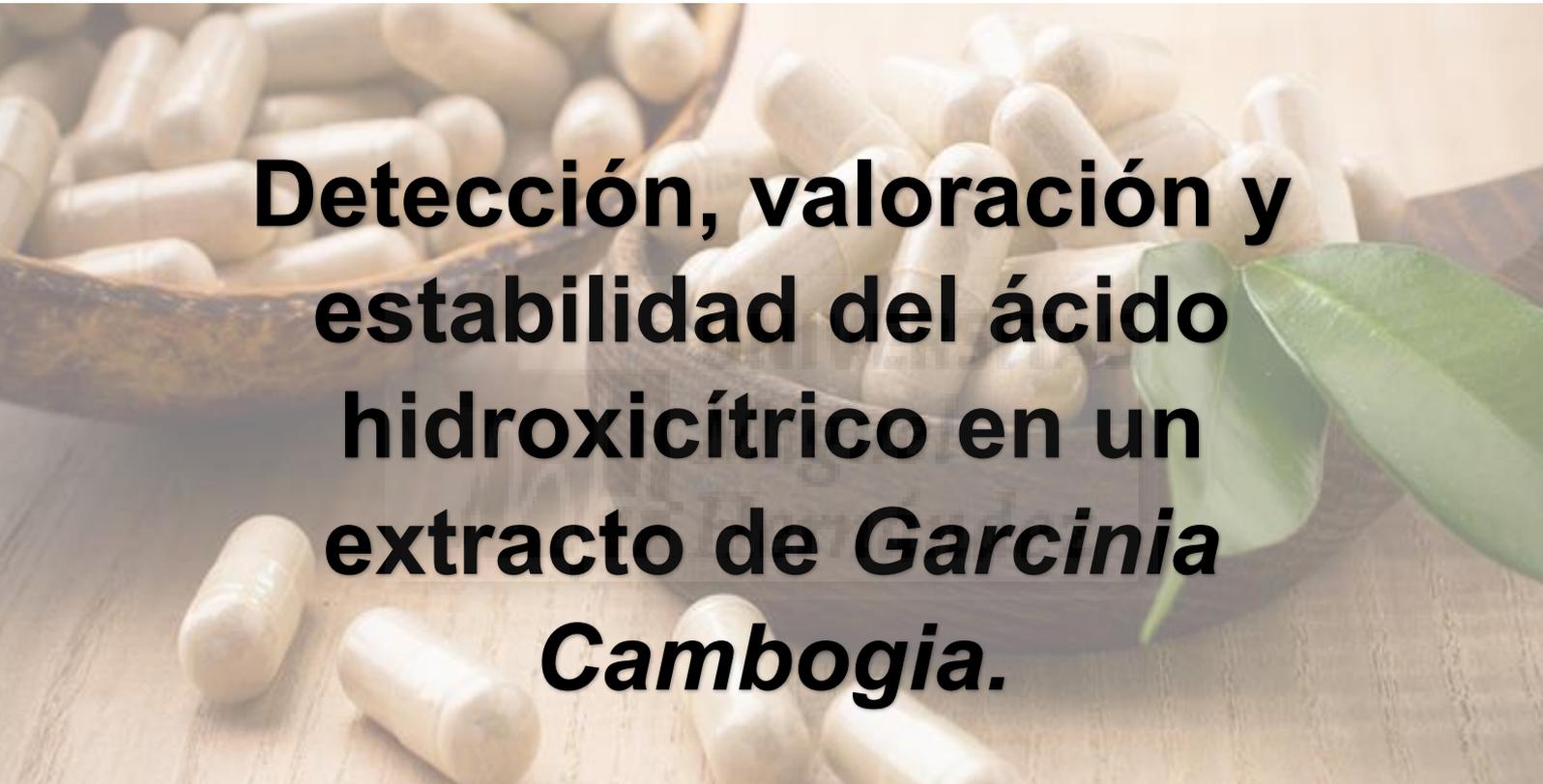


FACULTAD DE FARMACIA



Detección, valoración y estabilidad del ácido hidroxicítrico en un extracto de *Garcinia Cambogia*.

Sant Joan d'Alacant
Diciembre 2017

- Autor: Javier García Masià
- Modalidad: Experimental
- Tutor: Jose Antonio Picó Monllor

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. ANTECEDENTES	4
1.1 Garcinia Cambogia	4
1.2 Posología y seguridad	6
2. OBJETIVO	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS	8
3.1 Productos ensayados	8
3.2 Material utilizado	9
3.3 Metodología	10
4. RESULTADOS	15
5. CONCLUSIONES	17
6. AGRADECIMIENTOS	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

En este trabajo de fin de grado se realizó un estudio experimental para caracterizar y valorar la estabilidad del ácido hidroxicítrico (HCA). Principio activo del extracto seco del fruto *Garcinia Cambogia*, fam. *Clusiaceae*, más conocido como Tamarindo malabar. Resulta de interés cuantificar la concentración de HCA y valorar su estabilidad con el paso del tiempo, para garantizar el aporte adecuado en la dosis diaria recomendada. Se compararon, dos productos de *Garcinia Cambogia* al 50% de HCA. Uno comercializado en oficinas de farmacia (Prisma Natural®) y otro, en supermercados (*Garcinia cambogia* Korott®). El estudio tuvo lugar en el departamento de control de calidad de “Laboratorios Korott S.L” (Alcoy) durante 6 meses. Se aplicaron las Normas de Correcta Fabricación¹ (NCF). Así como, los procedimientos establecidos en el Reglamento (CE) nº 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios².

