

2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

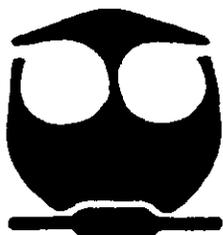
FACULTAD DE QUIMICA



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

DESARROLLO DE UNA NUEVA FORMULA EN  
FORMA DE GEL COMO COADYUVANTE EN EL  
TRATAMIENTO DE LA CELULITIS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
LAURA ALVAREZ CARRILLO



MEXICO, D. F.

1999.

272/22

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO**

**Presidente:** Prof. PEREZ RUELAS JOAQUIN

**Vocal:** Prof. PEGUERO ZAMBRANO JUAN MANUEL

**Secretario:** Prof. ORTEGA CERVANTES JOSE LUIS

**Primer Suplente:** Prof. KELLER WURTZ ANA INGRID

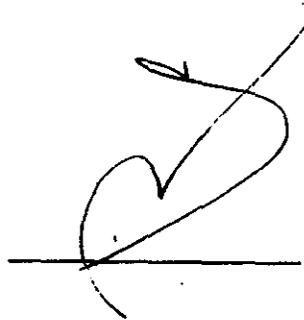
**Segundo Suplente:** Prof. AGUILAR CONTRERAS LILIANA

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Asesor del tema:**

Ingeniero Joaquín Pérez Ruelas



A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is highly cursive and loops around itself.

**Sustentante:**

Laura Alvarez Carrillo



A smaller, more compact handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is less cursive than the one above.

## AGRADECIMIENTOS

***Este trabajo lo dedico especialmente a esa fuerza que existe en mi mundo  
que me fortalece y guía  
para encontrar el verdadero valor de la vida y el amor.***

A mis Padres, Delta y José, por su paciencia y apoyo incondicional; y por enseñarme lo fructífera que puede ser una vida guiada por el amor y el conocimiento.

A mis hermanos, Selene, Liviere y Alejandro agradezco, el ánimo que me motiva, la risa que me relaja y la crítica que me mejora y que solo puede surgir de una hermandad tan sólida como la nuestra.

Con profundo respeto y admiración agradezco al Prof. Joaquín Pérez Ruelas, por su paciencia durante la elaboración de este trabajo; por sus enseñanzas, su ejemplo de tenacidad y de constante superación.

A mis amigas y compañeras, Laura, Claudia y Mariana por permitirme compartir con ellas grandes momentos.

A la Q.F.B Sofia Gil (Clínica Svelt), Ivonne Osorio (Centro de Medicina del Deporte) la Q.F.I Karla de Rugama Ponce (Uclaf México, S.A. de C.V.), Ing. León Domínguez (Quimosíntesis, S.A.), Ana María Maldonado (Cosbel, S.A), Agustín Sandre (GlaxoWellcome S.A. de C.V) por todo su apoyo brindado para la realización de este trabajo.

## INDICE

<i>CAPITULOS</i>	<i>pág.</i>
<b>CAPITULO I</b>	
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITULO II</b>	
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPITULO III</b>	
<b>ANATOMIA DE LA PIEL .....</b>	<b>11</b>
<b>CAPITULO IV</b>	
<b>METABOLISMO DE TRIGLICERIDOS.....</b>	<b>17</b>
<b>CAPITULO V</b>	
<b>ALERGENICIDAD DE COSMETICOS .....</b>	<b>21</b>
<b>CAPITULO VI</b>	
<b>GELES .....</b>	<b>24</b>
<b>CAPITULO VII</b>	
<b>COMPLEJO LIPOLITICO EXSYMOL G-495 .....</b>	<b>33</b>
<b>CAPITULO VIII</b>	
<b>DESARROLLO DE LA FORMULA.....</b>	<b>38</b>
<b>CAPITULO IX</b>	
<b>ESTUDIO CLINICO .....</b>	<b>45</b>

*RESULTADOS Y DISCUSION*

**CAPITULO X**

**RESULTADOS DE ESTABILIDAD .....49**

**CAPITULO XI**

**RESULTADOS DEL ESTUDIO CLINICO .....54**

**CAPITULO XII**

**CONCLUSIONES .....61**

**CAPITULO XIII**

**BIBLIOGRAFIA.....63**

### I.OBJETIVOS

- ***Objetivo general***

El objetivo de esta tesis es desarrollar un gel que coadyuve en el tratamiento de la celulitis, y que además ayude a reducir masa corporal, proporcione suavidad y humectación a la piel.

- ***Objetivos particulares***

1.- Proporcionar información acerca del principio activo (G-495 Exsymol) y la base (HISPAGEL 200) utilizadas en el desarrollo de esta fórmula.

2.- Determinar la efectividad del anticelulítico para disminuir el perímetro de la cintura y cadera.

3.- Proporcionar al alumno un panorama de la elaboración de un gel anticelulítico.

### II. INTRODUCCIÓN

#### 2.1 Celulitis

Para definir la celulitis nos debemos referir primero al tejido adiposo. La distribución del tejido adiposo en la mujer se localiza principalmente en las caderas, piernas y región abdominal (FIG-1). El papel del tejido adiposo es el de reservorio de energía y además juega un papel fundamental en el metabolismo del colesterol (12, 15).

La celulitis se trata de una enfermedad del tejido subcutáneo, en el que las principales características se encuentran: un déficit de irrigación sanguínea o una sobrecarga de toxinas, que ocasiona una mala oxigenación del tejido a través de los capilares arteriales y la incapacidad de los encargados de la limpieza de la zona, capilares venosos, provocando un desequilibrio funcional del tejido.

Los hoyuelos y la apariencia esponjosa de la piel de los glúteos y muslos es debido a la configuración de los lóbulos de grasa.

En las mujeres esos lóbulos están rodeados por paredes las cuales se encuentran perpendicularmente a la superficie cutánea y salen hacia la dermis; cuando la piel es apretada ésta salida de los lóbulos grasos es acentuada, y la superficie cutánea es estirada hacia abajo, esto es conocido como el efecto de "cáscara de naranja".

En los hombres, los lóbulos son más pequeños, y están también rodeados por paredes las cuales están inclinadas en relación a la superficie cutánea. Cuando la piel es apretada, los lóbulos se apilan uno sobre otro, pero el fenómeno de "piel de naranja" no existe (15).

- Etapas del proceso celulítico (18, 24):
  1. - **Modificaciones Internas.** Entorpecimiento en el sistema de eliminación aumenta en el interior del tejido la cantidad de líquido intersticial. No son visibles cansancio y pesadez.
  2. **Exudativa.** La congestión aumenta y comprime los capilares. Para compensar la red venosa se dilata y exuda, dejando escapar toxinas (suero y desechos). El tejido se intoxica y comienza el círculo vicioso. Hay cambios en la textura de la piel, leves irregularidades (Piel de naranja), cansancio y pesadez.
  3. **De Invasión.** Los desechos no eliminados se convierten en "extraños" y provocan reacciones químicas. Inflamación del tejido intoxicado. Las fibras elásticas se contraen. Comienzan malestares más intensos.
  4. **Degradación paulatina.** Los vasos sanguíneos son tironeados, se doblan y la circulación se obstaculiza más todavía, aumentan toxinas, y el tejido se endurece aprisionando desechos, agua y grasa. Deformación absoluta en las piernas. Hay roturas de capilares. Várices, flacidez y estrías.

Desde el punto de vista histológico, la celulitis puede verse como un alteración de tejido conectivo subcutáneo (dermis e hipodermis), con transformación en las fibras conectivas, vasodilatación sanguínea y linfática además de considerarse como un fenómeno exudativo.

Desde el punto de vista clínico, observamos incremento en el grosor y consistencia superficial, un incremento en su sensibilidad y una reducción de su movilidad por adherencia. Se observa en la piel el efecto de cáscara de naranja que se debe a que la epidermis es presionada hacia tejidos profundos (23).

### **2.2 Causas de la celulitis (15).**

Las causas determinantes de la celulitis son:

- Herencia
- Problemas hormonales
- Problemas circulatorios
- Insuficiencia digestiva
- Insuficiencia respiratoria
- Mala alimentación
- Trastornos óseos (pies, columna etc.)
- Factores emocionales
- Poco ejercicio

Existen dos fenómenos que al parecer compiten en la formación de tejido celulítico. El primero es la hiperviscosidad de la sustancia fundamental y el segundo la hipertrofia de células adiposas debido a una sobrecarga de triglicéridos.

Se ha visto que la hiperviscosidad de la sustancia fundamental tiene las siguientes consecuencias:

La sobrecarga de grasa en los adipocitos, la transformación fibrinoide de tejido conectivo y el fenómeno exudativo.

La sustancia fundamental es un elemento esencial en la fisiopatología de la celulitis. Está compuesta por agua, mucopolisacáridos, proteínas, minerales, metabolitos de la sangre, células y fibras conectivas.

La polimerización de los mucopolisacáridos, produce una hiperviscosidad de la sustancia fundamental bajo la influencia de un sistema poliendocrino hormonal (hormonas sexuales, tiroideas y cortisona). Esta modificación impide intercambios celulares, la movilidad de las fibras conectivas (colágeno, elastina y reticulina) y puede crear una disminución de la circulación sanguínea linfática, por la compresión de capilares. En pocos meses se observa una proliferación fibrosa con transformación en las fibras que se volverán turgentes, luego se disociaran y degeneraran.

### ***2.3 Tratamientos para contrarrestar la celulitis (19, 23).***

La celulitis es un fenómeno de la sociedad moderna e industrializada. Por mucho tiempo la cosmetología ha sido el arma de elección contra este problema, aunque hoy en día las dietas y técnicas quirúrgicas se han unido al combate del problema.

Los activos utilizados para el combate de la celulitis se enfocan en:

- Lipólisis
- Drenaje
- Reestructuración

Para que estos activos actúen donde deben, la absorción del producto es muy importante. La absorción depende del grosor del estrato corneo y del grado de humedad de la piel.

Estos productos se enfocan en el tratamiento de acumulaciones de grasas localizadas, se recomienda una dieta que provoque una disminución de peso, a lo que puede seguir la aplicación de cosméticos anticelulíticos.

La lipólisis es el objetivo primordial de estos productos los cuales incorporan diferentes materiales.

Por muchos años las hormonas tiroideas han sido prescritas para adelgazar. Los derivados metilados de la xantina son de los principios activos más utilizados, principalmente la cafeína, teofilina y teobromina. Para atravesar la barrera del estrato córneo, una molécula tiene que ser lipofílica e hidrofílica, este es el caso de la cafeína que gracias a su liposolubilidad tiene una buena absorción epidérmica y gracias a su hidrosolubilidad tiene una buena difusión dérmica.

La "actividad de drenaje" puede ser encontrada en el campo de numerosos extractos de varias plantas: Butcherbroom (*Ruscus aculeatus*), Horsechestnut (*Aesculus hippocastaneum*), Climbing ivy (*Hedera helix*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*) (8, 9).

Una reorganización en la estructura es indispensable para esos tejidos que han sufrido alguna alteración. Los silanoles (derivados biológicos del silicón) son compuestos extremadamente importantes para la reestructuración del tejido conectivo ya que posee propiedades citoestimulantes y anti - radicales libres.

