presenta interacciones medicamentosas con fármacos como los cardiotónicos, anticonceptivos orales, ansiolíticos, antiepilépticos, antirretrovirales, inhibidores de proteasa y anticoagulantes [16, 17]. Se documentan interacciones asociadas a la inducción de enzimas que metabolizan las drogas tales como indinavir, warfarina y ciclosporina. Como efectos adversos se indica la fotosensibilidad y el síndrome serotoninérgico cuando se administra conjuntamente con fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), aminas betasimpaticomiméticas o inhibidores de la recaptación de serotonina [18, 16].

En estudios clínicos realizados con mujeres embarazadas con depresión se encontró una mayor proporción de abortos espontáneos en las que estuvieron expuestas a la hierba de San Juan, sin embargo no alcanzaron significación estadística [19].

El objetivo del presente trabajo ha sido analizar atributos de calidad de la droga vegetal y sus preparaciones comercializadas en Argentina y comparar con extractos hidroalcohólicos y secos obtenidos para la investigación. Por otro lado, analizar la información contenida en el envase primario y prospectos con respecto a la normativa vigente de cumplimiento obligatorio en el ámbito farmacéutico.

Materiales y Métodos:

Las muestras vegetales (MV) se adquirieron en farmacias (MV_3) y herboristerías (MV_1 y MV_2) de la ciudad de Posadas y las tinturas (T) en los puntos de ventas según se

Tabla 1: Tinturas adquiridas en el mercado: Lugar de adquisición e información en envase primario.

	Tinturas				
Características	T1	T2	T3	T4	T5
Punto de venta	Farmacia	Farmacia	Farmacia	Dietética	Herboristería
Condición de venta	Venta libre	Vigil. médica		Venta libre	
Lugar	Córdoba	Córdoba	Bs As	Córdoba	Posadas
Fecha vencimiento	Si	No	No	Si	Si
Nº registro	Hab. Mun. -RPE	No	No	Lab. Hab. ANMAT	No
Comercialización	Otras Prov.			Comerc. Local	Comerc. Local
Preparado	Industrial	Oficial	Oficial	Industrial	Prod. Artesanal
Director técnico	Si	Si	Si	Si	No
Composición cualitativa/ cuantitativa	No	No	No	Parcial	No
Vía de administración	Si	No	No	No	Si
Conservación	Si	No	No	Si	No
Posología	Si	No	No	Parcial	Si
Nomenclatura	Si	No	Si	Si	Si
Envase primario	Vidrio/inserto gotero	Vidrio/cuenta gotas con tetina	Vidrio/cuenta gotas con tetina	Vidrio/inserto gotero	Plástico/inserto gotero

indican en la Tabla 1. El medicamento usado como referencia (grageas) con registro y habilitación por la ANMAT se adquirió en farmacias locales.

Para el ensayo de pérdida por secado se siguieron los requerimientos de Farmacopea Europea 5º Edición [2]. Los extractos hidroalcohólicos de las muestras vegetales se prepararon siguiendo la metodología para drogas no heroicas y utilizando como proceso de extracción la maceración, según la Farmacopea Nacional Argentina VI Edición [20]. El ensayo de la densidad relativa se realizó siguiendo la metodología de la Farmacopea Argentina 7° Edición [21].

Obtención de los extractos secos: los extractos hidroalcohólicos obtenidos a partir del material vegetal y las tinturas adquiridas en el mercado, se llevaron a sequedad en un evaporador rotatorio escala laboratorio - Figmay®. Las condiciones de evaporación fueron: 27 $\pm$ 1 rpm, temperatura en baño termostatizado de 40°C $\pm$ 5°C y a una presión $\leq$ 110 mmHg. Posteriormente las muestras fueron secadas en estufa de vacío (O.R.L.®) a 40°C $\pm$ 2°C y a una presión $\leq$ 60 mmHg. El rendimiento de dichos extractos secos se expresó en porcentaje peso en peso de tintura o extracto hidroalcohólico según corresponda; para estos últimos se incorpora el porcentaje con respecto a material vegetal seco.