Para valorar la estabilidad, se utilizaron condiciones aceleradas con una temperatura de 40°C y una humedad relativa (Hr) del 70%, de este modo, se consigue simular que en el transcurso del estudio 3 y 6 meses equivalen a 1 y 2 años, respectivamente¹. Los resultados se obtuvieron mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (CLAR).

Se observó que el principio activo del complemento alimenticio *Garcinia cambogia* Korott®, presenta una mayor estabilidad a los 6 meses, en comparación con el de Prisma Natural®. Por lo tanto, a la muestra de Korott®, le correspondería una fecha de caducidad de 2 años. Aun así, la concentración de HCA en ambos complementos se encuentran en cantidades significativas, confirmándose que es irrelevante el lugar donde se comercialice dicho complemento alimenticio, siempre que el control y fabricación sea realizado por entidades autorizadas y cumplan con las NCF.

1. ANTECEDENTES

Los complementos alimenticios se definen como “*los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias*”³. Existe una amplia gama de nutrientes y otros elementos que pueden estar presentes en los complementos alimenticios incluyendo, entre otros, fibra, diversas plantas y extractos de hierbas. La fabricación de los mismos debe garantizar que las concentraciones de los diferentes ingredientes cumplan con la ingesta diaria recomendada de los nutrientes, garantizando así una buena estabilidad del producto y de cada uno de sus componentes.

Las plantas medicinales se caracterizan por tener en uno o más órganos sustancias responsables de la actividad farmacológica que posteriormente pueden ser utilizadas como medicamentos. Estas sustancias son los llamados metabolitos secundarios activos o principios activos. Estos, deben estar presentes en suficiente concentración para alcanzar el efecto fisiológico deseado y no ser tóxicos. Muchos de los complementos alimenticios comercializados en oficina de farmacia, supermercados y/o herbolarios, incorporan plantas medicinales o sus extractos. La valoración de los mismos es nula o no se ajusta a las normativas de etiquetado o la información sobre ellos al consumidor no es clara. Por lo tanto, resulta importante identificarlos y cuantificarlos para la obtención de un complemento eficaz, seguro y sobre todo estable, que asegure una concentración óptima con el paso del tiempo.

1.1 Garcinia Cambogia

En la Figura 1 se observa la ***Garcinia cambogia***, o tamarindo Malabar o *Garcinia gummi-gutta*, pertenece a un género amplio de arbustos y árboles de la

familia Guttiferaceae. La especie es originaria del Sureste asiático, más concretamente de los bosques húmedos del sur de la India y se encuentra distribuido a lo largo de Asia tropical, África y la Polinesia. **La droga vegetal es el fruto** (Figura 2), cuyo tamaño es de 5cm. de diámetro y con un aspecto parecido a una pequeña calabaza, con forma ovoidea y de un color amarillento o rojizo cuando maduran. Sin embargo, la parte del fruto con mayores propiedades terapéuticas es la corteza, ya que tiene un alto contenido de ácido hidroxycítrico (HCA).