Otras moléculas pueden poseer propiedades similares: Hidroxyprosilano C; el extracto de Centella asiática que estimula la producción de colágeno y anti radicales libres de vitamina E, los cuales limitan la reticulación de fibras protéicas de los tejidos conectivos (15).

⇒ TÉCNICAS MEDICO QUIRÚRGICAS (15, 19, 23):

Infiltración y mesoterapia.- Las barreras fibrosas observadas en la celulitis impiden el intercambio celular, una inyección local intra-dérmica de despolimerizantes tales como mucopolisacáridos trae como consecuencia el rompimiento de esas barreras, lo cual revierte el intercambio metabólico local.

La mesoterapia podría ser utilizada en caso de sobrecarga localizada bajo 2 cm del músculo, no para obesidad y tiene los mejores resultados en gente joven.

Las desventajas incluyen: dolor leve, reacciones alérgicas y escaras atróficas.

Ionoforesis (electroterapia).- Esta consiste en el paso de iones en productos medicinales hacia los tejidos, utilizando una corriente débil unidireccional. Derivados de plantas, silanoles y mucopolisacáridos son utilizados en el tratamiento de la celulitis. Se requiere de varias sesiones 3 veces por semana. Entre las desventajas se encuentran: posibilidad de producirse un eritema cutáneo, quemaduras o alergia.

Masajes y drenaje linfático.- Por muchos años, los masajes han sido utilizados para activar la circulación y facilitar el drenaje venal y linfático.

Además, esto contribuye a un incremento en la temperatura cutánea, lo cual permite una mejor absorción de los productos tópicos aplicados.

Técnicas quirúrgicas. - Se dividen en 2 grupos:

1.- Lipoplasia clásica. Practicada desde 1960, es hecha en los glúteos y muslos, cualquier cirujano puede realizar esta operación, pero esta deja una cicatriz; esta técnica también es acompañada por un estiramiento de la piel.

2.- Liposucción o lipoaspiración. Consiste en una "extracción" de tejido adiposo, puede ser llevada a cabo con una cánula de 1 cm de ancho, lo cual frecuentemente deja una cicatriz con aspecto arrugado. En 1985, las técnicas de lipoaspiración fueron perfeccionadas, utilizando microcánulas de 0.5 cm de ancho, se realizan 3 incisiones en forma de triángulo. Esto evita la formación de una cicatriz en forma de depresión.

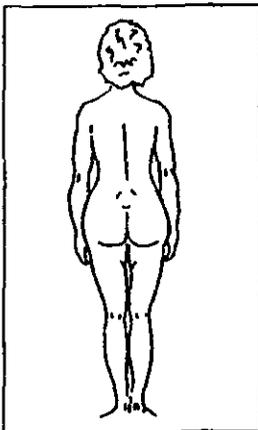
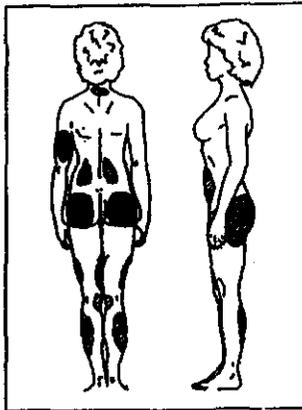
Productos cosméticos. - La absorción de los productos depende del grosor del estrato córneo y el nivel de hidratación de la piel, la producción de un gel o crema con la incorporación de un activo hidratante en la fórmula, facilita la absorción del activo adelgazante.

El uso regular de estos productos es una de las principales claves para un tratamiento efectivo. El producto debe ser aplicado en las zonas necesarias 2 veces al día. La aplicación puede ser seguida por un masaje hasta que el producto se absorba completamente, los brazos y piernas deben ser masajeados hacia arriba y los movimientos circulares podrían ser usados para el estómago, glúteos y caderas. Los masajes son de vital importancia como un estimulante de la circulación sanguínea, lo cual promueve la posibilidad de absorción del principio activo.

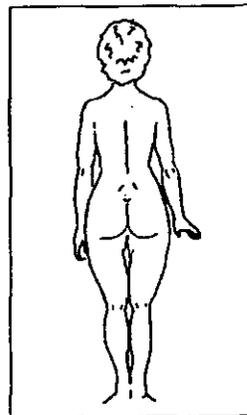
Dietas.- Una excesiva ingesta de comida conducirá a una sobrecarga, por lo tanto, a la formación de celulitis.

Ha sido probado que un exceso de proteínas o glúcidos resultará en un incremento en la oxidación de esos nutrientes.

Localización de la celulitis



Cadera



Piernas

Figura 1

### III.- Anatomía de la piel

#### 3.1 Definición

La piel es una membrana flexible y resistente de estructura fibrosa y elástica, es la barrera protectora contra todos aquellos agentes negativos externos que nos rodean.

La piel tiene las siguientes características: es lisa, continua, resistente, flexible, elástica, tersa, turgente, húmeda, sensual y bella. Por supuesto estos atributos varían mucho de persona a persona y aún en la misma persona.

Según el sexo la piel de la mujer es más fina, delicada, tersa, cubierta con un vello fino, y la piel del varón es más gruesa, más áspera y está cubierta de un vello más grueso (2).

Desde el punto de vista histológico podemos distinguir 3 capas (1, 2, 3):

#### 3.2 Capas de la piel (ver fig. 2)

*Epidermis.*- Es un epitelio formado por células llamadas queratinocitos originados en la capa más profunda, basal o germinativa. Es la parte donde la cosmética desarrolla principalmente su eficacia. Esta constituida por varios estratos:

1. Estrato córneo.- Variable en su espesor dependiendo de la zona del cuerpo (de 0.02 mm hasta 5 mm), está constituida por hileras de células muertas, aplanadas y sin núcleo llenas de tonofibrillas con alta concentración de grupos disulfuro: la queratina. Las células de la capa córnea se hallan fuertemente pegadas entre sí, formando una membrana dura y flexible que preserva al organismo de la pérdida de líquidos, y da integridad y fortaleza a la piel.

2. **Estrato lúcido.**- Está constituido por células sin núcleo. Es una zona de transición entre la capa granulosa y la capa córnea. La queratinización de la célula se activa en esta capa.
  
3. **Estrato granuloso.**- A medida que las células se acercan a la superficie se aplanan y cambian de dirección, de perpendiculares en la capa basal se hacen horizontales en la capa granulosa y córnea, paralelas a la superficie.
  
4. **Estrato espinoso o cuerpo mucoso de Malpighi.**- Compuesta por varias capas de células en plena vitalidad, que van ascendiendo lentamente hacia la superficie, empujadas por las recién producidas. Están cubiertas por una membrana que contiene grandes cantidades de lípidos y enzimas hidrolíticas.
  
5. **Estrato basal o germinativo.**- Constituido por una sola hilera de células cilíndricas unidas mediante mucopolisacaridos y que se dividen a un ritmo desigualado, restaurando la epidermis continuamente. En esta capa es donde se encuentra el pigmento para la formación de la melanina, en otras palabras, los melanocitos.

**Dermis.**- Está constituida por un armazón de tejido conjuntivo; sostén de vasos, nervios y anexos de la piel. La piel se nutre mediante el fluido sanguíneo y linfático y se sensibiliza mediante los nervios. Aquí también se encuentran las glándulas sudoríparas y sebáceas.

Está formada por 3 clase de fibras, una sustancia fundamental y células. Las fibras más abundantes son las colágenas , las fibras reticulares y elásticas son menos abundantes y se mezclan con las fibras colágenas.

La sustancia fundamental, está formada por mucopolisacáridos que sirve de medio de unión de las fibras, sostiene a las células, ya que es el medio donde se realizan las funciones metabólicas de este tejido.

*Hipodermis o tejido celular subcutáneo.*- Está formado por adipocitos que son células redondas con núcleo periférico y citoplasma lleno de lípidos, que sirven como reserva energética y aislamiento del calor.

**Anexos de la piel.**

- **Complejo pilosebáceo.**- Está formado por el folículo piloso, pelo, músculo erector del pelo y la glándula sebácea.
- **Folículo piloso.**- Es una invaginación de las células basales hacia la dermis, la cual forma un saco fibroso.
- **Glándula sebácea.**- Desemboca en el folículo piloso; existe en todo el cuerpo, excepto en palmas y plantas y predomina en cara y tronco

**Glándulas sudoríparas.**- Son de 2 tipos las ecrinas y las apocrinas. Las apocrinas se encuentran en regiones como axilas, ingles, pliegue interglúteo, regiones perianal y anogenital, pezones y ombligo. Las glándulas ecrinas abundan sobre todo en palmas, frente y pecho.

### **3.4 Componentes químicos de la piel (3).**

**AGUA.**- Contiene un 60-70 % en colocación inter e intracelular. La capa córnea tiene sólo un 10 %. Hay variaciones con la edad, el medio ambiente y diversos estados patológicos.

**ELECTRÓLITOS.-** Los más importantes son los cloruros, de sodio extracelular y de potasio y magnesio intracelular, también en calcio pero en menor proporción.

**MINERALES.-** El azufre se encuentra en la capa córnea, pelos, uñas, en forma de radical sulfhidrilo. También se encuentra en las tonofibrillas como radical disulfuro interviniendo en la queratinización. Asimismo existe fósforo, plomo, magnesio, zinc, hierro y cobre.

**PROTEÍNAS.-** Los aminoácidos más importantes son: la metionina, cisteína y cistina, estos 2 últimos intervienen en la queratinización. El colágeno es una proteína formada por varios aminoácidos sobre todo la hidroxiprolina.

**LÍPIDOS.-** Existen en 2 formas: inter e intracelulares, los cuales son los menos abundantes, pero los más importantes, sobre todo el colesterol libre y esterificado y los fosfolípidos en las células basales y en tejidos jóvenes. Los intercelulares son las reservas, glicéridos con ácidos grasos saturados y no saturados.

**HIDRATOS DE CARBONO.-** Están representados por la glucosa y el glucógeno, este último interviene en el proceso de queratinización.

**ENZIMAS Y VITAMINAS.-** Son básicos para el metabolismo de la piel, las enzimas son intracitoplasmáticas y actúan como catalizadores, entre ellas tenemos la citocromo oxidasa presente en la capa basal, la deshidrogenasa succínica, la anhidrasa carbónica, la fosforilasa y otras más. Las vitaminas son cofactores enzimáticos.

### 3.5 *Fisiología de la piel.*

Las funciones de la piel están de alguna manera relacionadas con la protección que este órgano ofrece al cuerpo.

- 1.- **Órgano de estética.** En la piel reside una buena parte de la belleza del ser humano, el papel estético de la piel ha sido destacado por todos los pueblos de la tierra de ayer y hoy, esta función se altera a menudo y los motivos por problemas antiestéticos son muy frecuentes.
- 2.- **Órgano de protección.** La piel es una barrera que protege al individuo de las agresiones externas.
- 3.- **Órgano sensorial.** Debido a su abundante inervación, le hacen ser el órgano receptor de la sensibilidad de todo tipo: tacto, dolor, temperatura y presión.
- 4.- **Función de termoregulación.** La capa córnea, el sebo y el tejido celular subcutáneo son malos conductores del calor y por lo tanto muy buenos aislantes para evitar pérdidas de temperatura. Otros mecanismos de termoregulación es a través de la sudoración.
- 5.- **Función sebácea.** El sebo producto de las glándulas sebáceas interviene en la lubricación de la piel y formación del manto ácido.

