



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ APLICACIÓN DEL ACEITE DE ORÉGANO
PARA EL DESARROLLO DE FÓRMULAS
FARMACÉUTICAS ANTIMICÓTICAS ”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A N :
PÉREZ NIETO YOLANDA
VELÁZQUEZ SALDAÑA GABRIELA



**FACULTAD DE
QUÍMICA**

MEXICO, D.F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 Ing. **JOAQUÍN PÉREZ RUELAS**
Vocal Dra. **VOLANDA CABALLERO ARROYO**
Secretario Dr. **JESÚS TORRES MERINO**
1er sup. Q.F.B **LUCIANO HERNÁNDEZ GÓMEZ**
2do. Sup. Dra. **MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD**

Sitio donde se desarrolló el tema; Laboratorio de Tecnología Farmacéutica,

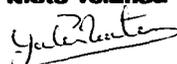
Asesor: Ing. **Joaquín Pérez Ruelas**



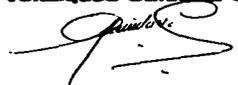
Supervisor Técnico; Q.F.B. **Liliana Aguilar Contreras**

Sustentantes:

Pérez Nieto Volanda



Velázquez Saldaña Gabriela



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Velázquez Saldaña

Gabriela

FECHA: 05/06/03

FIRMA: 

B

**APLICACIÓN DEL ACEITE DE ORÉGANO
PARA EL DESARROLLO DE
FÓRMULAS FARMACÉUTICAS ANTIMICROBICAS**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo incondicional por parte de todas aquellas personas que en cada paso de esta tesis han estado presentes así como su orientación, sus consejos que son la base de todo un trabajo.

Ing. Joaquín Pérez Ruelas, Dra. Yolanda Caballero Arroyo, Dr. Jesús Torres Merino, Prof. Biól. Luciano Hernández Gómez, Q.F.B Ma. Antonieta Silva Chavéz, M en C. Ma. Edelmira Linares Mazari, Dr. Robert A. Bye Boettler, Q.F.B Liliana Aguilar Contreras, Q.F.B Ma. Teresa Buen Tello R, Q.F.B Georgina Maya Ruiz Y al Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

Así como el apoyo brindado por el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el Departamento de Orgánica y el laboratorio de Ingeniería.

GRACIAS A LOS SEÑORES

A Dios:

Jehová te agradezco el haberme brindado la oportunidad de alcanzar este logro, y al mismo tiempo disfrutar de la vida en compañía de los seres que más amo.

A mi Padre:

Gabriel y Graciela, por haberme dado la vida y dirección, especialmente a mi madre, ya que tu ayuda entrega y esfuerzo fue lo más importante para que yo terminara la carrera, a ti debo gran parte de lo que soy ahora, gracias mamá: "Un hijo es sabio donde hay la disciplina de un padre, pero el burlador es uno que no ha oído la represión" Proverbios 13:1

A mis amigos:

Gracias por compartir conmigo una parte de sus vidas, por el cariño y compañerismo que siempre me mostraron, a Isela, Nahir, Gaby, Aurora, Tony, Yolanda, Luz, Blanquita, Alejandro, Roberta, Cony, Claudia, Oscar, Cuahutemoc, Fabiola, Andrés, Chabelita, Graciela y Luisa por ser más que mis compañeros y amigos. Gracias Yolis por haber alcanzado este logro juntos. "No te limites por lo que la gente dice, trabaja por lograr lo que tu quieres y siempre sé tú mismo"

A mi esposa y a mi bebé:

Por todo el cariño y confianza que siempre han depositado en mí, gracias Fer por ser la personita que más amo en el mundo y porque tú eres la razón que me impulsa a seguir adelante, gracias Bony porque siempre creíste en mí y porque los momentos más tristes y más gozosos los hemos pasado juntos, te amo.

A mi Abor de tesis:

Gracias por todo el tiempo dedicado a realizar este trabajo y por toda la ayuda y comprensión mostrada a mi compañera y a mí.

A mi Universidad y Facultad:

Por ser quienes me brindaron la formación que ahora tengo.

"La verdadera felicidad se alcanza cuando uno se siente satisfecho consigo mismo, y no cuando satisfizo a los demás."

Gabriela Velázquez Salasña

E

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS, gracias por estar conmigo siempre y permitirme recorrer este camino, con sus virtudes y errores

Y estar con las personas que amo.

A ti mami, por enseñarme con amor, paciencia y dedicación a salir adelante cual difícil sea el camino, ya que sin tu apoyo no estaría aquí.

A mi papá, por ser de esas personas que siempre se mantiene de pie y dispuesto a continuar, y el apoyo incondicional que he tenido a lo largo de la vida.

A ti Agus, por tu amor, confianza y lealtad que siempre me has demostrado y algo muy importante que me has dado: la libertad de ser como soy. Te amo.

A mis peques Andrés (chapis), Mariana (huesito de chabacano). Nada es fácil en esta vida. Los logros siempre nos impulsan a ir más alto y tener satisfacción de una vida con propósitos. Por que ustedes son una motivación constante en cada paso de mi vida.