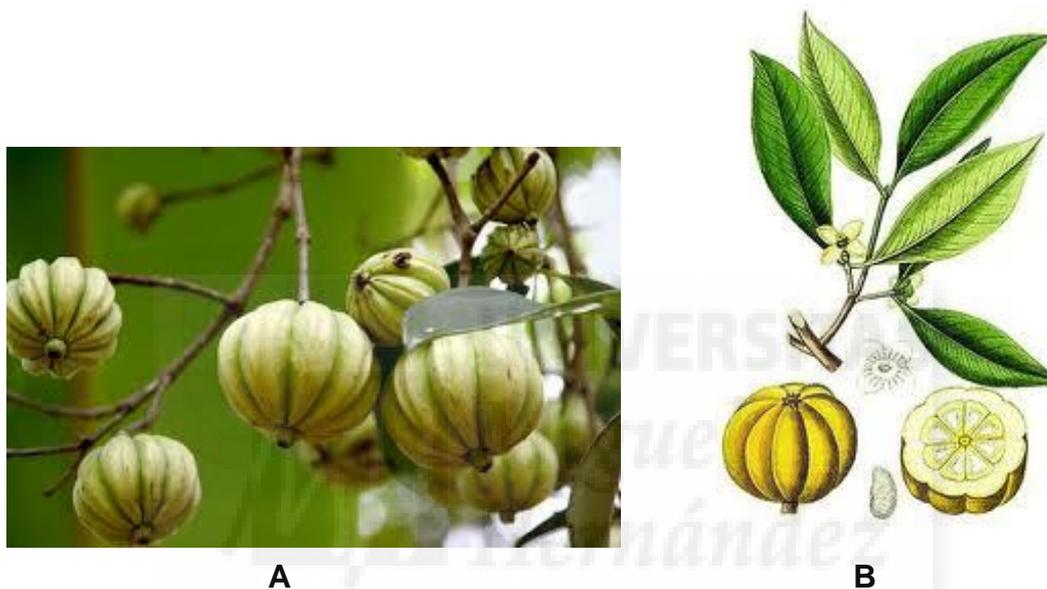


Figura 1. A: Fruto de Garcinia Cambogia. **B:** Ilustración de hojas y fruto de Garcinia Cambogia.

En cuanto a la **morfología**, presenta de 6 a 8 surcos donde se encuentran las semillas rodeadas por un arilo⁴.

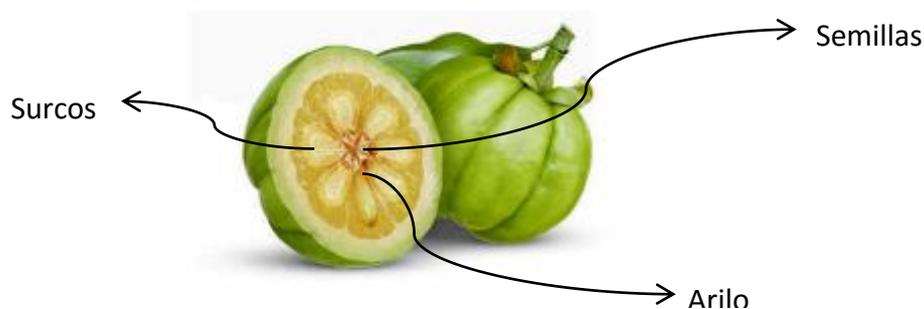


Figura 2. Morfología y partes del fruto de Garcinia Cambogia.

La droga vegetal ha sido utilizada desde hace siglos (particularmente en la India) para su uso culinario como conservante, por ejemplo, en pescados, para potenciar el sabor de productos como la carne o el marisco, o directamente, formando parte de diversas especias de que son originarias de estos países como el curry o la cúrcuma, como se muestra en el estudio “*A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia*⁵”.

Tradicionalmente la *Garcinia cambogia*, ha sido utilizada ampliamente en la medicina ayurvédica; para tratar diversas afecciones y como depurativo debido a que posee un efecto purgante. En veterinaria, se utiliza para tratar infecciones bucales⁶ de la ganadería por su poder antibacteriano y también, un efecto antiparasitario y antihelmíntico gracias a su efecto laxante⁵.

Así mismo, la droga contiene además abundantes compuestos fenólicos, benzofenonas poliiisopreniladas como garcinol, guttiferona K, xantonas y flavonoides. Atribuyendo a la *Garcinia cambogia* diversas propiedades terapéuticas⁷ como, un efecto antiinflamatorio, antirreumático, antidiabético, antioxidante y hepatoprotector.

Destacar que la riqueza de HCA en el fruto y según varios estudios⁸, ha demostrado ser eficaz en el control y la regulación del peso corporal. Mediante el mecanismo de incrementar la oxidación de grasas disminuyendo la lipogénesis al inhibir la acumulación de grasas en los mismos, y regulando los niveles de serotonina relacionados con el proceso de saciedad del organismo⁹, entre otros¹⁰. Lo que justificaría su indicación en situaciones de dislipidemia, esteatosis hepática y obesidad o sobrepeso.

1.2 Posología y seguridad

Actualmente, la *Garcinia* se encuentra en distintas formas farmacéuticas, como por ejemplo en geles o cremas, como anticelulítico debido a su poder antioxidante. También se puede encontrar en forma de granulado en sobres, pero su forma más comercializada es en cápsulas.

Se recomienda una dosis diaria de cantidades equivalentes a **300-450mg de extracto seco de *Garcinia cambogia* por cápsula**¹¹, aproximadamente

unos **420-630mg de HCA al día**, repartidos en tres tomas, desde media hora a una hora antes de las principales comidas (desayuno, comida y cena). A modo de ejemplo (*Figura 3*), cada cápsula de gelatina dura de *Garcinia cambogia* Korott® contiene un total de 373mg que a su vez está compuesta por:

- Extracto seco de *Garcinia cambogia* - 93,84%
- Antiaglomerante (Estearato magnésico) - 0,80%
- Maltodextrina - 5,36%
- Colorante E-171 y una cubierta de gelatina de hidroxipropilmetilcelulosa.