6.- Función inmunológica.. Juega un papel importante tanto en la fase de protección detectando y deteniendo la invasión de virus, gérmenes, hongos y tumores, como en la fase de hipersensibilidad, dermatitis por contacto, dermatitis solar etc.

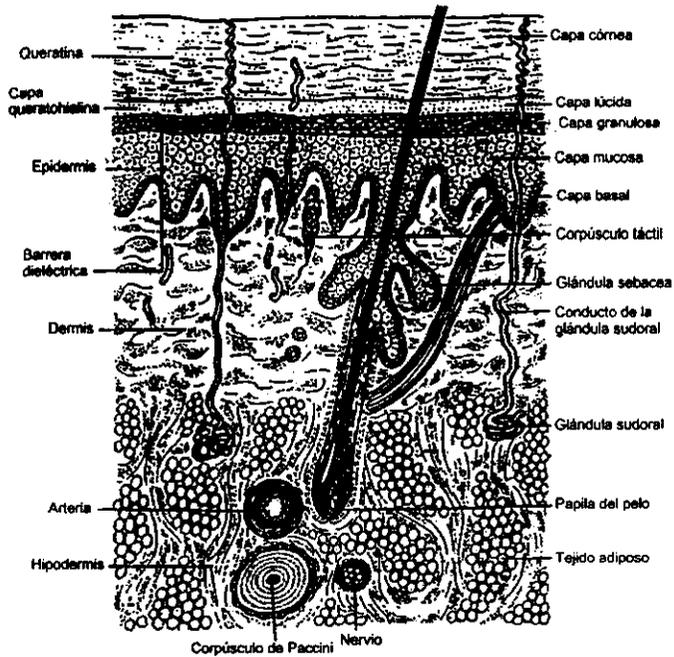


Figura 2

#### IV. Metabolismo de Triglicéridos

##### 4.1 Lipólisis.

La hipertrofia del tejido adiposo es debida a la vez a una sobrecarga de triglicérido y a una alteración del tejido conjuntivo. El mecanismo de la lipólisis hace intervenir un conjunto de reacciones bioquímicas: estimulación de la adenilciclase, conversión del ATP (adenosintrifosfato) en cAMP (Adenosin 3', 5' monofosfato cíclico), activación de cinasas conduciendo a la activación de una trigliceridolipasa (13, 15).

La masa grasa representa aproximadamente 15 % del peso del cuerpo en los hombres, y 20 % en las mujeres (15).

Tanto la dieta como la biosíntesis suministran los ácidos grasos requeridos por el cuerpo humano para la obtención de energía y la construcción de las paquetes hidrofóbicas de las biomoléculas. las cantidades de proteínas y glúcidos ingeridas en exceso por la dieta se convierten fácilmente en ácidos grasos almacenándose en forma de triacilgliceroles. El suministro alimenticio determina en cierto grado la composición de ácidos grasos de los lípidos corporales.

El tejido adiposo constituye una reserva energética. Los adipocitos son los principales centros del metabolismo de los glicéridos. Allí son sintetizados, almacenados y posteriormente, según las necesidades, degradados a través de un proceso que recibe el nombre de lipólisis (22).

La hidrólisis de triglicéridos es realizada por el tejido adiposo el cual es el principal aportador de energía, está perfectamente bien adaptado a los requerimientos energéticos del organismo. Esta hidrólisis es debida al efecto de un sistema enzimático el cual posee una triple actividad: la triglicérido, diglicérido y monoglicérido lipasa, la actividad de la triglicérido lipasa es 5 veces menor que la de las otras dos, pero esta puede duplicarse en presencia de cAMP. Por acción de estas enzimas se liberan sucesivamente los ácidos grasos y finalmente la glicerina y el glicerol (12).

### **4.2 Movilización de lípidos**

La triglicérido lipasa está sometida a una acción reguladora; existe en estado activo y en estado inactivo. La activación de esta enzima se realiza mediante una fosforilación por parte del ATP, reacción que está catalizada por una proteína quinasa, activada por el AMPc.

La adenilciclasa, unida a la membrana cataliza el paso de ATP a cAMP que a su vez activa a la proteín quinasa, que se activa como respuesta a las hormonas norepinefrina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o glucagon.

Por el contrario, la insulina inhibe esta lipasa, pero su mecanismo de acción no se conoce (15).

La proteín quinasa activa por fosforilación, a una lipasa sensible a hormona. Esta lipasa solamente hidroliza a un grupo alfa- ácido del triglicérido. El diacilglicerol que queda es hidrolizado posteriormente, por otra lipasa no sensible a la acción hormonal. Los ácidos libres se liberan al torrente sanguíneo y son transportados, unidos a la albumina, hasta otros tejidos para su oxidación (13).

Las concentraciones altas de glucosa en sangre reducen los niveles intracelulares de cAMP y favorecen, en el tejido adiposo, la formación de depósitos de grasa (concentraciones bajas de glucosa tienen el efecto contrario) (15).

### **4.3 Regulación de la Lipólisis (ver figura 3).**

La lipólisis co-existe con la lipogénesis, pero una de las dos predomina más: la regulación del metabolismo del tejido adiposo (lipólisis en particular) depende del estado nutricional y la estimulación hormonal.

Las lipasas del tejido adiposo son las enzimas clave para la liberación de los almacenes principales de energía.

El cAMP continuamente se está hidrolizando por acción de la fosfodiesterasa. Al inhibir esta enzima por las metilxantinas, cafeína o teofilina, los niveles de cAMP se mantienen y, por consiguiente, se siguen hidrolizando triglicéridos.

La regulación del cAMP es controlada por varios moduladores (15):

El primero estimula:

- Adenilciclasa, la cual estimula la formación de AMP cíclico.
- \_ hormonas de la hipófisis como la hormona corticotrófica (ACTH) la cual actúa directamente promoviendo la secreción de la adrenalina., esta a su vez estimula la formación del AMPc para actuar en la adenilciclasa.
- La estimulación de la adenilciclasa puede ser también reallizada por elementos tales como: magnesio (Mg), manganeso (Mn), zinc (Zn) y cobalto (Co).

La segunda inhibe:

- El efecto de la fosfodiesterasa la cual destruye el cAMP. Los factores de inhibición incluyen ciertas hormonas y bases de xantina, tales como la cafeína, teobromina y teofilano. Esos son factores que promueven la lipólisis al estimular la acción del AMP cíclico : cAMP y Lipólisis.

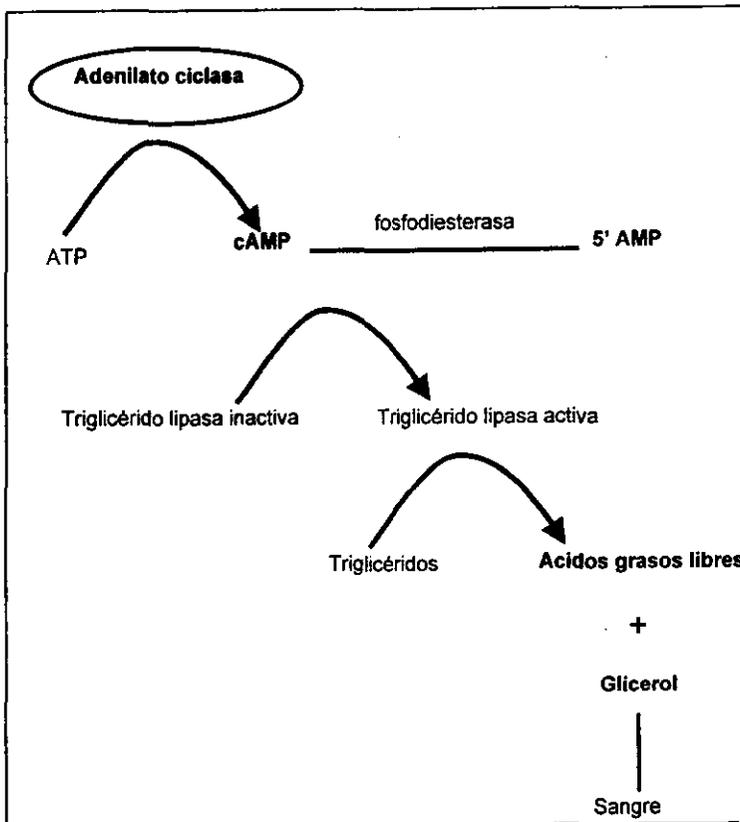


Figura 3

**V.-Alergenicidad de cosméticos**

**5.1.- Irritación y sensibilización de la piel (6).**

Los fabricantes de cosméticos, productos de tocador y similares tienen la obligación moral, que refuerza para los crecientes requerimientos legales, de no comercializar sustancias perjudiciales para el consumidor. Tales sustancias aplicadas a la piel, pueden provocar grandes efectos dañinos, siendo los más frecuentes la irritación y la sensibilización alérgica. Es necesario tener cuidado al evaluar los posibles efectos adversos de las sustancias que se aplican a la piel y donde es conveniente realizar ensayos biológicos para garantizar la seguridad en su uso de modo que se reduzca al mínimo la posibilidad de reacciones adversas.

Respuestas inflamatorias y alérgicas que pueden inducirse en la piel por la aplicación tópica de sustancias.

- ◆ Irritación ( dermatitis irritante)
  - a) Irritación aguda o primaria
  - b) Irritación por exposición repetida o secundaria
- ◆ Urticaria de contacto.- Una respuesta edematosa transitoria. El edema se origina por la liberación de histamina de los mastocitos que aumentan la permeabilidad de los vasos cutáneos. Existe evidencia manifiesta de que las sales de potasio y amonio poseen una capacidad selectiva de liberar histamina de los mastocitos.

- ◆ Picor, prurito, picazón, quemazón o dolor.- La respuesta inicia a los pocos minutos de aplicación de la sustancia. El fenómeno es diferente de la irritación y no origina alteración inflamatoria. Una gran variedad de sustancias ácidas y álcalis aunque no estrictamente dependientes de pH tienen esta propiedad. Dermatitis fototóxica y fotoalérgica. Algunas sustancias que son inocuas y bien toleradas se vuelven nocivas cuando se activan por la luz, Los efectos inducidos por la sustancia activada por la luz o sus metabolitos pueden ser fototóxicos; es decir pueden provocar una inflamación.

### **5.2.- Irritantes e inflamación (11).**

Los irritantes son sustancias y preparaciones no corrosivas, que por contacto inmediato, prolongado o repetido con la piel o mucosas, causan la inflamación.

Un irritante primario provoca una respuesta inflamatoria al primer contacto con la piel, aunque el contacto sea de varias horas de duración. Un irritante secundario es una sustancia aparentemente inocua en su primer contacto con la piel, pero que produce la inflamación por aplicaciones repetidas que se hacen progresivamente más graves.