Para determinar el perfil cromatográfico [2] se utilizaron placas de sílica gel 60 G F_{254} (Merck®) y solventes para cromatografía de la marca Douglas® y U.V.E®. Fase móvil: ácido fórmico 88%, agua, acetato de etilo (6:9:90 v/v/v). Como sustancias de referencia (marcadores químicos): Rutina Hidrato HPLC. (Pureza > 95% - Sigma®) y Quercetina Dihidrato. (Pureza > 95% - Sigma®). Al no disponer de estándares de hipericina e hiperósido se utilizó como muestra testigo: grageas de extracto de *Hypericum perforatum* L, registrado en la ANMAT con el certificado N°45.050 [22], lote: 137 y fecha de vencimiento: 05/2015. Como revelador: difenilborinato de 2-aminometilo (Sigma® D.R.) y PEG 4000 (Sigma®) en metanol [2] y lámpara ultravioleta (Cole-Parmer®) de 254 y 365 nm.

Resultados y discusión

Las observaciones macrográficas efectuadas a las diferentes muestras adquiridas en la región indicaron diferencias en relación a la proporción de órganos de la planta. La muestra MV_3 contiene mayor proporción de inflorescencias. Según Farmacopea comprenden: hojas, tallos, flores y botones florales [1]. En las hojas y pétalos, previa rehidratación, fueron observadas glándulas redondeadas características de la especie. En el caso de las hojas se evidenciaron a contraluz puntos traslúcidos en coincidencia con lo indicado en Farmacopea [1].

Los resultados del ensayo de pérdida por secado se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Pérdida por Secado de muestras comercializadas de *Hypericum perforatum* L.

Muestra Vegetal	Prom. %	Ds	Cv%
MV_{1a}	9,5	0,08	0,009
MV_{2a}	8,5	0,18	0,021
MV_{3a}	9,9	0,37	0,037

Prom. %= promedio porcentual; Ds= Desvío Estándar Cv%= Coeficiente de variación porcentual. (no más del 10% según FE 5° – FA 8°). N=3.

La diferente proporción de órganos del vegetal en las muestras, demandó diferentes tiempos de molienda para la realización del ensayo de pérdida por secado.

Se encontraron diferencias en relación a las densidades relativas entre las tinturas adquiridas en el mercado y los extractos hidroalcohólicos obtenidos en el laboratorio. Estos resultados no son representativos para el caso de los extractos hidroalcohólicos, dado que no han sido estandarizados en lo referente al contenido de hipericinas, Tabla 3.

Tabla 3: Determinación de la densidad relativa de las Tinturas y Extractos Hidroalcohólicos de *Hypericum perforatum* L.

Muestras	P. M. en (g)	δrel. (g/ml)
T_1	22,7425	0,917
T_2	22,8210	0,920
T_3	23,1381	0,973
T_4	23,3034	0,940
T_5	23,1951	0,949
E_{MV1}	22,1850	0,895
E_{MV2}	22,2060	0,895
E_{MV3}	22,3773	0,902

T= Tinturas. EMV= Extractos Hidroalcohólicos de las Muestras Vegetales 1, 2 y 3. Especificaciones FE 5º: 0,900-0,920 g/ml.

Las diferencias encontradas en el material y tipo de envase primario empleados para el acondicionamiento de las tinturas, podrían tener relación con los resultados obtenidos en la determinación de la densidad, Tabla 1 y 3.

Las variaciones en el rendimiento de los extractos secos obtenidos a partir de las tinturas se relacionan a: método de extracción, graduación alcohólica y/o proporción de los diferentes órganos del vegetal en la muestra, Tabla 4. En el envase primario no se especifica la relación peso de la muestra / volumen del extracto; estos datos son de carácter obligatorio en la normativa de farmacia [1, 22].