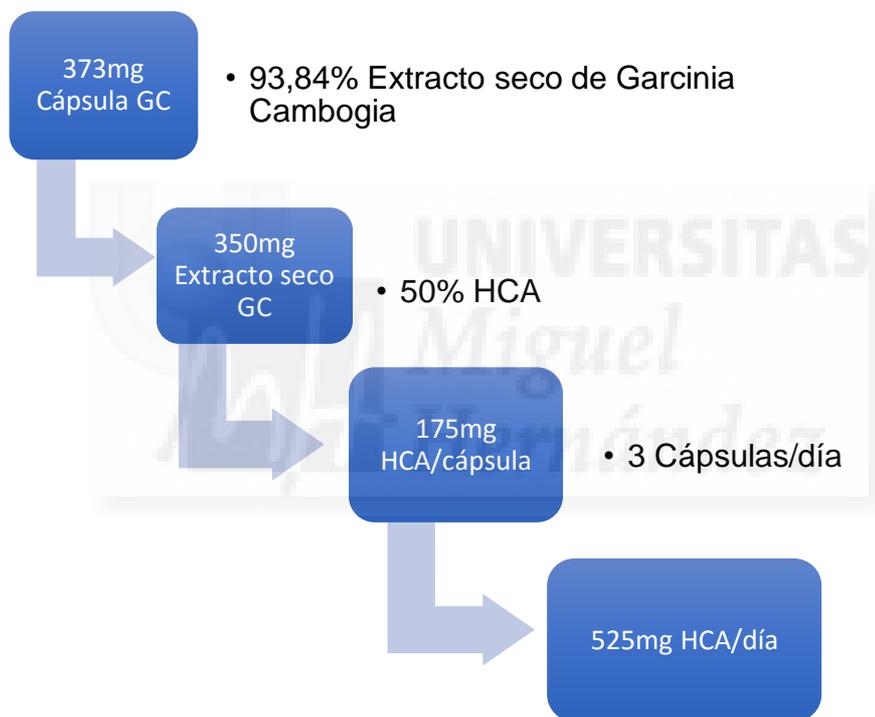


Figura 3. Esquema de la cantidad de HCA en una cápsula de *Garcinia cambogia* Korott® y el aporte en la dosis diaria.

Respecto a su seguridad, no se han observado interacciones ni toxicidad a las dosis habitualmente utilizadas tanto de *Garcinia cambogia* como de su principio activo, el HCA, ni se han encontrado artículos científicos que demuestren lo contrario, considerándose pues, un complemento alimenticio muy

seguro¹². Sin embargo, se han observado diversas situaciones aisladas, de toxicidad frente a la *Garcinia cambogia*, las cuales se muestran a continuación:

- Síndrome serotoninérgico; cuando se administra conjunto con antidepresivos del grupo ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)¹³.
- Hepatotoxicidad^{14,15}.
- Atrofia testicular, cuando se administra una dosis igual o superior a 778mg HCA/día. (Estudios realizados en ratas)¹⁶
- Miocarditis eosinofílica necrotizante aguda. (ANEM)¹⁷

2. OBJETIVO

Garantizar que los productos comercializados tanto en oficina de farmacia como en supermercados, cumplan con la ingesta diaria de diversas plantas y extractos de hierbas³ y que estas sustancias estén en cantidades significativas en los complementos alimenticios.

Con este fin, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Detectar y cuantificar la cantidad exacta de HCA en los productos comercializados (Prisma Natural[®] y Korott[®])
- Valorar la estabilidad de HCA al cabo de 6 meses, para confirmar si, la concentración es la adecuada para cumplir su función y, por lo tanto, garantizar que no hay una disminución en el principio activo significativa, utilizando, las NCF.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Productos ensayados

Los dos productos a analizar en este estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Complementos alimenticios a estudiar. *Garcinia cambogia* Korott®, *Garcinia cambogia* Prisma Natural®.

Complemento	Composición	Posología	F. Farmacéutica
	<p>350mg Garcinia Cambogia</p> <p>50% HCA</p>	3 cápsulas al día.	
	<p>800 mg Garcinia Cambogia</p> <p>60% HCA</p>	3 cápsulas al día.	

3.2 Material utilizado

Destacar que este estudio se realiza mediante el método de **cromatografía líquida de alta eficacia** (*high pressure liquid chromatography, HPLC*). Dicho método utilizado, consiste en separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes propiedades químicas, así como su polaridad y sin variaciones de presión, temperatura y otras variables dentro de la columna cromatográfica. Así se podrá identificar y separar el ácido hidroxycítrico del resto de componentes apolares, que no interesan en nuestro estudio.