Inflamación.- Los síntomas clínicos de la inflamación son enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor. No todas las lesiones presentan estas cuatro características.

Las irritaciones leves, tal como las que se producen con el uso continuo de algunas preparaciones cosméticas, originan enrojecimiento y leve picor con hinchazón. El enrojecimiento es una manifestación del aumento de flujo sanguíneo por los vasos sanguíneos superficiales dilatados y como consecuencia del mayor número de glóbulos rojos en el tejido.

Cambios en estrato córneo después de la aplicación de irritantes:

- ◆ Eliminación de lípidos
- ◆ Eliminación de sustancias solubles celulares y agua
- ◆ Desnaturalización y desdoblamiento de proteínas
- ◆ descamación
- ◆ cambios en el contenido detectable de enzimas
- ◆ hiperqueratosis

Existen numerosas descripciones de métodos para predecir la actividad potencial de las sustancias para inducir irritación o sensibilización en el hombre.

La mayoría de los procedimientos predictivos se efectúan en animales; aunque en algunos ensayos de laboratorio se realizan en el hombre.

Los ensayos predictivos, son apropiados para detectar sustancias o posibles productos perjudiciales para el hombre, permitiendo el rechazo de los productos dañinos, o la advertencia apropiada en la etiqueta del producto.

## VI.- GELES

### 6.1.- Definición

Los geles son sistemas semisólidos de suspensiones preparadas con pequeñas partículas inorgánicas o con grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Si el sistema es muy rico en la fase líquida se suele llamar jalea; por el contrario, si predomina la fase sólida, se llama *gel seco*.

Cuando la masa gelificada consiste en una red de pequeñas partículas individuales el gel se clasifica como un sistema bifásico, como por ejemplo el gel de hidróxido de aluminio. En el sistema bifásico, si el tamaño de las partículas de la fase dispersa es relativamente grande, a la masa gelificada se le denomina *magma* (11).

Los geles de una sola fase consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas con uniformidad por todo el líquido de modo que no hay límites aparentes entre las macromoléculas dispersadas y el líquido. Los geles monofásicos pueden consistir en macromoléculas sintéticas, por ejemplo el carbómero o en gomas naturales como la de tragacanto. Estos geles suelen ser acuosos, pero pueden usarse alcoholes y aceites como fase continua.

La mayoría de los geles inorgánicos son bifásicos y los orgánicos son monofásicos (10).

### 6.2.- Formación de geles

Las cadenas flexibles de polímeros disueltos se interpenetran y se mezclan por el movimiento browniano constante de sus segmentos. Las cadenas se retuercen y cambian continuamente de conformación.

En soluciones acuosas las moléculas de agua se ligan por uniones hidrógeno a los grupos hidroxilo.

La envoltura de agua de hidratación impide que los segmentos de cadenas muy cercanas se toquen y atraigan mutuamente por medio de uniones hidrógeno entre cadenas y fuerzas de Van Der Waals.

Las uniones hidrófobas hacen una contribución importante a la atracción intercadena. Las fuerzas de Van Der Waals y las uniones hidrógeno establecen así ligaduras cruzadas débiles y reversibles entre cadenas en sus puntos de contacto o mezclado, produciendo separación o precipitación de fases.

La red de cadenas de polímeros asociados inmoviliza al solvente y hace que la solución se fije en un gel (10).

Casi todos los polímeros en polvo, como la carboximetilcelulosa sódica, se dispersan con gran fuerza de corte en agua fría antes de que las partículas puedan hidratarse e hincharse formando granos de gel adhesivos que se aglomeran en masas.

Los grandes aumentos de concentración de soluciones de polímeros pueden producir precipitación o gelación. Una forma de aumentar eficazmente la concentración de las soluciones acuosas de polímeros es agregarles sales inorgánicas, que fijan parte del agua a la solución de polímero a fin de hidratarse. La competencia por el agua de hidratación deshidrata las moléculas de polímero y las precipita causando gelación. Este fenómeno se llama precipitación salina (salting out).

La efectividad de los electrólitos para causar precipitación salina, precipitación normal o formación de geles en los sistemas coloidales hidrófilos dependen del grado de hidratación de los electrólitos. Los grupos carboxilo no ionizan en medios muy ácidos (5).

Además por la naturaleza química del polímero y el solvente, los tres factores más importantes que causan separación de fase, precipitación y gelación de polímeros son: temperatura, concentración y peso molecular.

A diferencia de casi todos los polímeros hidrosolubles, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y el óxido de polietileno son más solubles en agua fría que en agua caliente. Por ello sus soluciones tienden a formar geles por calentamiento (10).

### **6.3.- Clasificación de geles (10).**

Se ha despertado un gran interés en la manufactura de geles transparentes, ya que estos tienen numerosas ventajas entre las cuales destaca su alto grado de claridad o transparencia, que muchas veces el público asocia con calidad.

Los geles se clasifican desde distintos puntos de vista, según la forma de la micela, según su origen (inorgánicos u orgánicos), teniendo en cuenta la naturaleza de la fase líquida (hidrogeles -solvente agua- y organogeles -líquido orgánico-).

⇒ Grupos de geles transparentes:

a) Sistemas anhidros.- Consistentes en aceite y un agente gelificante, existen muy pocos en el mercado, ya que ninguno de los métodos de gelificar el aceite es totalmente satisfactorio. Los agentes gelificantes más empleados son el estearato de aluminio y dióxido de silicio.

b) Sistemas acuosos o hidroalcohólicos.- Utilizan como agente gelificante una resina. Se dividen en dos grandes categorías de sistemas: los acuosos, producidos empleando mezclas de tensioactivos y los hidroalcohólicos, producidos por materiales resinosos como los polímeros carboxivinílicos.

c) Emulsiones transparentes.- Teniendo en cuenta la versatilidad de la forma de gel, podemos ampliar la lista y prescribir prácticamente todas las fórmulas dadas para las soluciones.

Desde mucho tiempo atrás se conoce la acción hidrotropizante del oleato de potasio que es capaz de solubilizar aceites esenciales, produciendo una solución transparente clara. Algunos autores sugirieron llamar a estos tipos de sistemas microemulsiones, pero el término no es totalmente acertado, ya que implica idea de inestabilidad, mientras que estas soluciones miscelares son estables.

Para preparar microemulsiones fluidas transparentes, se usan tensoactivos como el polisorbato 60 (tween 60), en altas concentraciones.

#### **6.4.- Agentes de gelificación (6,10, 11)**

Los agentes capaces de producir geles son numerosos, aquí se mencionarán los más importantes.

- **Goma tragacanto.-** Es muy usada para preparados en forma de gel. Interacciona con diversos agentes antisépticos utilizados en su preservación microbiológica.

Varía de partida en partida y ello hace que una misma concentración no ofrezca dispersiones de igual viscosidad. Además, a ésta la influyen diversos factores, sobre todo la homogenización y el calor. El grado de hidratación inicial de la goma se realciona con los cambios de viscosidad durante la agitación.

En periodos prolongados de almacenamiento se producen cambios reológicos que dentro de ciertos límites es posible prever. Las dispersiones conservan más tiempo su viscosidad a un pH próximo a 5. Por abajo de pH 4 o por arriba de pH 6 la viscosidad cae con rapidez. Debido a ello no conviene conservar las dispersiones de goma de tragacanto en soluciones ácidas.

- La pectina.- Es un coloide hidrofílico natural. La pectina se extrae de los frutos cítricos y manzana. Se ha recomendado su empleo como base para la aplicación de distintos agentes dermatológicos -incluida la aplicación sobre mucosas en forma de gel-

Entre los agentes semisintéticos que se emplean en la preparación de geles se hallan la metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros productos afines derivados de la celulosa.

- La metilcelulosa.- Interacciona frente a distintos agentes que influyen en su "punto gel". Por la temperatura, las dispersiones de metilcelulosa precipitan porque los hidratos se vuelven menos estables. Los electrolitos también influyen sobre la viscosidad. Al igual que la carboximetilcelulosa tienen numerosos grupos hidrófilos libres que les permite hincharse al contacto con el agua. A medida que aumenta el grado de polimerización, es decir, la longitud creciente de la cadena, aumenta la capacidad para dar geles compactos (10).

- El carbopol<sup>MR</sup> .- Es un agente de síntesis, un polímero carboxivinílico de alto peso molecular. Se dispersa fácilmente en agua por agitación formando una dispersión de baja viscosidad con un pH de 3. Al neutralizarse se gelifica. El ajuste de pH puede hacerse con hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio, o una amina. Se ha señalado para este polímero una degradación por oxidación con el tiempo, un proceso quizás debido a trazas de metales. Se le evita con EDTA (5).

Existen diversos tipos de Carbopol 934, 940, 941 etc. que difieren en la viscosidad que producen al ser neutralizados, e individualmente difieren según la base empleada en su neutralización. El Carbopol 940 y el Carbopol 980 son las resinas de Carbopol más eficientes, con excelentes propiedades para la formulación de geles claros (25).

#### **6.5. Agente gelificante utilizado para la elaboración del gel anti-celulítico.**

El *Hispagel 200* es un derivado de la glicerina caracterizado por su buena estabilidad y propiedades lubricantes, es un excelente humectante y posee magníficas cualidades espesantes.

Químicamente puede ser descrito como una glicerina poliacrilada. Hiapagel es el resultado de un esfuerzo en la investigación de derivados lipoquímicos y se basa en una fórmula de origen natural, tiene una excelente solubilidad en agua, retiene la humedad y es lubricante. Su principal característica es que no posee propiedades secantes debido a la formación de un fuerte enlace entre el agua y la molécula polimérica (19).

**6.5.1 Características (19).**

Existen dos modalidades de HISPAGEL, el HISPAGEL 200 (utilizado en este trabajo) y el HISPAGEL 100 (19).

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>HISPAGEL 200</b>	<b>HISPAGEL 100</b>
Apariencia	Gel Transparente	Gel Transparente
Viscosidad (cps)	2,500 – 4,500	12,000 – 15,000
Color	Incoloro	Incoloro
PH	4.7- 5.5	4.7 – 5.5
Color Después de una hora expuesto a Autoclave	Incoloro	Incoloro
Cambio de viscosidad después de una hora expuesto a autoclave	Prácticamente Nulo	Prácticamente Nulo
Solubilidad en agua	Completa	Completa

- Para prevenir el crecimiento microbiano Hispagel 200 e HISPAGEL 100 contienen la mezcla de propil y metilparahidroxibenzoato.

**Influencia del pH**

La estabilidad máxima se encuentra entre un pH de 5 y 9, un pH más allá de este rango reducen la viscosidad, particularmente con altas concentraciones de electrolitos.

### **6.5.2 Propiedades y aplicaciones.**

Los geles normales obtenidos con gomas naturales pueden formar una película seca. Hispagel, sin embargo, no se seca y guarda sus propiedades indefinidamente comparado con parafinas comunes y petrolatos.