A May, Ana, Chava, Any. Por ese amor, cariño y respeto que nos ha mantenido unidos, y por el apoyo incondicional que siempre han demostrado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química y a mis profesores:

A Cony, Edith, Lupita, Alejandra, Luz, Nahir, Tony, Isabel, Lucero les agradezco la amistad y el apoyo que siempre me han demostrado y que sepan que cuentan conmigo siempre.

A todos aquellos amigos que compartimos momentos agradables en la universidad.

A Gaby gracias por tu amistad y cariño que demuestras en todo momento y compartir este logro juntas.

Un especial agradecimiento al profesor Joaquín Pérez Ruelas por ser como es, una persona optimista y agradable, y el apoyo incondicional que siempre tiene para los alumnos.

"La calidad de tu vida se determina por la calidad de la gente que hay en ella."

Yolanda Pérez Nieto

F

INDICE

	Página
CAP. 1. INTRODUCCIÓN.	1
CAP. 2. OBJETIVOS.	5
CAP. 3. GENERALIDADES.	7
3.1 ASPECTOS GENERALES DEL ORÉGANO.	8
3.2 MICOSIS.	12
3.3 PRINCIPALES PROBLEMAS DE LAS MICOSIS.	14
3.3.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS ANTIMICÓTICOS.	21
3.3.2 PRINCIPALES PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EMPLEADOS.	25
CAP. 4. ORÉGANO.	29
4.1 TAXONOMIA DEL ORÉGANO.	30
4.2 PRINCIPALES CONSTITUYENTES QUÍMICOS PRESENTES EN LA HOJA DEL ORÉGANO.	32
4.3 TRATAMIENTO DE LA HOJA DEL ORÉGANO.	37
CAP. 5. OBTENCIÓN DEL ACEITE DE ORÉGANO.	39
5.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN	40
5.2 CARACTERIZACIÓN DE SUS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.	46
CAP. 6. DESARROLLO DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ANTIMICÓTICAS.	49
6.1 GEL ANTIMICÓTICO.	50
6.2 CREMA ANTIMICÓTICA.	55
6.3 SHAMPOO ANTIMICÓTICO.	59
6.4 TALCO ANTIMICÓTICO.	64
CAP. 7. PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS	69
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS.	70
7.2 PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS EXPERIMENTALES.	75
7.3 ACTIVIDAD DE EL ACEITE DE ORÉGANO PURO.	76
7.4 ACTIVIDAD DE LOS PRINCIPALES CONSTITUYENTES DEL ACEITE DE ORÉGANO DESDE EL PUNTO DE VISTA ANTIMICÓTICO.	76
7.5 ACTIVIDAD DEL ACEITE DE ORÉGANO EN SUS RESPECTIVAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.	77
7.6 CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS DE PRUEBA.	78

6

CAP. 8. PRUEBAS DE DEGRADACIÓN Y ESTABILIDAD.	81
CAP. 9. RESULTADOS.	86
9.1 RESULTADOS EN LA OBTENCIÓN DEL ACEITE.	87
9.2 RESULTADOS EN LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES.	88
9.3 RESULTADOS EN LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD.	89
9.4 RESULTADOS EN LAS PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS.	90
CAP. 10 CONCLUSIONES.	92
BIBLIOGRAFÍA.	94
GLOSARIO.	101

1. INTRODUCCIÓN

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha utilizado desde tiempo inmemorial. Durante mucho tiempo los remedios naturales, y sobre todo las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos. Esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliar sus experiencias en el empleo de los productos que de ellas se extraen. Ref.(24,25)

La fitoterapia, nombre que se aplica al uso medicinal de las plantas, nunca ha dejado de tener vigencia. Muchas de las especies vegetales utilizadas por sus virtudes curativas entre los antiguos egipcios, griegos y romanos pasaron a formar parte de la farmacopea medieval, que más tarde se vio enriquecida por el aporte de los conocimientos del Nuevo Mundo. Dichas plantas medicinales y los remedios que entonces utilizaban se siguen usando hoy en día.

En los últimos años la industria farmacéutica, los médicos y los equipos de investigadores de numerosos países vuelven a interesarse por los recursos naturales y por las plantas medicinales. Así mismo la puesta en marcha de grandes cultivos en pleno campo, tanto experimentales como productivos. Las plantas medicinales vuelven a constituir un importante cultivo, tanto en lo agrícola como en lo económico, sirviendo para el aislamiento y producción de materias primas que son necesarios para la fabricación de medicamentos elaborados.

Los remedios a partir de plantas, presentan una inmensa ventaja en comparación con los tratamientos químicos. En efecto sus principios activos se hallan biológicamente equilibrados por la presencia de otras sustancias y por sus recíprocas conexiones, de forma que en general aquellos no se acumulen en el organismo y sus efectos indeseables sean limitados. Hay una única excepción a esta regla; las sustancias de las plantas venenosas, las cuales no deberán nunca ser empleadas sin contar con una opinión y exacta prescripción del médico.

A principio de este siglo, el desarrollo de la química y el descubrimiento de complejos procesos de síntesis orgánica desembocaron en la puesta en marcha, por parte de la industria farmacéutica, de una nueva producción de medicamentos. Para la fabricación de muchos de ellos utilizaron los principios activos de determinadas plantas medicinales, creyendo que las acciones imputables a dichas sustancias, se verían incrementadas, al poder realizar terapias donde la cantidad de principio activo es superior al que posee la planta. Nada más lejos de la realidad, ya que se comprobó que las propiedades de dichas sustancias, eran menos eficaces y existía peligro de producir intoxicaciones e intolerancias, cosa que no ocurría con la utilización de la planta entera.