El **material** utilizado para la preparación de las muestras y para la realización del estudio es:

- Cromatógrafo líquido de alta eficacia, con una columna Zorbax C18 Eclipse Plus 4,6 mm Ø x 250mm (diámetro interno y longitud de onda respectivamente), 5µm (diámetro del poro). (Figura 4)

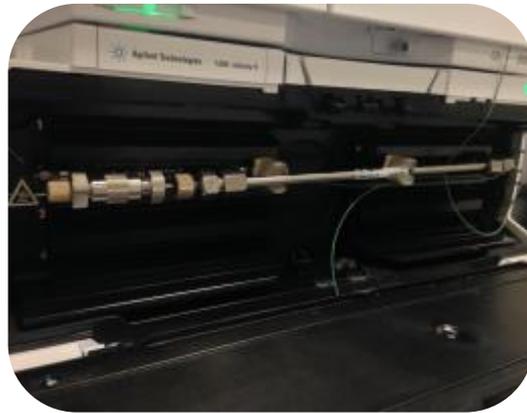
**A****B**

Figura 4. A: Cromatógrafo líquido de alta eficacia “Agilent”. **B:** Columna Zorbax Eclipse Plus C18

- Balanza analítica de 0,1mg de precisión mínimo, baño ultrasonidos, agitador magnético, agitador vórtex, filtro de 0,45 μ m, jeringas sin aguja y diverso material de uso corriente en laboratorio como viales de 1,5ml, tapones correspondientes de cromatografía, equipos de filtración y matraces y vasos de precipitados adecuados.

3.2 Metodología

En primer lugar, se preparan los **reactivos** (*Figura 5*) que serán utilizados en los canales A y C del cromatógrafo, es decir, ácido fosfórico al 85% (H_2O 0,1% H_3PO_4) y acetonitrilo (CH_3CN), respectivamente. Para la realización de A, se pesan 2,36g teóricos (2,38g reales) de H_3PO_4 85%, y completar hasta 2L con agua destilada. Filtrar a vacío, por filtro de 0,2 μ m y disponer en el canal A del cromatógrafo. Este canal, será la fase móvil del sistema. Para C, disponemos directamente el acetonitrilo (CH_3CN) calidad HPLC, en el canal C del cromatógrafo.



Figura 5. Reactivos A (ácido fosfórico 0,1%) y C (acetonitrilo), colocados en el cromatógrafo.

Seguidamente, se acondiciona el HPLC, realizando una prueba de estabilidad y precisión, purgando todo el sistema del HPLC con H₂O 0,1% H₃PO₄ (canal A) y con el acetonitrilo (canal C). (Figura 6)

Este proceso, se realiza para asegurar que no se quede ninguna burbuja en la columna que pueda provocar desestabilizaciones, errores a la hora de medir la muestra como picos irregulares en la gráfica, en general, alguna variación de presión que pueda inducir al fallo.

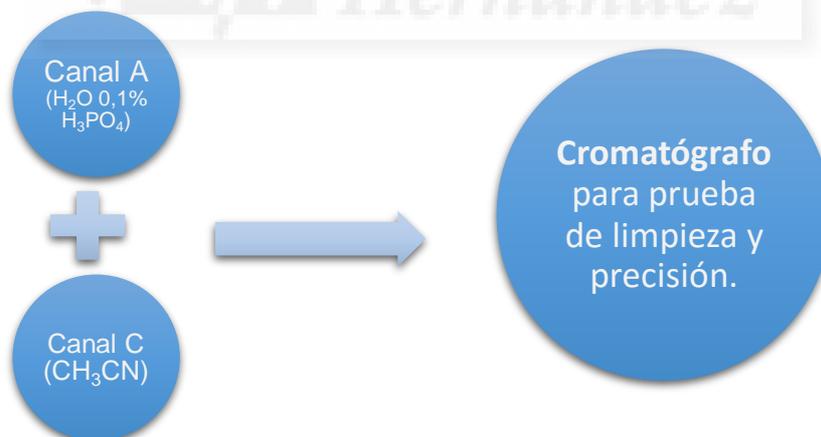


Figura 6. Paso 1: Preparación reactivos (fase móvil) y acondicionamiento del cromatógrafo.

Una vez se encuentre el cromatógrafo preparado, se procede a la preparación de las muestras y de la disolución de referencia (B). (Figura 7)

Para la disolución de referencia (disolución patrón), se pesan con precisión de indicación de 0,1mg. alrededor de 10mg de estándar (*Calcium hydroxycitrate tribasic*) y diluir con aproximadamente 10mL de fosfórico 0,1% en un matraz aforado de 25mL. Dejar en el baño ultrasonidos hasta completa homogeneización, evitando el sobrecalentamiento. Se completa hasta 25mL con el mismo disolvente, y filtrar sobre un vial por un filtro de nylon de 0,45µm, descartando los 2 primeros mililitros.



Figura 7. Paso 2: Preparación de la disolución de referencia (disolución patrón).

Por otro lado, se preparan las muestras de *Garcinia cambogia* de ambas presentaciones, Korott® (K), y Prisma Natural® (P). Se homogeneizan un total de 20 cápsulas (*Figura 8*), con la ayuda de un mortero, y se pesan alrededor de 30mg del contenido. Se realizan 4 pesadas diferentes de cada uno de los componentes para que el estudio sea lo más representativo posible y los resultados fueron los siguientes (*Tabla 2*):



Figura 8. Paso 3: Homogeneización de las 20 cápsulas de cada muestra.

Tabla 2. Submuestras de cada presentación, Korott® y Prisma Natural®. Cantidad en mg. de las muestras a estudiar.