- Su excelente estabilidad (*ver Fig. 4*) lo hace apto para la esterilización en autoclave sin variar sus características. La formación de una capa permeable en el cuerpo guarda un alto nivel de hidratación. Debido a sus propiedades reológicas, solubilidad en agua y capacidad hidratante, puede ser utilizado en productos cosméticos o material quirúrgico, así como también posee propiedades industriales.

⇒ En la Industria Cosmética puede ser usado como:

- Base para geles acuosos por su solubilidad en agua y humectación, guardando sus cualidades reológicas cuando se diluye al 30-50 %.
- Agente humectante de productos cosméticos para el cuidado de la piel, tratamiento de cabello, lociones para después de afeitar y bronceadores. Al 40 % este se emulsifica perfectamente proporcionando un producto homogéneo.
- Base de cremas limpiadoras
- Gel de glicerina como preparaciones humectantes para manos.
- Agente espesante y estabilizante de productos cosméticos.
- Suavizante del cuerpo, agente lubricante y protector
- Transportador de ingredientes activos en cosméticos

⇒ Aplicaciones Médicas y Quirúrgicas

- Lubricante para instrumentos médicos y quirúrgicos: tubos, catéteres, termómetros, agujas, etc.
- Agente protector y humectante para ser aplicado en gasas y vendas para quemaduras.
- Sustituto de geles grasosos derivados del petrolato

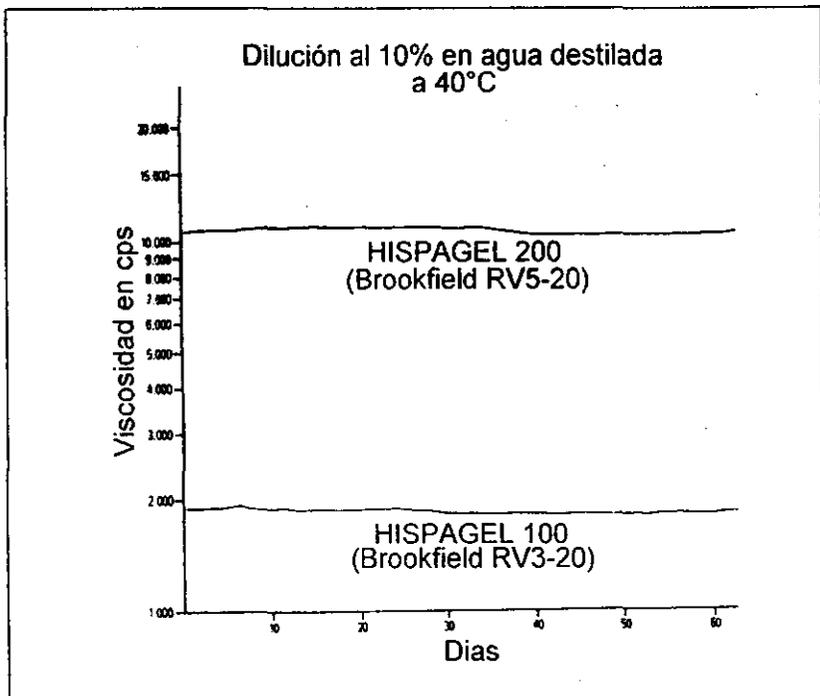


Figura 4 Estabilidad de HISPAGEL 200.

VII. COMPLEJO LIPOLITICO EXSYMOL G-495<sup>R</sup>



**7.1 COMPOSICIÓN .**

El principio activo empleado en el desarrollo de este trabajo es un complejo desarrollado por una compañía internacional con sede en Mónaco y está avalado por numerosos ensayos biológicos y clínicos que comprueban su acción lipolítica. La composición de este complejo es la siguiente (17):

Algisiium C	50.00 g
D.S.B.C	25.00 g
Exsyproteinas al 2 %	5.00 g
Hidruminas de <i>Centella asiatica</i>	2.00 g
Hidrumina de Licoricia	2.00 g
Hidrumina de Arnica	2.00 g
Extracto al 1% de <i>Ruscus aculeatus</i>	10.00 g
Cobre (elemento traza)	0.75 g
Manganeso (elemento traza)	2.25 g
Cobalto (elemento traza)	1.00 g
Metilparahidroxibenzoato sódico	0.10 g
Propilparahidroxibenzoato	0.02 g
Agua c.s	100.0 g

Este complejo puede ser utilizado en un producto cosmético con una proporción del 4 al 8% (15, 17).

## **7.2 ELEMENTOS CONSTITUYENTES**

A continuación se describe brevemente cada uno de los componentes de este producto (7, 8, 9,15, 17).

### **ALGISIUM C.**

Es un SILANOL C: LOS SILANOLES C son derivados orgánicos de silicio, ricos en funciones hidroxilos y son sintetizados en presencia de varios radicales que les dan estabilidad y especificidad..

El mejoramiento del vigor venoso asociado con una actividad reafirmante, antirradical y lipolitica hacen de ALGISIUM C un activo de elección en el campo de la cosmética.

Estudios in vitro (15) muestran que el ALGISIUM C estimula un conjunto de reacciones que llevan a la lipólisis y estudios in vivo han confirmado esta actividad lipolitica sobre los humanos. Es importante utilizar el ALGISIUM C por periodos superiores a un mes: la normalización de tejido conjuntivo asociado con la acción lipolitica no puede obtenerse en periodos cortos.

ALGISIUM C es un activo que debe utilizarse cada vez que se desea reducir la importancia del tejido adiposo, en los productos adelgazantes.

Estudio in vivo sobre el animal han mostrado que ALGISIUM C , disminuye la infiltración celular y la aparición de las señales clínicas características de la inflamación como edema o eritema.

ALGISIUM C puede utilizarse cada vez que se desea un efecto anti-inflamatorio y aliviante.

Toxicidad.- ALGISIUM C no es tóxico.  $D_{50}L 0 > 20$  mg/Kg en ratón (17).

Tolerancia cutánea perfecta: prueba dérmica en conejos, prueba de irritabilidad de Draize, irritación cutánea aguda crónica.

Las pruebas realizadas in vivo (15) muestran que el producto no es tóxico ni irritante. Estas pruebas consisten en estudiar:

- toxicidad aguda por vía oral
- irritación primaria cutánea
- irritación ocular
- toxicidad subaguda con aplicaciones repetitivas
- alergenicidad en personas

También se han estudiado las tolerancias por métodos efectuados in vitro, ya sea por cultivo celular, o sea por medio de una epidermis reconstituida por apreciación de la viabilidad de las células después de 24 horas de contacto con el producto.

### EXSYPROTEINAS

Estudios realizados en ratas muestran que estas proteínas estimulan la formación de elastina y colágeno. La invasión lipídica del tejido conectivo conduce a la destrucción de fibras elásticas y a la desorganización del colágeno., es por ello que se necesita estimular la formación de fibroblastos para reorganizar el tejido conectivo durante la lipólisis.

### HIDRUMINAS EN GENERAL

Las hidruminas son extractos hidroalcohólicos obtenidos de diversas plantas (1 Kg de extracto corresponde a 1 Kg de planta fresca). Esos extractos son activos a muy bajas concentraciones.

### EXTRACTO DE HIDRUMINAS DE LICORICIA

Las hidruminas de licoricia son muy ricas en flavonoides los cuales actúan directamente en la microcirculación linfática y venosa. Contribuyen a la eliminación de elementos tóxicos.

### EXTRACTO DE HIDRUMINAS DE ARNICA

Es muy rico en flavonoides. También contribuye a la microcirculación linfática y venosa., aumenta el drenaje de los ductos linfáticos y por lo tanto existe una mayor eliminación de grasa.

Además la arnica es rica en ácido cafeínico el cual estimula al cAMP.

### EXTRACTO DE HIDRUMINAS DE CENTELLA ASIATICA

La Centella Asiática actúa directamente en los fibroblastos estimulando su multiplicación. Los fibroblastos producen elastina y colágeno, los cuales contribuyen a la restauración del tejido conectivo.

### EXTRACTO DE RUSCUS ACULAEATUS

Este extracto tiene un efecto estimulativo en los canales de las membranas de las venas y vasos linfáticos. tiene un efecto indirecto en el incremento de noradrenalina.

### ELEMENTOS TRAZA EN GENERAL

Los elementos traza estimulan los sistemas hormonales y enzimáticos. El Co - Mn actúan en la regulación hipofisaria, y por lo tanto actúan indirectamente en la estimulación de la adenilciclasa.

El manganeso y el silicón actúan en el sistema enzimático, estimulando la producción de AMPc.

#### **7.4 Actividad y condiciones de empleo (Algisium c)**

Hidratante biológico, acción lipolítica por estimulación del cAMP de los adipocitos, acción lipolítica, adelgazamiento, regeneración y mantenimiento de la piel, se le considera como un producto anti-edad.

El principio activo está destinado a la fabricación de productos cosméticos, la estabilidad del ALGISIUM C así como su actividad, están unidos a su pH. Los productos a los que se incorpore deben tener un pH comprendido entre 4.5 y 6.5.

### VIII.-DESARROLLO DE LA FÓRMULA

#### 8.1 *Formulación del gel*

Existe una amplia gama de productos diseñados para el cuidado de la piel, pero dependiendo de las características que se desean impartir se elige el tipo de formulación (6).

Para el desarrollo de la formulación se consideraron los siguientes aspectos:

- 1.- Características que debe impartir el gel sobre la piel para que deje una sensación de tersura y suavidad.
- 2.- Se busca que su aplicación sea en diferentes regiones del cuerpo.
- 3.- Que sea químicamente estable en los climas comunes de la República, que conserve sus propiedades físico químicas.
- 4.- Apariencia, color cristalino, fragancia ligera y fresca.

#### 8.2 *Elección de la base*

Para la elaboración de este gel se eligió como base un producto novedoso el cual es un polímero de origen natural compuesto por derivados de la glicerina y derivados acrílicos. Entre sus principales características se encuentra su excelente estabilidad y sus propiedades lubricantes, además de poseer propiedades hidratantes y cualidades espesantes, propio para la fabricación de geles (19).

Su nombre comercial es HISPAGEL del cual hay dos modalidades:  
HISPAGEL 200 e HISPAGEL400.

De acuerdo a la información encontrada en la literatura se procedió a hacer ensayos para la elección de la base más adecuada considerando los siguientes parámetros:

- Apariencia física
- Sensación en la piel después de su aplicación (humectación, penetrabilidad y suavidad)

Se realizó la manufactura del gel (HISPAGEL 200) sin principio activo, a diferentes concentraciones, con el fin de determinar cuál concentración resultaba ser la mejor

CONCENTRACION (%)	GEL (g)	AGUA (g)
10	0.1	0.9
15	0.15	0.85
20	0.20	0.80
25	0.25	0.75
30	0.30	0.70

Finalmente la concentración de 30 % fue la que resultó tener las características apropiadas para la formulación:

Una mejor apariencia, una buena consistencia, con un alto grado de humectación y agradable sensación al untar en la piel.