Para los extractos hidroalcohólicos obtenidos en el laboratorio, el mayor rendimiento (extracto seco / material vegetal seco) fue de la muestra EMV_3. Esto puede estar relacionado a la presencia de un mayor porcentaje de órganos florales con respecto a las otras dos muestras (EMV_2 y EMV_1) las que están constituidas mayoritariamente por hojas y tallos.

Tabla 4: Rendimiento de extractos secos.

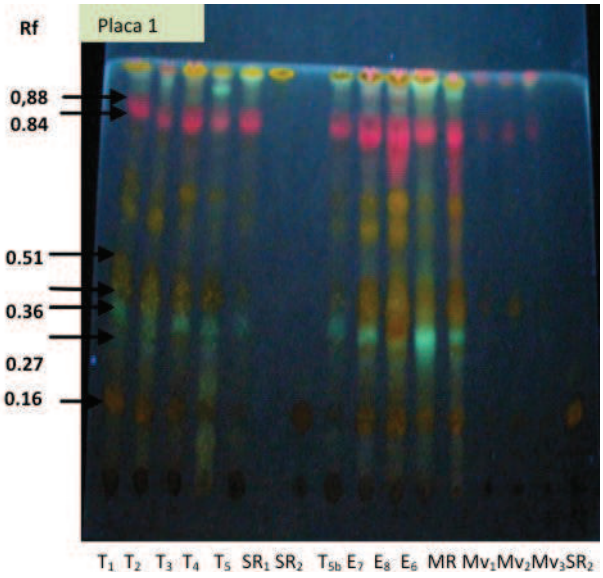
Muestras	P. M. en (g)	P. E. s en (g)	% E. Seco P/P	R. E. S. B/S
T_1	22,7425	0,7081	3,11	**
T_2	22,8210	0,8224	3,60	**
T_3	23,1381	0,8455	3,50	**
T_4	23,3034	0,5485	2,35	**
T_5	23,1368	0,2974	1,28	**
T_{5b}	23,2533	0,272	1,17	**
$E_{MV1\ (6)}$	22,1850	0,6940	3,13	8,89
$E_{MV2\ (7)}$	22,2060	0,8124	3,66	9,95
$E_{MV3\ (8)}$	22,3773	1,3138	5,87	17,21

P. M. en (g)= peso de la muestra en gramos. P. E. s en (g)= Peso del extracto seco en gramos. % E Seco P/P= Porcentaje de extracto seco peso en peso. R. E. S. B/S= Rendimiento del extracto seco en base seca. ** Sin datos.

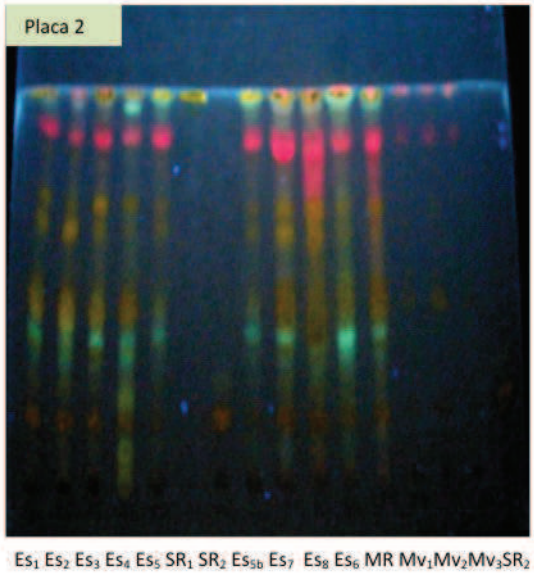
Rendimientos del 42% fueron conseguidos utilizando partes aéreas del vegetal y el mismo solvente utilizado en ésta investigación pero con otro procedimiento de extracción (agotamiento del material vegetal) [23].