No debemos olvidar que los remedios a partir de plantas no se acumulan en el organismo, y sus efectos indeseables están limitados. Sin embargo, a pesar de que han aumentado las investigaciones y estudios científicos de las plantas medicinales, todavía no se conocen muchos de los principios activos a los que deben las plantas sus extraordinarias cualidades.

Actualmente en México existe una gran variedad de plantas y vegetales, aún en las partes más áridas como son los desiertos, en los cuales podemos encontrar plantas aromáticas, ricas en aceites esenciales, que pueden ser empleados en la industria del perfume, alimentos y farmacéutica. Ref.(25)

Existen zonas como la Selva Lacandona, en el estado de Chiapas, que constituye uno de los ecosistemas más importantes y representativos del trópico húmedo; su flora es rica en especies, destacando los árboles de madera preciosa como la caoba y el cedro rojo.

En lo que a plantas se refiere, México ocupa el cuarto lugar con 25,000 especies que existen a nivel mundial, y se calcula que hay 30,000 más aún no descritas dentro del territorio nacional, lo cual lo colocaría en un segundo lugar a nivel mundial. Ref.(1)

Las esencias obtenidas de plantas, son líquidos volátiles, retringentes, ópticamente activos, próximos a los aceites, con olor especialmente característico se forma como subproducto del metabolismo secundario de numerosos vegetales. Los aceites son muy cotizados a nivel mundial pese a su precio elevado, ya que son utilizados para la elaboración de perfumes y como fuente de materias primas en la industria de alimentos.

El aceite esencial puede obtenerse de algún órgano vegetal, flores, hojas, raíces o de toda la planta, la composición del aceite puede ser diferente o igual dependiendo de la parte vegetal del que se haya extraído; por ejemplo las flores de naranjo contienen sustancias muy diferentes a las que se encuentra en la esencia de las naranjas.

El rendimiento de esencia obtenida en una planta varía de unas cuantas milésimas por ciento del peso vegetal hasta 1-3%. La composición de una esencia varía de acuerdo a la época de recolección, el lugar geográfico y pequeños cambios genéticos. En gimnospermas (grupos de árboles o plantas leñosas con semilla desnuda) y angiospermas (plantas leñosas y herbáceas; trepadoras con semilla encapsulada es donde aparecen las principales especies que contienen aceites esenciales, distribuyéndose dentro de unas 60 familias.

El contenido de esencias en los vegetales alcanza un grado máximo con tiempo estable, cálido y soleado. Se extraen de plantas frescas o desecadas mediante destilación al vapor de agua; o simple extracción por medio de otras técnicas: presión, absorción por grasas en perfumería, etc. Desde el punto de vista químico se trata de mezclas complejas.

En la industria farmacéutica los aceites esenciales son de gran valor y con gran frecuencia son utilizados en sus formulaciones debido a su olor, sabor, efecto irritante, propiedades desinfectantes y su acción bactericida. Ejemplo: mentol, alcanfor ampliamente utilizados por su olor, la esencia de anís de hinojo empleada como expectorante, ya que se eliminan por los pulmones y, por tanto desinfectan directamente las vías respiratorias al mismo tiempo que liberan las mucosidades. También se les incorpora a gargarismos, inhalaciones y gotas nasales. Su absorción favorece los procesos digestivos, ya que actúa como estomacales, colagogos y carminativos. La mayor parte de las plantas con esencias son utilizadas como aromáticas (alcaravea, hinojo, anís, mejorana, tomillo, serpol, orégano). El efecto irritante en la piel se aprovecha para las aplicaciones externas antirreumáticas. Los linimentos contienen, o sustancias extraídas de aceites esenciales (mentol, alcanfor), o bien esencias de menta, romero, espliego y trementina; generalmente se ofrece una mezcla de todos estos productos.

Entre los compuestos de interés farmacológico se encuentran las grasas, estas son gliceridos a los cuales una ligera disminución en la temperatura los solidifica, son muy insolubles en agua pero muy solubles en disolventes orgánicos como el cloroformo y la acetona. Entre los aceites no secantes se pueden citar el

aceite de oliva y el de almendra; entre los semisecantes, el de cacahuete, girasol y colza. El aceite de linaza y el de adormidera son secantes. El aceite de ricino es muy laxante. Los aceites grasos se utilizan normalmente para la fabricación de remedios y con fines alimentarios e industriales. A continuación se muestran los precios de algunos aceites esenciales:

Bergamota	178.25
Naranja	81.65
Limón	113.85
Toronja	129.95
Mandarina	120.75
Tomillo	104.65
Romero	97.75
Eucalipto	90.85
Menta piperita	141.45
Yerbabuena	159.85
Canela	132.25

Rosa	132.25
Citronela	70.15
Jazmín	120.75
Clavo Flores	111.55
Sándalo	136.85
Ciprés	238.05
Salvia Esclarea	251.85
Geranio	224.25
Enebro	412.85
Eucalipto	122.00
Manzanilla	1050.00

Tabla 1. Costos obtenidos de "Aceites esenciales puros" y "The Holistic Aromatherapy" Ref. (7,8)

Tabla 2.