### **8.3 Elección del principio activo**

Se contactó con una industria internacional con sede en Mónaco dedicada a la distribución de principios activos a base de componentes naturales y de uso cosmético, los cuales están avalados por numerosos ensayos biológicos y clínicos que comprueban su acción y eficacia (15). Se eligió el complejo lipolítico Exsymol G-495 cuyos componentes principales son: los silanoles, diversos extractos de origen natural y oligoelementos.

De acuerdo a la literatura se decidió utilizar este principio activo para la formulación a una concentración del 7 % (17).

### **8.4 Elección del aroma**

Tomando en cuenta que nuestro producto está hecho a base de extractos de origen natural, se decidió elegir un aroma herbal muy ligero, con características hipoalergénicas.

No se realizó una elección de conservadores para la fórmula, debido a que tanto la base (Hispagel 200) como el principio activo (Exsymol G-495), cuentan con sus propios conservadores.

### **8.5 Procedimiento de manufactura**

Ya teniendo la concentración adecuada de la base, la concentración del principio activo y el aroma, se procedió a crear el procedimiento estándar de manufactura, el cual se desarrolló en base a una serie de ensayos previamente realizados.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN GEL ANTI-CELULITICO			PNO. DE MANUFACTURA																
			PNO TFIII-LA	Pag. de 3															
Escrita por: p.Q.F.B LAURA ALVAREZ C.	Revisada por: Q.F.B LILIANA AGUILAR C.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: 1 Enero 00																
			Substituye a: NUEVO																
<p>1. TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 500 g.</p> <p>2. DESCRIPCION: Gel color amarillo ámbar, con un ligero aroma herbal, de aspecto transparente, libre de grumos y particulas extrañas.</p> <p>3. FORMULACION:</p> <table><thead><tr><th>INGREDIENTES</th><th>c/a 100 g</th><th>c/a 500 g</th></tr></thead><tbody><tr><td>- EXSYMOL G-425<sup>MR</sup></td><td>7.00 g</td><td>35.00 g</td></tr><tr><td>- HISPAGEL 200<sup>MR</sup></td><td>30.00 g</td><td>150.00 g</td></tr><tr><td>- ESENCIA HERBAL</td><td>0.05 ml</td><td>0.25 ml</td></tr><tr><td>- AAGUA DESTILADA c.b.p</td><td>100 g</td><td>500 g</td></tr></tbody></table> <p>4. MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1 MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 2 Vasos de precipitados de vidrio de 250 ml</li><li>- 1 probeta de 100 ml</li><li>- 1 gotero</li><li>- Una Espátula de cromo- níquel</li><li>- Contenedores de polietileno blanco opaco de 80 g</li></ul> <p>4.2 EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 Balanza Granataria</li><li>- 1 Balanza Analítica</li><li>- 1 Viscosímetro de Brookfield ( Mod. RTV, serie 75092)</li><li>- 1 Potenciómetro Corning (pH Meter Mod. 340 Serie 0653)</li></ul>					INGREDIENTES	c/a 100 g	c/a 500 g	- EXSYMOL G-425 <sup>MR</sup>	7.00 g	35.00 g	- HISPAGEL 200 <sup>MR</sup>	30.00 g	150.00 g	- ESENCIA HERBAL	0.05 ml	0.25 ml	- AAGUA DESTILADA c.b.p	100 g	500 g
INGREDIENTES	c/a 100 g	c/a 500 g																	
- EXSYMOL G-425 <sup>MR</sup>	7.00 g	35.00 g																	
- HISPAGEL 200 <sup>MR</sup>	30.00 g	150.00 g																	
- ESENCIA HERBAL	0.05 ml	0.25 ml																	
- AAGUA DESTILADA c.b.p	100 g	500 g																	



Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN GEL ANTI-CELULITICO			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO TFIII-LA	Pag. de 3
Escrita por: p.Q.F.B LAURA ALVAREZ C.	Revisada por: Q.F.B LILIANA AGUILAR C.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: 1 Enero 00	
			Substituye a: NUEVO	

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del Gel – Anticelulítico debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

6. PROCEDIMIENTO:

6.1 pesado y surtido de materias primas

- a) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado
- b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- c) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- d) Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- e) Transladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.
- f) Verificar orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.

6.2 MANUFACTURA

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.
- b) Identificar el cubículo de manufactura asignado.
- c) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.



Tecnología Farmacéutica

FABRICACION DE UN GEL ANTI-CELULITICO			PNO. DE MANUFACTURA	
			PNO TFIII-LA	Pag. de 3
Escrita por: p.Q.F.B LAURA ALVAREZ C.	Revisada por: Q.F.B LILIANA AGUILAR C.	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: 1 Enero 00	
			Substituye a: NUEVO	

6.3 PROCESO

1. En un vaso de precipitados de 500 ml pesar 150 g de HISPAGEL 200.
2. Agregar 35 g de EXSYMOL G-425
3. Agregar 5 gotas de esencia Herbal ( Aproximadamente 0.5 ml)
4. Agregar la cantidad suficiente de agua destilada previamente hervida hasta completar un peso de 500 g.
5. Agitar a velocidad media la mezcla anterior, hasta la incorporación total de los ingredientes, o bien hasta la formación de un gel homogéneo.
6. Verter el gel en pomaderas de 80 g.

7. DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS

- Descripción
- PH
- Viscosidad  
(NOTA: Determinar la viscosidad utilizando la aguja No. 6 a 20 rpm y realizar al menos 8 determinaciones)
- Índice de Refracción

8. OBSERVACIONES

Lavar la pomadera (cuerpo y tapa) perfectamente con agua y jabón, finalmente enjuagar con agua destilada previamente hervida.  
Finalmente limpiar con una gasa impregnada de alcohol etílico.  
Dejar en la estufa a 35 – 40°C durante 15 minutos, para que se evapore el disolvente.  
Llenar la pomadera con el gel a un peso de 50 g +/- 0.5 %

IX.- ESTUDIO CLINICO

**VARIACION DE PERIMETRO DE CINTURA Y CADERA MEDIDO CON UNA CINTA METRICA COMO RESULTADO EN LA APLICACION DE UN COMPUESTO ANTICELULITICO- REDUCTOR.**

Laura Alvarez Carrillo \_\_\_\_\_ U.N.A.M: Q.F.B Sofia Gil Lozada  
(Responsable) (Asesora)

Este estudio fue realizado en la *clinica Sbell* bajo la supervisión de la Q.F.B Sofia Gil Lozada

**OBJETIVO.**- Determinar la efectividad de un anticelulítico, para disminuir el perímetro de cintura y cadera.

**RAZONAMIENTO.**- El perímetro de cintura y cadera se medirá antes y después del tratamiento y se observará una disminución en estos parámetros.

**MATERIAL DE PRUEBA.**- Gel anticelulítico con derivados de silano al 7% (EXSYMOL G-495) el cual deberá conservarse y almacenarse a temperatura ambiente.

**POBLACION DE ESTUDIO.**

- A) 10 personas del sexo femenino de 20 a 50 años de edad en buenas condiciones de salud.
- B) Deberán tener acumulos adiposos en la zona del vientre, cintura y/o caderas.
- C) Que estén dispuestos a llevar a cabo este estudio y a terminar este mismo.
- D) De preferencia que no sean asiduos a guardar dietas o regímenes alimenticios
- E) En caso de haberse sometido a tratamientos adelgazantes, que este lo hayan suspendido 15 días antes.
- F) No deberán guardar dieta durante el estudio y su rutina de ejercicios no deberá incrementarse.
- G) No deberán tomarse las medidas durante la menstruación.

**DISEÑO EXPERIMENTAL**

- a) *10 sujetos de sexo femenino*
  
- b) *Deberán aplicarse el gel una vez al día con un suave masaje, sin usar otro producto en la zona a tratar.*
  
- c) *Se hará una medición inicial con el plicometro de Harppenden y la cinta métrica metálica en la zona a tratar.*
  
- d) *Después de 4 semanas se hará una segunda medición en la misma posición..*
  
- e) *Los resultados se analizaran para observar si hubo un cambio estadísticamente significativo.*

**CRITERIOS DE EXCLUSION**

- 1.- Mujeres con menstruaciones muy prolongadas que limiten el tiempo de medición.
- 2.- Sin antecedentes de Hipo e Hipertiroidismo
- 3.- Sin partos recientes
- 4.- Sin antecedentes de alergias a jabones y cosméticos de tocador
- 5.- Personas que hayan iniciado un régimen dietético una semana antes
- 6.- *Personas con la costumbre de guardar dietas y luego suspenderlas o de haber usado cremas reductoras recientemente.*

**X. RESULTADOS DE ESTABILIDAD**

**CERTIFICADO DE ESTABILIDAD DE PRODUCTO TERMINADO**

Elaboró: Laura Alvarez Carrillo	Lote: TFIII030998-LAC-1
Producto: GEL ANTI-CELULITICO	Cantidad: 250 g
Fecha de Fabricación: 03.Sep.1998	Inicio de la prueba: 05.Sep.1998
Condiciones de Almacenamiento: 40 °C	Duración del Estudio: 3 meses
Material de Empaque: Pomadera de Polietileno color blanco opaco y tapa del mismo material, con un contenido de 50 g.	

\* Gel transparente, con un ligero color ámbar, libre de partículas extrañas y grumos, tiene un aroma herbal.

LIMITES			DESCRIPCION	PH	VISCOSIDAD	INDICE DE REFRACCION
			*	5-7	20000-30000 cps	1.349
TIEMPO	FECHA	CONDICION				
INICIAL	05.09.98	40 °C	CUMPLE	5.4	25000	1.349
30 DIAS	05.10.98	40 °C	CUMPLE	5.8	23750	1.349
60 DIAS	05.11.98	40 °C	CUMPLE	5.9	22750	1.349
90 DIAS	05.12.98	40 °C	CUMPLE	5.8	22700	1.349

NOTA: Viscosidad determinada con viscosímetro de Brookfield , utilizando la aguja No. 6 y una velocidad de 20 rpm

El pH fue determinado en el equipo pH meter 340 de Corning

El índice de Refracción fue determinado en el Refractómetro ATAGA No. 42993

**X. RESULTADOS DE ESTABILIDAD**

**CERTIFICADO DE ESTABILIDAD DE PRODUCTO TERMINADO**

Elaboró: Laura Alvarez Carrillo	Lote: TFIII030998-LAC-2
Producto: GEL ANTI-CELULITICO	Cantidad: 250 g
Fecha de Fabricación: 03.Sep.1998	Inicio de la prueba: 05.Sep.1998
Condiciones de Almacenamiento: 40 °C	Duración del Estudio: 3 meses
Material de Empaque: Pomadera de Polietileno color blanco opaco y tapa del mismo material, con un contenido de 50 g	

\* Gel transparente, con un ligero color ámbar, libre de partículas extrañas y grumos, tiene un aroma herbal.