Al examinar los cromatogramas bajo luz ultravioleta a 365 nm se observaron:

- Dos zonas fluorescentes rojo - violáceas con un valor de Rf aproximado de 0,88 y Rf aproximado de 0,84.
- Varias zonas con fluorescencia naranja - amarillenta, comprendidas entre valores de Rf aproximados de 0,37 y 0,51.
- Una banda bien definida color amarillo fluorescente que coincide en posición y color con el estándar de Rutina con un Rf aproximado de 0,16.
- Dos bandas fluorescentes celestes con un Rf aproximado de 0,27 y un Rf aproximado de 0,36.
- Una banda que ha migrado con el frente del solvente de color amarillo naranja que coincide con el estándar de Quercetina, entre otras manchas no resueltas.



TLC Placa 1-Siembra puntual de Tinturas (T), extractos hidroalcohólicos (E), grageas (MR), estándares (SR_1: quercetina; SR_2: rutina) y soluciones de referencia (Mv). Revelador: NPR, observación bajo luz ultravioleta a 365 nm.



TLC Placa 2- Siembra puntual de extractos secos (Es), grageas (MR), estándares (SR_1: quercetina; SR_2: rutina) y soluciones de referencia (Mv). Revelador NPR observación, bajo luz ultravioleta a 365 nm.

Figura 2: Comparación de Perfiles cromatográficos de tinturas, extractos hidroalcohólicos y extractos secos.

Las muestras adquiridas en el mercado (tinturas) y los extractos hidroalcohólicos elaborados en el laboratorio,

mostraron perfiles cromatográficos coincidentes con la muestra de grageas de extractos de *Hypericum perforatum* con registro en la ANMAT, Figura 2, placa 1.

Considerando las relaciones de frente definidas en la Farmacopea Europea 5º [2] y el perfil de la muestra de referencia (grageas), se observaron concordancias con la presencia de: Hipericina, Hiperósido y Rutina.

Las condiciones definidas en la investigación para la obtención de los extractos secos, conservaron los perfiles cromatográficos (Figura 2, placa 2), por lo que podría ser utilizado para continuar los estudios para su posible utilización como material de partida para la elaboración de presentaciones farmacéuticas más estables.

La presencia de Quercetina no se visualizó en la muestra de la Tintura (T_2) y en los extractos metanólicos utilizados como referencia por la FE 5° Edición [2].

Las soluciones de referencia (extractos metanólicos) preparadas según la metodología propuesta por la FE 5° Edición [2] presentaron menor intensidad en los cromatogramas con respecto a las muestras en estudio. Los parámetros para la obtención de los extractos deberían ser optimizados, Figura 2.

Las muestras de la droga vegetal y las tinturas, se han adquirido en herboristerías, dietéticas y Farmacias en condiciones de expendio de "venta libre", mientras que las grageas de extractos de Hipérico son expendidas "bajo receta". En la Tabla 1 se detalla toda la información que se disponía en los rótulos de sus envases primarios. Según FA 8º todos los productos deberán exhibir la fecha de vencimiento en el rótulo y en su envase primario. Para las tinturas se requiere que se indique en el rótulo la nomenclatura, la proporción de material de partida en relación a la cantidad de tintura final y el contenido porcentual de etanol (v/v) en la tintura final [1].

Los preparados de drogas vegetales con destino al comercio interprovincial o nacional deben ser elaborados, fraccionados y comercializados previa autorización de la ANMAT y en laboratorios habilitados por dicha institución bajo la Dirección Técnica de un Profesional Farmacéutico [22].

Según la disposición ANMAT 3686/2011 para que un producto medicinal se considere de "venta libre" debe demostrar seguridad y eficacia en el tiempo y aliviar signos y síntomas fácilmente reconocibles por el paciente. Además deben poseer una amplia ventana terapéutica sin provocar un daño grave a la salud en caso de ser usado inadecuadamente, no debe causar tolerancia ni dependencia y la vía de administración puede ser únicamente oral o tópica. Y por último no presentar interacciones con especialidades de uso frecuente [22]. En párrafos anteriores se indicaron las importantes interacciones medicamentosas que presenta el Hipérico.