Como se ha mencionado, en México se ha caracterizado por gran variedad de plantas, las cuales se pueden encontrar hasta en los terrenos más áridos, esto podría ser aprovechado para extraer de estas los aceites esenciales y comercializarlos tanto para la industria del país como la del extranjero, lo cual resultaría en una buena fuente de trabajo para muchas personas y a su vez se beneficiaría a los agricultores, que en este tiempo son muy explotados por acaparadores, los cuales ofrecen un ínfimo valor por las hierbas.

2 OBJETIVOS

1. OBJETIVOS

- 1.1. UTILIZAR LA FLORA QUE EXISTE EN NUESTRO PAÍS PARA DESARROLLAR FÓRMULAS FARMACÉUTICAS EN BENEFICIO DE LA HUMANIDAD.
- 1.2. OBTENER EL ACEITE ESENCIAL DE ORÉGANO Y DETERMINAR ALGUNAS DE SUS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS.
- 1.3. DESARROLLAR VARIAS FORMAS FARMACÉUTICAS CON EL EMPLEO DE ESTE ACEITE DESDE EL PUNTO DE VISTA ANTIMICÓTICO.
- 1.4. ESTUDIAR LA ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA DEL ACEITE DE ORÉGANO PURO ASÍ COMO EN SUS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.
- 1.5. SELECCIONAR LAS FORMULAS FARMACÉUTICAS MAS APROPIADAS POR SU CARACTER ANTIMICÓTICO Y APLICACIÓN TÓPICA.
- 1.6. IDENTIFICAR EL ACEITE DE ORÉGANO PRESENTE EN LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS y REALIZAR PRUEBAS DE ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN A LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS.

3. GENERALIDADES

ASPECTOS GENERALES DEL ORÉGANO

El estudio del orégano es de especial interés, ya que desde la antigüedad se le ha dado usos medicinales y aromáticos, de hecho en la antigua Roma simbolizaba paz y felicidad. El orégano como su significado lo indica (*organ*-Brillo de las montañas y *Organi*-Aromático) se encontraba entre las especias valoradas al mismo nivel que el oro, las cuales influyeron grandemente en la historia. La posesión de las islas y los territorios de las especias significaba comercio y poder.

En los últimos años del siglo XX el orégano cobró importancia debido fundamentalmente a sus propiedades de aplicación en las industrias farmacéutica, alimenticia y de perfumería, incrementando su demanda en el mercado internacional a raíz del accidente nuclear de Chernovil en Rusia en el año de 1985, el cual afectó la comercialización oréganera de Turquía y Grecia, quienes constituían una importante fuente de este producto para Estados Unidos.

La producción mundial de aceite esencial de orégano español en 1984 era aproximadamente de 8 toneladas producido en Albania, España, y la ex Yugoslavia, Turquía y Portugal por consiguiente, el mercado es relativamente pequeño comparado con otros aceites esenciales. El precio de mercado para el aceite de orégano era \$128/Kg

El nombre del condimento "orégano" se conoce en todas las distintas regiones de México y se conoce con los siguientes nombres comunes: orégano del cerro, del campo, del monte, de Castilla, orégano real, taretá, salvia, hierva dulce, canelilla, mamelechí, vicoricichí, confite, peonía colorada, etc.

Es particular el sabor y olor de esta planta, tiene varios géneros en diferentes partes del mundo. El 50% de la cantidad que se usa en los Estados Unidos llega principalmente de México como las hojas secas y flores de la especie *Lippia graveolens*; el resto del orégano es de varias especies de *Origanum* que proviene de países Europeos.

El orégano es una hierba introducida en los Estados Unidos por inmigración a través del área mediterránea y de América Latina. Hoy puede ser considerado como una de nuestras especias más importantes. Está incluido entre las 12 de las hierbas populares en América, y su popularidad todavía está aumentando.

Entre las plantas aromáticas que crecen en nuestro país, particularmente en las zonas de Durango, se encuentra el orégano, cuya exportación como materia prima virgen, a través de acaparadores, sólo permite un pequeño flujo de recursos a los campesinos recolectores, ya que se les ofrece un bajo precio por su trabajo, lo cual no les permite tener un desarrollo económico digno.

Actualmente el orégano que tenemos en nuestro país es exportado principalmente a Estados Unidos, en estos países son procesados y comercializados como aceite esencial, teniendo este un costo de aproximadamente 200 dólares por litro, la mayor producción de orégano en México es el del género *Lippia*, cuyas especies más abundantes en México son *Lippia berlandieri* Schauer y *Lippia graveolens* H.B.K exportando un 85% de la producción nacional de orégano al extranjero, principalmente a Estados Unidos, actualmente México no produce aceite de orégano, tampoco carvacrol y timol que son los principales constituyentes del aceite de orégano, por lo cual es necesario importados a costos muy altos. Ref.(36)



El género *Lippia graveolens* H.B.K. contiene aproximadamente un 24.84% de carvacrol y un 12.02% de timol a los cuales se les atribuyen las propiedades del orégano, ya que por mucho tiempo se ha usado para males como el asma, artritis, alergias, pie de atleta, mordeduras, bronquitis y candidiasis, las heridas de úlceras malignas, frios, colitis, congestión, fatiga, gripe, gastritis, enfermedad de la encía, neuritis, prostatitis, psoriasis, sinusitis, heridas, problemas gastrointestinales, diarrea, dolor de oídos, eczema, fatiga, gripe, gastritis, dolores de muelas, dolor de cabeza, sangrado, neutraliza mordeduras de animales venenosos, quemaduras y antimicrobiano.