	(K) (mg)	(P)(mg)
1ª muestra	30,73 (K ₁)	33,87 (P ₁)
2ª muestra	32,46 (K ₂)	34,07 (P ₂)
3ª muestra	30,86 (K ₃)	34,07 (P ₃)
4ª muestra	30,66 (K ₄)	33,95 (P ₄)

Cada cantidad, se introduce en un matraz aforado de 50ml, se enrasa con fosfórico 0,1% y se disuelve en el baño de ultrasonidos 5 minutos o hasta completa disolución. Cuando cada muestra esté preparada y perfectamente disuelta, se filtra sobre un vial, por filtro de 0,45µm de nylon con la ayuda de una jeringa, descartando los dos primeros mililitros, (Figura 9). Los viales, son los que se colocarán dentro del HPLC, los cuáles serán inyectados en dicho sistema para su posterior estudio de estabilidad e identificación de la muestra.

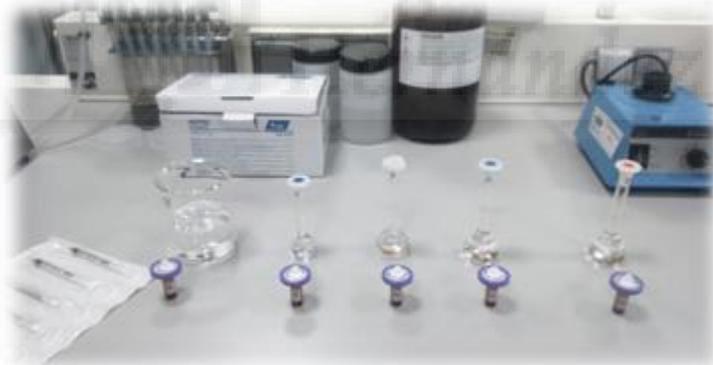


Figura 9. Paso 4: Preparación de las muestras para su posterior estudio.

Este proceso se lleva a cabo también con las 4 muestras de “Prisma Natural®”, de este modo, la cubeta utilizada en el HPLC, contendrá 4 viales

identificados como K₁, K₂, K₃ y K₄, un vial de blanco que se utilizará para evitar errores sistemáticos y que no influyan en el resto de muestro, como si se tratase de un efecto mariposa, y los 4 viales P₁, P₂, P₃ y P₄. (Figura 10)

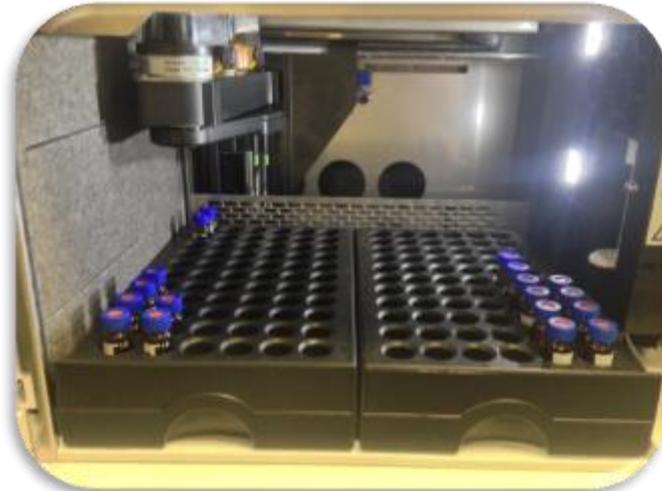


Figura 10. Paso 5: Introducción de los viales en el HPLC para su estudio. Es importante la colocación y orden de los mismos.

Una vez terminado el proceso (Figura 11) y se hayan estudiado todas las muestras y tengamos las gráficas e identificación de cada una de ellas, se pasa a procesar los datos para identificar, calcular y valorar la concentración de principio activo y con ello, la estabilidad del ácido hidroxycítrico.



Figura 11. Resumen de la metodología a seguir para realizar el estudio de las muestras de *Garcinia cambogia*.

El cálculo de la concentración de HCA para cada muestra se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$HCA (\%) = \frac{A_m \cdot C_p \cdot 0,785 \cdot R_p}{A_p \cdot C_m} \quad (\text{Ec. 1})$$

Siendo:

- A_m , el área bajo la curva de la muestra.
- A_p , el área bajo la curva del patrón.
- C_m , concentración de la muestra, en mg/ml.
- C_p , concentración del patrón, en mg/ml.
- R_p , la riqueza del patrón. (%)
- 0,785; factor para convertir sal tricálcica en forma ácida (del patrón).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 3, se indican los resultados obtenidos en la cromatografía. A modo de ejemplo, en las Figuras 12 y 13, se representan los cromatogramas de las submuestras K1 y P1.