De las muestras estudiadas solamente el medicamento con registro nacional indicaba en su envase secundario y prospecto la condición de "venta bajo receta".

Conclusiones

Los perfiles cromatográficos obtenidos para las tinturas comercializadas en el ámbito nacional y provincial fueron coincidentes con los requerimientos farmacopeicos, como así también con la muestra de referencia (grageas de Extracto de *Hypericum perforatum*, con registro nacional).

El mayor rendimiento obtenido de extracto seco (17% p/p en base seca) correspondió a la muestra de la especie vegetal de *Hypericum perforatum* L. con mayor proporción en inflorescencias y cualitativamente (por TLC) en hipericinas.

Las condiciones definidas en la investigación, para la obtención de los extractos secos, conservaron los perfiles cromatográficos por lo que podría ser utilizado como potencial material de partida para la elaboración de presentaciones farmacéuticas más estables.

Las diferencias encontradas en los rótulos de las tinturas comercializadas en el mercado nacional y provincial se relacionan a: Dirección Técnica de un profesional farmacéutico, nombre científico y vulgar de la droga vegetal, parte usada, contenido alcohólico, relación extracto seco / material vegetal, fecha de vencimiento, dosis y condición de venta.

Se deberían incrementar los controles para el cumplimiento de la normativa vigente en relación a la información que deben contener los rótulos en los preparados oficinales.

La droga vegetal como los preparados de drogas vegetales, por las interacciones medicamentosas que presenta el Hipérico, también deberían ser comercializados por "venta bajo receta".

Se destaca la importancia de fortalecer la Atención Farmacéutica en las Oficinas de Farmacia en lo referente a la utilización de las Drogas vegetales con un fin terapéutico, considerando las características culturales de la región y entendiendo a las mismas como un "Centro de Salud".

Referencias

1. **Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT.** Farmacopea Argentina 8° Edición. Texto previsto para ser remitido al Congreso de la Nación para su aprobación. Buenos Aires. Volumen 1: Consideraciones generales, Capítulo 1027, 6.4: Rotulado; Volumen 3: Capítulo 630: Método de Farmacognosia, Apartado Fitoterápicos. s.f.
2. **Council of Europe.** European Pharmacopoeia Commission. Farmacopea Europea 5° Edición. Francia. Volumen I: p.894-899; Capítulo 2. 2. 32, p.50-51. Volumen II: p 2485-2486. 2005.
3. **Martínez Poveda, P.; Amores Sánchez, M. I.; Rodríguez Quesada, A.; Medina, M. A.** El hipérico: una fuente de compuestos bioactivos con un amplio espectro de acción. An. R. Acad. Nac. Farm. 72, p. 583-598. 2006.