Aproximadamente el 90% de la producción nacional de orégano es destinada para su exportación, el 10% como consumo directo al mercado nacional en producto a granel y como insumo industrial para los envasadores de especies, las emparadoras de productos alimenticios y las plantas extractoras de aceites esenciales.

Es importante tomar en cuenta que con la gran cantidad de orégano que se produce en México, más de 10,000 toneladas anuales se podrían satisfacer las demandas de aceite y de sus componentes. (Ref 37)

PRINCIPALES ESPECIES DE ORÉGANO MEXICANO

Se calcula que la producción anual de orégano mexicano es de unas 4000 toneladas y de México obtiene aproximadamente el 40% de la producción mundial lo cual lo coloca como el primer productor de orégano a nivel mundial.

Aproximadamente el 85% de la producción nacional es exportada a Estados Unidos, el 10% es destinado a la cocina mexicana y el 5% es exportado a países europeos y asiáticos.

Nombre científico	Familia	Nombres comunes y distribución geográfica
<i>Brickellia veronicaefolia</i> H.B.K.	Asteraceae (Compositae)	Orégano de cerro (Chih.), orégano de campo Méx., Orégano de monte (Pue.)
<i>Calamiutha polosina</i> Schaff.	Labiatae	Orégano de Sierra (S.L.P.),
<i>Dalea greggi</i> Gray	Fabaceae (Leguminosae)	Orégano cimarrón (Chih., Oax., Pue., S.L.P., Son.)
<i>Gardoquia micromerioides</i> Hemsl. (Schaffner)	Labiatae	Orégano (S.L.P.)
<i>Hedeoma ilioribunda</i> Standl.	Labiatae	Orégano (Chih., S.L.P., Son.)
<i>Hedeoma patens</i> Jones	Labiatae	Orégano salvia real (Ags., Chis., Gro., Gto., Jal., Pue., Sin., Son.)

<i>Lantana involucrata</i> L.	Verbenaceae	Orégano, peonía, colorada, (Mich. , Sin. , Tamps.)
<i>Lantana velutina</i> Mart.	Verbenaceae	Orégano (Gto., S.L.P., Tamps.)
<i>Lippia berlandieri</i> Schauer	Verbenaceae	Orégano de Castilla, salvia (Coah., Dgo., Jal., Oro. , Sin. , Zac.)
<i>Lippia graveolens</i> H.B.K.	Verbenaceae	Orégano (Camp., Dgo; Yuc.)
<i>Lippia palmeri</i> Watson	Verbenaceae	Orégano (B.C., Chih., Sin., Son.)
<i>Monarda austromontana</i> Epl.	Labiatae	Orégano (Chih. , Son.)
<i>Monarda citriodora</i> Cerv. ,	Labiatae	Orégano (Chih. , N.L., Son.)
<i>Origanum mejorana</i> L.	Labiatae	Orégano europeo (zonas templadas de México, huertos familiares)
<i>Origanum vulgare</i> L.	Labiatae	Orégano europeo (zonas templadas de México, parcelas y huertos familiares)
<i>Paliomntha longiflora</i> Gray	Labiatae	Orégano (Coah. , N.L.)

Tabla 3. Análisis de la diversidad de orégano mexicano.
Ref.(32,36)

INVESTIGACIÓN DEL HERBARIO NACIONAL DE MÉXICO REFERENTE AL ORÉGANO

MEXU, esta es una institución de investigación confiable, la cual estudió la planta para proporcionar un registro del orégano de la región de Durango y posteriormente se contabilice con las especies de plantas que se encuentran en nuestro país.

Se colecto una muestra del orégano del municipio de Nazas Durango, esta muestra se clasificó en el Herbario Nacional de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se determinó que el orégano pertenece a la especie *Lippia graveolens*, por lo cual tenemos la seguridad de estar trabajando con orégano de las mismas características.(Ref4)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



México, D.F. a 24 de octubre de 2000

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Jesús Torres Morino
Laboratorio de Ingeniería Química
Facultad de Química, UNAM.

Por medio de la presente le informo, que el material botánico que Ud. obsequió para su determinación taxonómica al Herbario Nacional de México (MEXU), fue determinado y foliado como a continuación se explica.

Muestra: Torres M. No 5 de Mpio. De Colón, Qro. como *Lippia graveolens* Kunth, folio: 964072.

Muestra: Torres M. No. 6 de Nazas, Durango como *Lippia graveolens* Kunth, folio: 964073.

Estos ejemplares ahora se encuentran depositados y forman parte de la colección general del Herbario Nacional.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

Atentamente,

M. en C. B. Verónica Juárez Jimenes



HERBARIO NACIONAL DE MÉXICO

Carretera México-Toluca s/n, P.O. Box 107, Cuernavaca, Qro. de México, México, D.F.