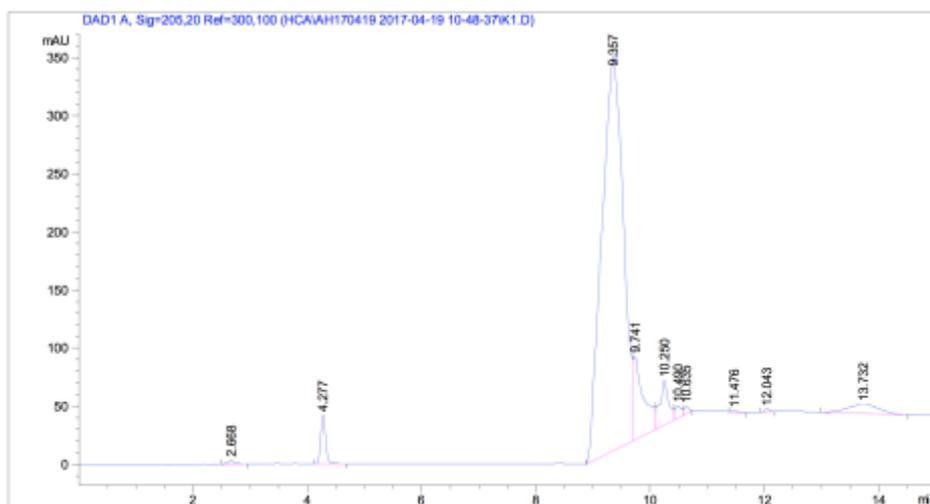


Figura 12. Cromatograma correspondiente al estudio de la muestra K1

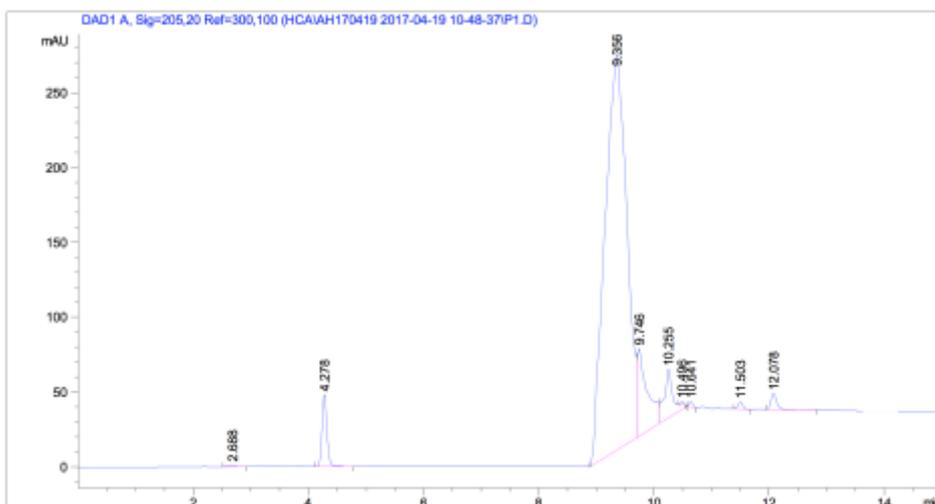


Figura 13. Cromatograma correspondiente al estudio de la muestra P1

Como se observa en ambas gráficas, se aprecia un pico a un tiempo retención de 4 minutos, que indica la presencia del principio activo buscado (HCA). Ya que en la primera parte del estudio (desde el tiempo inicial hasta los 5'), estarían representados, en forma de pico, todos aquellos componentes polares de la muestra, como en este caso, el HCA que estamos buscando, debido a que el eluyente presente en el HPLC durante este tiempo es el reactivo A (atrae a los componentes polares). En cambio, los otros picos que se observan (picos fantasma), se debe al resto de componentes que contiene nuestra muestra pero que en nuestro estudio no interesan.

Tabla 3. Concentración de HCA obtenida en cada muestra de Garcinia.

Complementos	Masa(mg)	mg/ml	%	Media \pm SD	C.V(%)
K ₁	30,73	0,6146	50,95	50,26 \pm 0,74	1,47
K ₂	32,46	0,6492	50,37		
K ₃	30,86	0,6172	49,21		
K ₄	30,66	0,6132	50,50		
P ₁	33,87	0,6774	48,35	46,93 \pm 1,69	3,60
P ₂	34,07	0,6814	45,87		
P ₃	34,07	0,6814	45,26		
P ₄	33,95	0,679	48,35		

Se observa, que las concentraciones de Korott® son constantes y muy aproximadas a los valores que se esperaban de un 50% de riqueza de HCA. Sin embargo, el valor promedio en la muestra de Prisma Natural® se sitúa por debajo del 50% (Tabla 3). Podría deberse a una concentración menor en la materia de prima de origen lo que nos corroboraría estos resultados de HCA. Resaltar que el etiquetado de Prisma Natural® indica que contiene una riqueza del 60% en HCA para una toma recomendada de 800mg de GC, cantidades significativamente altas que no se corresponden con los valores obtenidos.

En cuanto al estudio de estabilidad (Tabla 4) realizado a distintos tiempos, cero, 3 meses y 6 meses, la concentración de principio activo HCA en un extracto de *Garcinia cambogia*, se mantiene constante.