4. **Schmitt, A. C; Ravazzolo, A. P; Von Poser, G. L.** Investigation of some Hypericum species native to Southern of Brazil for antiviral activity. Journal of Ethnopharmacology. 77 (2) y (3), p. 239–245. 2001.
5. **Medina, M. A.; Martínez Poveda, B.; Amores Sánchez, M. I.; Quesada, A. R.** Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound. Life Sciences. 79, p. 105–111. 2006.
6. **Saddiqe, Z; Naeem, I; Maimoona, A.** A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. Fitoterapia. 81, p. 115–119. 2010.
7. **Schneider, C. y Lovett, E.** Depresión. Medicina integrativa. Capítulo 9, p. 75–85. 2009.
8. **Organización Mundial de la Salud (2012).** La Depresión. datos y cifras. Nota descriptiva Nº 369; disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/. (Verificado el 10/07/13).
9. **Tatsis E. C.; Boeren, S.; Exarchou, V.; Troganis, A. N.; Vervoort, J.; Gerothanassis, I. P.** Identification of the major constituents of *Hypericum perforatum* by LC/SPE/NMR and/or LC/MS. Phytochemistry. 68, p. 383–393. 2007.
10. **Tawaha, K.; Gharaibeh, M.; El-Elimat, T.; Alali, F. Q.** Determination of hypericin and hyperforin content in selected Jordanian Hypericum species. Industrial Crops and Products. 32, p. 241–245. 2010.
11. **Filippini, R.; Piovan, A.; Borsarini, A.; Caniato, R.** Study of dynamic accumulation of secondary metabolites in three subspecies of *Hypericum perforatum*. Fitoterapia. 81, p. 115–119. 2010.
12. **López Revuelta, A.; Sánchez Gallego, J. I.; Hernández Hernández, A.; Sánchez Yagüe, J. y Llanillo, M.** Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. Chemico-Biological Interactions. 161, p. 79-91. 2006.
13. **Estados Unidos. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. F**armacopea de los Estados Unidos 33 Formulario Nacional 28 (USP 33 NF 28) Reedición, incluyendo los compendios USP 32-NF 27 y sus Suplementos Oficiales desde el 1º de octubre de 2010 [CD-ROM]. Washington D.C., Estados Unidos: Junta Directiva de la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Suplementos dietéticos/ San Juan. p. 1155-1158. 2010.
14. **United Kingdom.** Department of Health Scottish Home and Health Department Welsh Office Department of Health and Social Services for Northern Ireland. British Pharmacopoeia. United Kingdom: HMSO. Vol. III. Monographs: Herbal Drug and Herbal Drug Preparations: St. John´s Wort; St. John´s Wort Dry Extract, Quantifitied. 2009.
15. **Arteche García, A.** Fitoterapia. Vademecum de Prescripción. 3º Edición. Primera reimpresión. Masson, S. A. p. 270-271. 1999.
16. **Borrás Blasco, J.; Navarro Ruiz, A.; González Delgado, M.** Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp). Farmacia Hospitalaria. 25 (6), p. 356-362. 2001.
17. **Oliveira A. E., Dalla Costa T.** Interações Farmacocinéticas entre las Plantas Medicinais *Hypericum perforatum*, Gingko biloba e Panax gingseng e Fármacos Tradicionais. Acta Farmacéutica Bonaerense. 23(4), p. 567-578. 2004.
18. **Piera Fernández, M.** Fitoterapia, psicoterapia y depresión. Alternativas. 2003. Disponible en http://www.elsevier-ciencia.com/es/revista/-/articulo/fitoterapia-psicoterapia-depresion-13053076. (Verificado el 12/03/2013).
19. **Moretti, M. E; Maxson, A; Hanna, F; Koren, G.** Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. En: Reproductive Toxicology. 28, p 96–99. 2009.
20. **Argentina. Ministerio de Bienestar Social.** Secretaría de Estado de Salud Pública. Comisión permanente de Farmacopea Argentina. Farmacopea Nacional Argentina. Codex Medicamentarius Argentino VI Edición. Buenos Aires: Imprenta del Congreso de la Nación, p. 948.1978.
21. **Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT.** Farmacopea Argentina 7º Edición. Buenos Aires: Imprenta del Congreso de la Nación. Volumen 1. Capítulo 160, p. 84. 2003.
22. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),** disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_VIII_MODIFICACION_FITOTERAPICOS%20arg.pdf; http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3686-1.pdf; http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/; http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_144-1998.pdf.(Verificado el 10/09/2013).
23. **Schwabe, W.** Extracto estable de *Hypericum perforatum* L., proceso para su composición y preparaciones farmacéuticas, P. Europea: 2118686. 16/04/1999.

Recibido: 16/10/2013
Aprobado: 05/03/2014