MICOSIS

Llamamos micosis a las enfermedades producidas por hongos, son organismos uni o multicelulares micro o macroscópicos que han jugado un importante papel; bueno y malo en la historia de la humanidad. Gracias a los hongos tenemos enzimas, fermentos, quesos, vino, cerveza, antibióticos, pero, también muerte y enfermedades tanto del hombre como animales y aun de vegetales. Las micosis se pueden dividir en dos grandes grupos para su estudio.

MICOSIS SUPERFICIALES: En la cual el agente causal no pasa mas allá de la capa cornea. Entre ellas tenemos a las tiñas, Pityriasis versicolor y la candidosis. Eventualmente, muy raras veces, pueden pasar los hongos de las tiñas y de la candidosis mas allá de la capa cornea y llegar a la dermis.

MICOSIS PROFUNDA: Aquí los hongos penetran mas allá de la queratina y afectan estructuras profundas incluyendo los órganos internos.

México tiene prácticamente ambas micosis, dadas sus características ecológicas y socioeconómicas, algunas pueden llegar a ser problemas de salud publicas en algunas partes de nuestro territorio. Ya que estas micosis se les conoce con el nombre de tiñas. Es un grupo de padecimientos cutáneos producidos por hongos estrictos de la queratina de la piel y sus anexos que llamamos dermatofitos. Según su localización hablamos de tiña de la cabeza, de la piel lampiña, de las ingles, pies y uñas.

Los hongos productores de las tiñas pertenecen a tres géneros y son variadas las especies productoras: del Genero *Trichophyton* las especies más importantes son el *tonsurans.*, El *rubrum* y el *mentagrophytes*.

Del genero *Microsporium*. Existe solo la especie *canis* y del genero *Epidermophyton* tiene importancia la especie *floccosum*. Algunos de estos hongos son antropofílicos, es decir viven solo en el hombre y pasan de una persona a otra como es en el caso de *Trichophyton tonsurans*, el *Trichophyton rubrum*, el *Epidermophyton floccosum*, otras especies son de origen animal o humano como el *Microsporium canis*, estos dermatofitos producen todas las localizaciones de las tiñas, aunque algunos tienen preferencia por ciertas localizaciones, por ejemplo el *Trichophyton tonsurans* y el *Microsporium canis* producen la tiña de la piel cabelluda y de la piel lampiña. En los pies es más frecuente encontrar *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton. mentagrophytes*.

Estas enfermedades humanas producida por hongos reciben el nombre de micosis o micosis humanas. Estas infecciones cutáneas del hombre incluyen una amplia variedad de enfermedades que afectan piel y tejido celular y sus apéndices como son: pelo y uñas. En general la infección esta limitada a las capas cornificadas, muertas pero se presentan diversos cambios patológicos en el huésped, debido a la existencia del agente infeccioso y sus productos metabólicos. La mayor parte de estas infecciones son causadas por un grupo homogéneo de hongos queratinofílicos denominados dermatofitos, son un grupo de hongos muy similares que se relacionan tan íntimamente que causan una variedad muy amplia de cuadros clínicos. Ya que una sola especie puede participar en varios tipos de enfermedades, cada una con su patología característica. Estos hongos están entre los agentes infecciosos más comunes del hombre y no existe ningún

pueblo o área geográfica sin su "Tiña". Se puede observar un desarrollo evolutivo hacia el acomodamiento en la interacción entre huésped-parasito entre los dermatofitos. Este grupo de enfermedades se conoce en forma colectiva como dermatofitosis, causadas por miembros del género anamórfico. (Ref 24)

FUENTE DE INFECCIÓN.

Algunos dermatofitos están limitados desde el punto de vista geográficos, y solo son endémicos en regiones especiales. Por ejemplo *Microsporium ferrugineum* se encuentra en Japón, en México *Trichophyton tonsurans*, En Brasil *Microsporium. canis*, *Trichophyton violaceum*. Otras especies pueden ser esporádicas, pero de distribución mundial.

Los dermatofitos que son endémicos dentro de una población son acarreados por sus pobladores a nuevos sitios como son tropas, la emigración por trabajo, los hábitos sociales y los viajes rápidos a través de todo el mundo, a contribuido a que cambie la distribución de la tiña.

Se han observado casos en niños hispanicos, la enfermedad es moderada; en blancos, es más intensa, pero en negros, a menudo es bastante inflamatoria. En estas citas se pone de relieve que el diagnóstico y la identificación de los dermatofitos sera más difícil en el futuro, debido a que las especies endémicas son transportadas a otras áreas del mundo. Algunas especies como *Trichophyton rubrum*, se han establecido en todos los grupos de población.

Se ha revisado la distribución geográfica de los dermatofitos antropofitos, zoofilos y geofilos. Ya que las infecciones transmitidas del animal al hombre como se menciona arriba (zoofilia) y del suelo al hombre (geofílico). Los métodos de transmisión de las especies antropofíticas continúan siendo un problema complejo. Probablemente, son transmitidos por contacto personal directo, sobre todo en las familias. Por ejemplo *Trichophyton. concentricum*, se pasa de la madre al niño en forma rapida después del nacimiento, y su susceptibilidad esta controlada genéticamente. Por otro lado *Microsporium. audouinii* se ha registrado en infecciones de poblaciones enteras de niños, en escuelas, es probable que la transmisión sea indirecta, por medio de cabellos caídos y escamas infectadas sueltas, más que por contacto directo. Estos microorganismos como *Trichophyton. tonsurans*, *Trichophyton. violaceum* se han aislado de peines, cepillos, respaldos de asientos de teatros, gorros y ropas de camas.