Tabla 4. Concentración de HCA en cada muestra a lo largo del estudio.

	T=0 meses	T= 3 meses	T= 6 meses
Korott	51,70%	50,53%	50,26%
Prisma	50,14%	48,95%	46,93%

5. CONCLUSIONES

La concentración del ácido hidroxycítrico cuyo origen es el fruto de la *Garcinia cambogia* en los dos complementos alimenticios, ensayados, Prisma Natural® y Korott® se encuentra en cantidades significativas.

La concentración en el complemento alimenticio Prisma Natural® se desvía notablemente respecto a su etiquetado. Mientras que el complemento alimenticio Korott®, apenas presenta desviación significativa.

La estabilidad en el tiempo del complemento alimenticio Korott®, presenta mejores resultados que el producto comparado, Prisma Natural®. Por lo tanto, la funcionalidad hasta los 2 años, fecha de caducidad sería la correcta. Mientras

que en el producto Prisma Natural® al cabo de dos años podría ver mermada la concentración de ácido hidroxycítrico.

En cualquier caso, el lugar donde se comercializa el complemento alimenticio, bien en oficinas, bien en supermercados, no resulta relevante para analizar la calidad de dichos complementos, siempre que la fabricación y el control sea realizado por entidades autorizadas por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y/o AECOSAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición) y cumplan con las buenas prácticas de fabricación¹.

6. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a los Laboratorios Korott S.L por ofrecerme la oportunidad de haber podido realizar este trabajo de fin de grado en sus buenas instalaciones, y laboratorios de control calidad. Por dejarme asomar un poco la cabeza dentro de una empresa, que, seguro que crecerá en el mundo de la industria farmacéutica, y por dejarme ver como se trabaja desde dentro.

En segundo lugar, a Àlex Agulló, gran químico, quien me ha acompañado siempre en el laboratorio durante todo el proceso. Gracias por su ayuda, dedicación y por sacar siempre algún “huequecillo” para ayudarme durante todos estos meses.

Y, por último, a José Antonio Picó Monllor, porque desde el primer momento ha estado disponible cuando lo he necesitado, ayudándome en todo momento, guiándome hacia el buen camino, siempre enseñándome en todos los aspectos y dándome siempre un punto de vista diferente, que me ayuda a crecer en lo profesional, y ¿por qué no? También en lo personal, gracias a sus consejos. No tenía ninguna duda de que sería así, cuando pensé en él para realizar este trabajo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Aemps.gob.es (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2016) Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>
2. Reglamento (CE) nº 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios.
3. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. Boletín Oficial del Estado, nº 244, (09-10-2009).
4. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2a Ed. Zaragoza: editorial Acribia; 2001.
5. Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*. 2015 Apr;102: 134-48.
6. Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP, Saka-riah KK. Chemistry and Biochemistry of (-)- Hydroxycitric Acid from *Garcinia*. *J Agric Food Chem*. 2002; 50:10-22
7. Kolodziejczyk J, Masullo M, Olas B et al. Effects of garcinol and guttiferone K isolated from *Garcinia cambogia* on oxidative/nitrative modifications in blood platelets and plasma. *Platelets*. 2009, 20(7): 487-92
8. Onakpoya I, Hung SK, Perry R et al. The use of *Garcinia* extract (hydroxycitric acid) as a weight loss supplement: A systematic review and meta-Analysis of randomised clinical trials. *J Obes* 2011, 2011: 509038
9. Ohia SE, Opere CA, LeDay AM, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ. Safety and mechanism of appetite suppression by a novel hydroxycitric acid extract (HCA-SX). *Mol Cell Biochem*. 2002 Sep;238(1-2):89-103
10. Cheng IS, Huang SW, Lu HC, et al. Oral hydroxycitrate supplementation enhances glycogen synthesis in exercised human skeletal muscle. *Br J Nutr*. 2012 Apr;107(7):1048-55.
11. *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción. Plantas Medicinales*. Ed. Masson. 3ª ed. (1998).

12. Márquez F, Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or *Garcinia cambogia* extracts in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(7):585-94.
13. Annette M. Lopez, Joshua Kornegay, and Robert G. Hendrickson. Serotonin Toxicity Associated with *Garcinia cambogia* Over-the-counter Supplement. *J Med Toxicol*. 2014 Dec; 10(4): 399–401. Published online 2014 Apr 4.
14. Corey R¹, Werner KT¹, Singer A², et al. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol*. 2016 Jan-Feb;15(1):123-6.
15. Stevens T, Qadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement hydroxycut. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 15;142(6):477-8.
16. Saito M, Ueno M, Ogino S, et al. High dose of *Garcinia cambogia* is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. *Food Chem Toxicol* 2005, 43(3): 411-9.
17. Allen SF, Godley RW, Evron JM, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis in a patient taking *Garcinia cambogia* extract successfully treated with high-dose corticosteroids. *Can J Cardiol*. 2014 Dec;30(12): 1732.e13-5.