PRUEBAS			DESCRIPCION	PH	VISCOSIDAD	INDICE DE REFRACCION
LIMITES			*	5-7	20000-30000 cps	1.349
TIEMPO	FECHA	CONDICION				
INICIAL	05.09.98	40 °C	CUMPLE	5.3	25500	1.349
30 DIAS	05.10.98	40 °C	CUMPLE	5.5	24750	1.349
60 DIAS	05.11.98	40 °C	CUMPLE	5.7	23000	1.349
90 DIAS	05.12.98	40 °C	CUMPLE	5.8	23500	1.349

NOTA: Viscosidad determinada con viscosímetro de Brookfield , utilizando la aguja No. 6 y una velocidad de 20 rpm  
 El pH fue determinado en el equipo pH meter 340 de Corning  
 El Índice de Refracción fue determinado en el Refractómetro ATAGA No. 42993

**X. RESULTADOS DE ESTABILIDAD**

**CERTIFICADO DE ESTABILIDAD DE PRODUCTO TERMINADO**

Elaboró: Laura Alvarez Carrillo	Lote: TFIII030998-LAC-3
Producto: GEL ANTI-CELULITICO	Cantidad: 250 g
Fecha de Fabricación: 03.Sep.1998	Inicio de la prueba: 05.Sep.1998
Condiciones de Almacenamiento: 40 °C	Duración del Estudio: 3 meses
Material de Empaque: Pomadera de Polietileno color blanco opaco y tapa del mismo material, con un contenido de 50 g	

\* Gel transparente, con un ligero color ámbar, libre de partículas extrañas y grumos, tiene un aroma herbal.

<b>PRUEBAS</b>			<b>DESCRIPCION</b>	<b>PH</b>	<b>VISCOSIDAD</b>	<b>INDICE DE REFRACCION</b>
<b>LIMITES</b>			*	5-7	20000-30000 cps	1.349
TIEMPO	FECHA	CONDICION				
INICIAL	05.09.98	40 °C	CUMPLE	5.3	25000	1.349
30 DIAS	05.10.98	40 °C	CUMPLE	5.6	23750	1.349
60 DIAS	05.11.98	40 °C	CUMPLE	5.8	23500	1.349
90 DIAS	05.12.98	40 °C	CUMPLE	5.8	23000	1.349

NOTA: Viscosidad determinada con viscosímetro de Brookfield , utilizando la aguja No. 6 y una velocidad de 20 rpm

El pH fue determinado en el equipo pH meter 340 de Corning

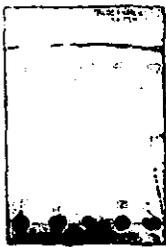
El Índice de Refracción fue determinado en el Refractómetro ATAGA No. 4299

### X.1.1 Monitoreo de degradación del principio activo

El estudio de estabilidad se complementó con un análisis cromatográfico (Cromatografía en capa fina) de los tres lotes sometidos a la temperatura de 40 °C y un control a temperatura ambiente, con la finalidad de contar con un monitoreo cualitativo del principio activo.

A continuación se muestran las cromatoplasas obtenidas a lo largo del estudio.

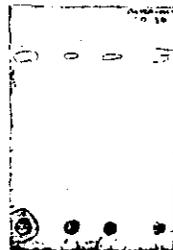
- Placa 1 Análisis inicial ( estándar, control, lote 1, lote 2, lote 3)
- Placa 2 Análisis 30 días ( estándar, lote 1, lote 2, lote 3)
- Placa 3 Análisis 60 días ( estándar, lote 1, lote 2, lote3)
- Placa 4 Análisis 90 días ( estándar, control, lote 1, lote 2, lote 3)



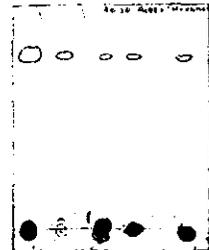
Placa 1



Placa 2



Placa 3



Placa 4

Los resultados obtenidos del análisis de estabilidad fueron satisfactorios par el gel anti-celulítico, en los certificados de estabilidad de los tres lotes fabricados podemos observar que durante los 90 días de almacenamiento del gel a 40°C todas sus propiedades fueron conservadas, no hubo alteración alguna del producto, los resultados de descripción, pH, viscosidad, e índice de refracción entraron en las especificaciones establecidas.

En cuanto al monitoreo de degradación del principio activo en los tres lotes fabricados podemos observar en las placas obtenidas, que no hubo ningún tipo de degradación, tanto para el producto sometido a 40°C (tres lotes) como para el producto a temperatura ambiente (control).

**X.I RESULTADOS DEL ESTUDIO CLINICO**

Se estudió un grupo de mujeres entre 25-52 años a quienes se les aplicó por vía tópica un gel con una concentración de 7 % de Exsymbol G-495, esta aplicación fue hecha en el contorno de cintura y cadera.

Obteniendo los siguientes resultados:

PERSONAS	CINTURA		CADERA	
	Antes	Después	Antes	Después
1	81	78	96	93
2	96	94	105	103
3	74	70	96	96
4	89	86	105	106
5	78	70.8	102	101
6	86	85	106	102
7	82	79	99	95
8	70.5	68	93.5	91.5
9	95	94	101	99
10	74	68	94.5	90

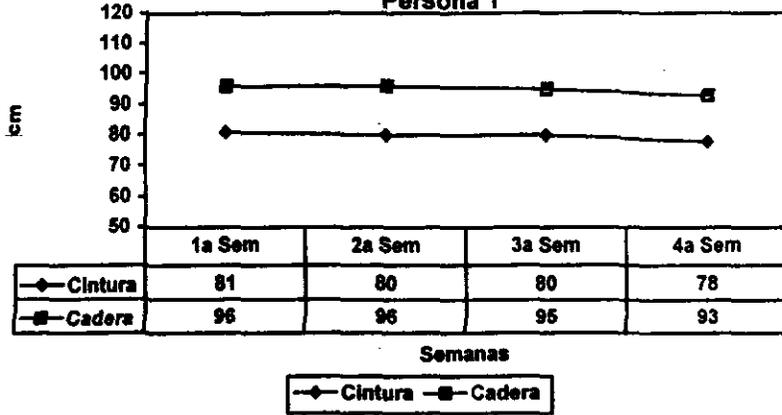
**Análisis de resultados**

PERSONAS	DECREMENTO CINTURA	DECREMENTO CADERA
1	3	3
2	4	2
3	4	0
4	3	-1
5	7.2	1
6	1	4
7	3	4
8	2.5	2.5
9	2	2
10	6	4.5
RANGO	1-7.2	-1 - 4.5
MEDIA	3.57	2.3

**RESULTADOS Y DISCUSION**

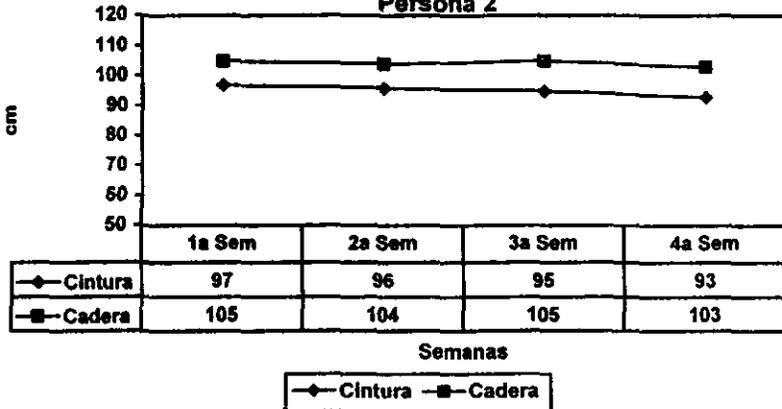
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**

**Persona 1**

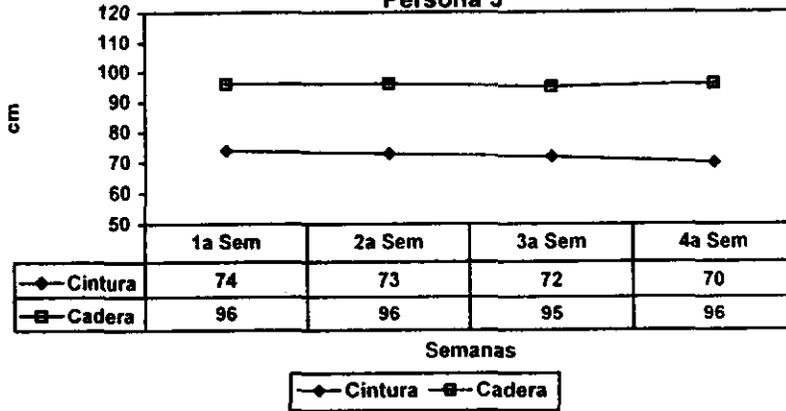


**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**

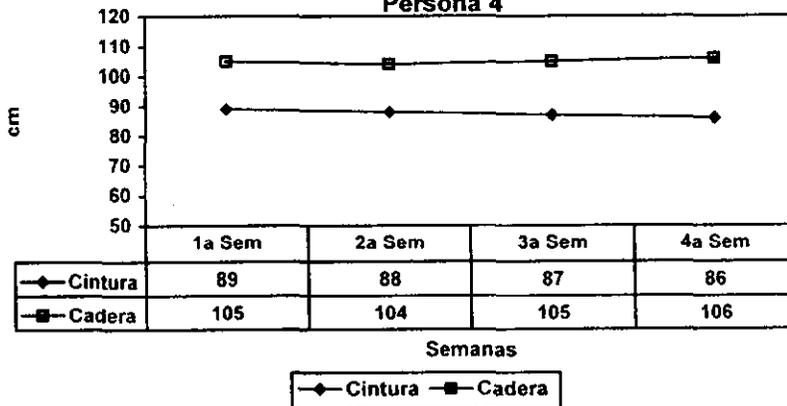
**Persona 2**



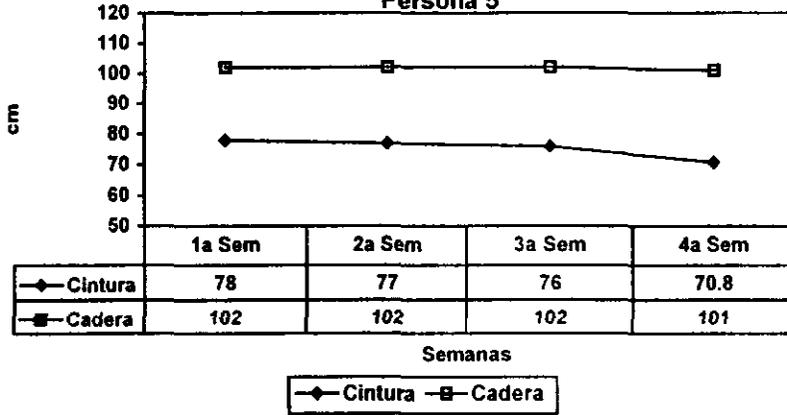
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor  
Persona 3**