El *Epidermophyton.floccosum* se ha obtenido de toallas, ropas interiores, tapetes de hotel. El *Trichophyton. mentagrophytes* se ha aislado de los pisos de los cuartos de guardarropa, donde han sido arrastrados por los pies de atletas. Ciertos factores como son: La marcha, las tensiones por la temperatura, la humedad y los calcetines sudados, se citan como factores necesarios para exacerbación de la enfermedad subclínica previa. (Ref.11)

PRINCIPALES PROBLEMAS DE LAS MICOSIS.

TINEA MANUM.

Es una dermatofitosis superficial que afecta las palmas y dorso de las manos, es causada generalmente por especies del genero *Trichophyton*. Es una enfermedad cosmopolita, frecuentes en climas cálidos y húmedos, su fuente de infección por lo regular es a partir de un foco de tiña de los pies (autoinoculación), es un padecimiento propio de hombres adultos, con mayor incidencia entre la 3ª. Y 4ª. década de la vida.

Las especies que con mayor frecuencia se aislan son *Trichophyton. rubrum* (80%) y *Trichophyton. mentagrophytes* (15%). Es un padecimiento que afecta las manos a nivel de las palmas y el dorso, puede ser bilateral pero se ha observado un predominio de casos unilaterales, por eso se ha descrito como una afección combinada con la tiña de los pies; en un inicio comienza con pequeñas vesículas ligeramente eritematosas, que se localizan en las palmas de las manos, son muy pruriginosas y por el rascado se rompen dando paso a placas eritematosas-escamosas, presentando acumulo de queratina, resequedad, acentuación de los pliegues normales; La región palmar se ve lustrosa, amarillenta, en ocasiones engrosada y rasposa. Hay presencia de prurito y no es raro que una misma persona curse con tiña de pies y manos.

TINEA UNGUIS.

Es una dermatofitosis que afecta las uñas de los pies y manos, es causada generalmente por especies del genero *Trichophyton*, y excepcionalmente por especies de *Microsporium*. La tiña de las uñas u onicomicosis, es más frecuente en las uñas de los pies, sobre todo en personas que padecen previamente tiña de los pies, los agentes más importantes son: *Trichophyton floccosum*, *mentagrophytes*, *tonsurans*, aunque también algunas especies de los géneros *Microsporium* y *Epidermophyton*. Esta tiña es más frecuente en hombres que en mujeres, en un alto porcentaje de los casos hay el antecedente de padecer tiña de los pies, la ingle o bién como consecuencia del rascado de tiñas del cuerpo de manera que las esporas o filamentos se depositan entre el borde libre de las uñas, e inicia la digestión de la queratina entre la base de la uña y la uña misma, avanzando con dirección hacia la matriz ungueal; en menor proporción puede iniciar en los bordes laterales, próxima (cutícula) o bien parasitar muy superficialmente solo el plano ungueal. Y la ingle, a partir de donde se infectan las uñas por autoinoculación.

Clinicamente, la lesión se inicia en el borde distal, la uña pierde brillo, se opaca, aparecen estrías, se torna amarillenta quebradiza, la uña se engruesa y desprende un material similar al migajón seco, el cual contiene formas infectantes del hongo, la uña no duele, no cursa con prurito pero si es una importante alteración estética; Como ya se menciono, se ve mas en uñas de los pies, pero en las de las manos presenta la misma expresión clínica.(Ref.41)

TINEA CAPITIS.

Tiña de la cabeza. Se trata de la parasitación del pelo de la cabeza y de la piel cabelluda. Es una enfermedad casi exclusiva de los niños, en la pubertad es menos frecuente seguramente debido a cambios de pH, sin embargo algunas mujeres con tiña tricofítica, pueden pasar la pubertad sin curarse y presentar la enfermedad mas allá de los 15 años. En los hombres esto nunca sucede a menos que haya un estado de inmunodepresión como en el caso de leucemia o con tratamientos con corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Hace años la tiña de la cabeza causaba verdaderas epidemias en escuelas e internados. El parásito llega al huésped procedente de otro niño o de un gato o de un perro. Las esporas caen como semillas en la piel cabelluda y se inicia el crecimiento radiado del hongo mediante sus micelios o filamentos que invaden todo aquello que tiene queratina y por lo tanto al pelo que en un tallo rígido de queratina, pronto es invadido hacia la parte distal como hacia la proximal, hasta que se acaba la queratina a nivel del bulbo piloso en la matriz del pelo por lo tanto el organismo produce queratina y el hongo la destruye en cuanto se forma produciendo un pelo frágil, quebradizo, el cual se rompe apenas sale a la superficie por el peinado o cualquier traumatismo. Esto explica la sintomatología de la tiña de la cabeza.

Desde el punto de vista clínico, se presentan dos variedades, la seca que es mucho más frecuente y la humeda; la primera se presenta originando placas pseudopelosa que contienen pelo muy pequeño de menos de cinco milímetros de longitud, la descamación es muy importante y gran prurito que hace que el niño se este rascando continuamente la cabeza.