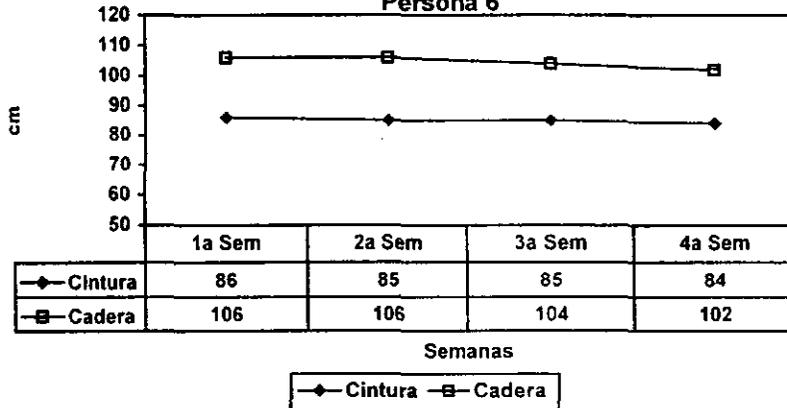
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor  
Persona 4**



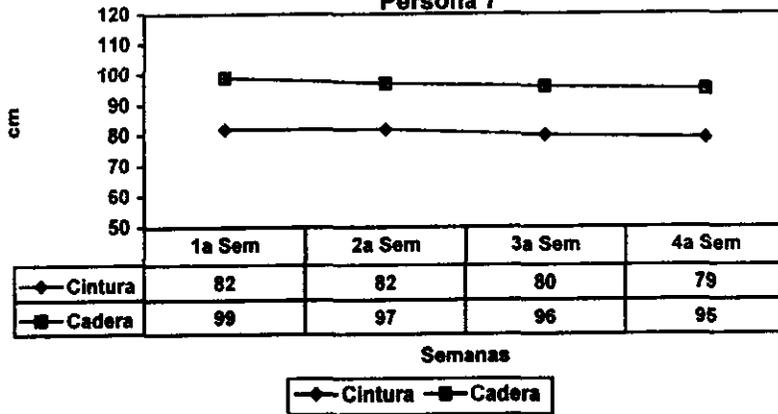
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor  
Persona 5**



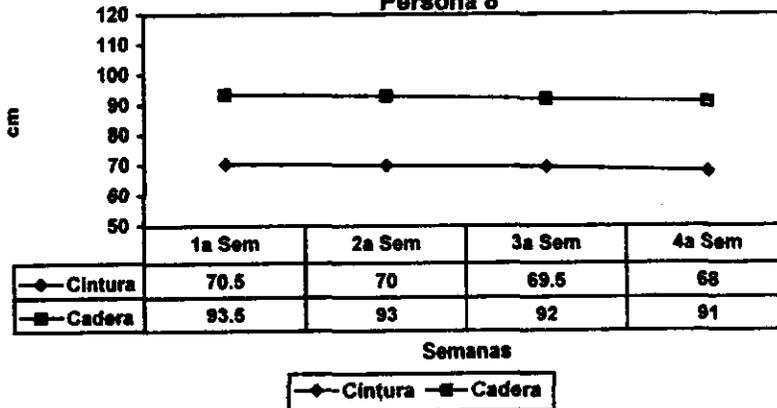
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor  
Persona 6**



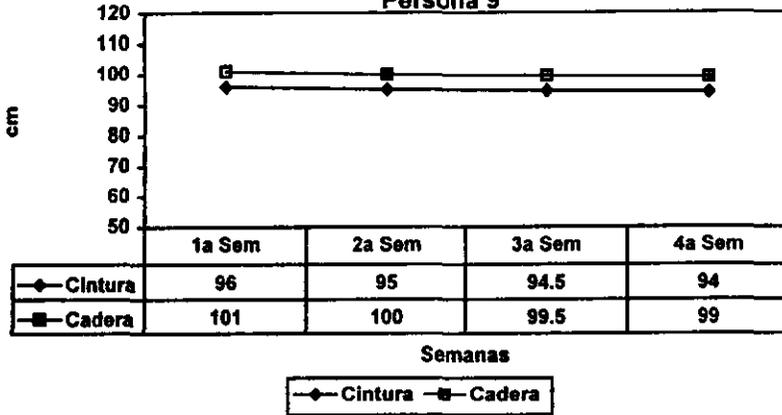
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**  
**Persona 7**



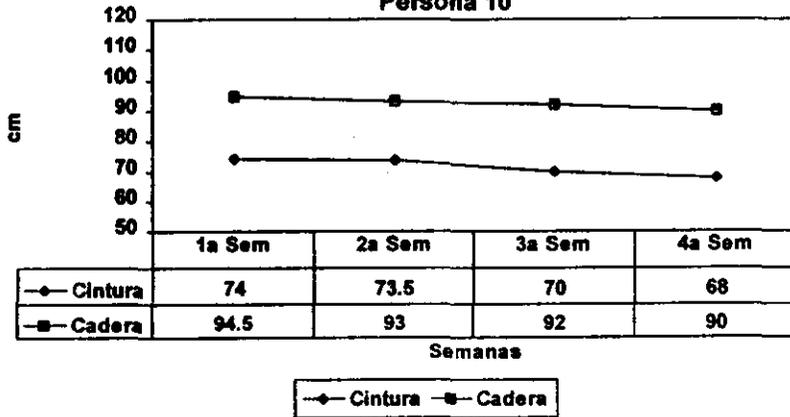
**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**  
**Persona 8**



**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**  
**Persona 9**



**Análisis Clínico Anti-celulítico y reductor**  
**Persona 10**



## XII. CONCLUSIONES

Para los fines que se pretendía alcanzar en el laboratorio se eligió manufacturar un gel anti-celulítico, debido a su fácil aplicación y proceso de manufactura relativamente sencillo. Además este tipo de geles proporcionan humectación y suavidad a la piel.

Para la elección de la base se consideraron características de apariencia, humectación, *fluidéz* y *absorción*; y se encontró que se cumplía con estas características manufacturando el gel a una concentración de 30 % del agente gelificante (Hispagel 200).

Las determinaciones realizadas para el gel anticelulítico fueron:

Descripción, pH, viscosidad, índice de refracción, estabilidad con monitoreo cromatográfico del principio activo (análisis cualitativo) y estudio clínico.

La prueba de irritabilidad de los productos cosméticos tiene una gran importancia, en este trabajo no se realizó dicha prueba debido a que no se contaba con el material necesario, sin embargo se investigó sobre la toxicidad de este complejo lipolítico y la documentación de soporte de todas las pruebas científicas realizadas para la evaluación de este parámetro (15, 17).

Las personas a las que se realizó el estudio declararon sobre la calidad del producto entre sus declaraciones tenemos:

Excelente humectación del producto al aplicarlo sobre la piel, no deja olores desagradables, no mancha, deja la piel suave después de su aplicación, disminución de la celulitis en las zonas tratadas y 0 % de reacciones de irritabilidad.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

---

Los resultados obtenidos del análisis de estabilidad del producto terminado, comprueban que el gel anti-celulítico posee una excelente estabilidad a 40°C y a temperatura ambiente, por lo que no tendrá ningún riesgo emplearlo en las distintas latitudes de nuestro país.

En cuanto a los resultados obtenidos del estudio clínico, se puede decir que el gel tiene una efectiva actividad lipolítica (anticelulítica y reductora), ya que en el corto lapso de su empleo demostró su eficacia al disminuir el perímetro de cintura y cadera en la mayoría de las personas estudiadas.

La actividad anticelulítica evidenciada por vía experimental que se presenta en este trabajo puede justificarse por la acción enzimática a nivel de los adipocitos que transforman los triglicéridos en glicerina y ácidos grasos.

Cabe mencionar que el estudio clínico realizado depende de varios factores como: Características genéticas, metabolismo, alimentación y tipo de vida del paciente, razón por la cual los resultados obtenidos no se pudieron estandarizar.

Finalmente con todos estos resultados se puede decir que la experimentación efectuada ha demostrado claramente que el gel anticelulítico (EXSYMOL G-495), es un producto inocuo y capaz de actuar con rapidez y eficacia sobre la adiposidad por vía transcutánea, estimulando la actividad lipocatalítica y normalizando el tejido adiposo subcutáneo tanto del punto de vista morfológico como en el sentido funcional.

## **CONCLUSIONES**

---

Con el desarrollo de este trabajo se cubrieron los objetivos establecidos al principio, se logró desarrollar un gel anti-celulítico con propiedades reductoras, reafirmantes, humectantes y suavizantes de la piel; proporcionando un panorama general del desarrollo y manufactura de este producto.

**XIII. BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Domonkos A. N.: Tratado de Dermatología, Barcelona, edit. Salvat, 1984 Pp. 1-10
- 2.- Rhett J., Drugge MD.: Anatomy of the Skin, Stanford, Internet Dermatology Society, 1998
- 3.- Saúl Amado.: Lecciones de Dermatología, México D.F., Méndez Editores S.A. de C.V., 1995 Pp. 1-22
- 4.- A. R. Genaro.: Remington's Pharmaceutical Sciences, USA, Marck Publishing Company, 1987 Pp. 1513
- 5.- BF Goodrich Company: Carbopol Resins. Polymers for Pharmaceutical Applications, USA, 1995
- 6.- Wilkinson J. B, Moore R.J, et al.: Harry's Cosmetology, New York, Chemical Publishing, 1982
- 7.- Leung. Albert Y., Foster Steven.: Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics, USA, Interscience Publishing, 1996.

- 8.- Coon Nelson.: The Dictionary of useful Plants, Rodale Press, 1975
- 9.- Hutchens Alma R.: A Handbook of Native American Herbs, Boston and London, Shambala, 1992
- 10.- Helman José.: Farmacotecnia Teórica y Práctica, México , CECSA,1997 Pp. 2283-89
- 11.- Goolden H.D., Powers Donald H., et al.: Cosmetics Science and Technology, Interscience Publishers, 1996
- 12.- Zagoya Díaz Juan C., Hicks Gómez Jyan J.: Bioquímica, Interamericana Mc Graw Hill, México, 1995 Pp. 110-115
- 13.- Wiley John, Devlin M. Thomas.: Textbook of Biochemistry with Clinical Correlatons', New York, John Wiley and Sons, Inc., 1991 Pp. 468-471
- 14.- Kruh Jacques.: Bioquímica Estudios Médicos y Biológicos, Barcelona, Ediciones Omega, S.A., 1978 Pp. 13-17
- 15.- Exsymol S.A.M., Monaco.: Cosmetique et Adipocytes.
- 16.- Exsymol.: Silanols Mechanism and Biological Activity in Cosmetics, New York, December 1996
- 17.- Exsymol.: Slimming Complex G 495, Thechnical Document.

- 18.- Tratamientos para Combatir la Celulitis, <http://www.netcom.es/euroheal/ventajas.htm/>
- 19.- Certificado de Análisis del Hispagel Lote No. 68178, UCLAF, México.
- 20.- Biología Celula UNISEX, [http://www.disanet.com/mluisa\\_belleza/biologia.htm](http://www.disanet.com/mluisa_belleza/biologia.htm)
- 21.- Svelt Body <http://www.svelt.com>
- 22.- Grosshans E.: La Cellulite, Dermatologie Practique, 25 janvier 1992: 4-5
- 23.- Tratamientos contra la Celulitis [http:// www.webs.satlink.com/ celulitis](http://www.webs.satlink.com/celulitis)
- 24.- Unidad Médica Integral <http://www.fat.removal.com>
- 25.- Polymers for Pharmaceutical Applications, Technical Document.