En la tiña de la cabeza, la variedad humedad como mencionamos, es mas frecuente, y se debe a una respuesta del huésped que produce un proceso inflamatorio; de inicio se presenta como tinea capitis seca y posteriormente la o las zonas afectadas se muestran eritematosas e inflamadas, para dar lugar a lesiones edematosas y dolorosas, con pustula y ulceraciones que drenan material de apariencia serosa, esta lesión recibe el nombre de Kerion de Celso, y puede acompañarse del crecimiento de ganglios linfáticos regionales, y a largo plazo quedan áreas de alopecia verdadera, como consecuencia de la afectación de los folículos pilosos. (Ref 41)

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnostico micológico en las tiñas, se deben estudiar los tejidos ricos en queratina, pelos, uñas y escamas cutáneas, los cuales se obtienen arrancando con pinzas pelos parasitados, escamas al raspar la lesión. A continuación se realiza un estudio directo, para lo cual los productos obtenidos se aclaran con hidróxido de potasio y luego se observan al microscopio y se identifican filamentos, esporas, etc.(Ref.41)

También, se deben realizar estudios de cultivo para establecer definitivamente el diagnostico; los medios de cultivo que se utilizan para este fin son el Sabouroud y Micosel y en menor proporción el de DTM o medio especial para dermatofitos.

TINEA PEDIS

También llamada tiña del pie o pie de atleta, es un padecimiento micótico superficial que se localiza en los pies y tiene como agentes más frecuentes a: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Epidermophyton floccosum*, se distribuyen en forma cosmopolita, aunque es más frecuente en áreas con climas cálidos y húmedos. Con relación a edad, es el adulto quien presenta habitualmente la infección; y es más frecuente en el sexo masculino y es un padecimiento más frecuente en ciudades más que en el campo, en nuestro medio, por la diferencia de uso de calzado ya sea cerrado y abierto o guarache, o no, uso de zapatos. Se considera la tiña del pie que es más frecuente

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La tiña del pie se presenta en tres formas o variedades clínicas, que son la vesiculosa con dos presentaciones vesícula aguda y subaguda; la intertriginosa y la hiperqueratósica.

La forma intertriginosa se caracteriza por presentar las lesiones a nivel de los pliegues interdigitales de los pies con la aparición de prurito, maceración cutánea, o con resequeadad, algunas pequeñas grietas, se extienden a los pliegues plantares de los dedos, y en ocasiones con la aplicación de productos tópicos, desde jabón a pomadas, cremas, etc., se genera sensación de ardor, su evolución es muy crónica, en temporadas cálidas o por uso constante de calzado de goma.

Otra forma muy crónica, es la variedad hiperqueratósica, es distinta a la anterior, se presenta en la región plantar, se observan acumulos de queratina en la zona del pie, se van presentando resacas y luego lustrosas, engrosadas, formando callosidades; con frecuencia, la persona se considera con callosidades, sin saber que padece pie de atleta; la zona de hiperqueratosis puede ser variada, la resequeadad intensa hacen que se formen grietas o cortaduras en los bordes plantares y el área plantar, el aspecto lustroso que presenta se debe a la cantidad de queratina acumulada, dándole una coloración amarillenta; las grietas pueden llegar a ser profundas, acompañadas de dolor y sangrado, cuando la queratina se acumula en zonas pequeñas, se forman callos que duelen a la presión al caminar. (Ref.21,41)

CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS

Los hongos propiamente dicho, Eumicetos, son muy distintos de las bacterias verdaderas, en tamaño, estructura y composición química. Muestran diferencias en la composición de la pared celular y la estructura nuclear. Los hongos son eucarióticos debido a su estructura nuclear y a su forma para volverse a combinar genéticamente.

La Taxonomía tiene implicaciones filogenéticas o evolucionista. En 1860 Hogg; propuso un tercer reino de microorganismos primitivos y los llamo protoctista; Este grupo de hongos contenía a algunos microorganismo simple. En 1956 el biólogo Copeland cambio el termino Protoctista por Protista, imagino cuatro reinos: Plantas, Animales, Protistas y Bacterias. Los protistas incluían Protozoarios, algas (con excepcion de las algas azul-verde) hongos y mohos del limo. Las algas azul-verde se agruparon con las

bacterias. En 1969 Whittaker publico sus modificaciones de cinco reinos al esquema de Copeland. Hoy en día es el sistema que se acepta. Los cinco reinos 1) Monera, los procariotes (bacterias, actinomicetos y algas azul-verde) 2) Protista, incluyen los protozoos y otros microorganismos unicelulares. 3) hongos 4) Plantae y 5) Animalia.

En la actualidad los hongos se agrupan en dos filos: Zygomycota y Dycarymycota; Ascomycotina y Basidiomycotina, son subfilos de los Dikarymycota.

LOS HONGOS TIENEN LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:

NUTRICIÓN.

Heterotrofos, lisotrofos y absorbentes.

TALO.

Encima o dentro del sustrato, unicelular o filamentosos (micelio); aceptado, parcialmente septado o septado; sin cinetidos y sin producir nunca una etapa undulopodiada (es decir, no son móviles).

PARED.

Celular, estructura bien definida, contienen polisacaridos, algunas veces polipeptidos, quitina .

MEMBRANA.

Plasmatica: El principal esteroles en los sistemas de membrana fungica es el ergosterol.

ESTADO NUCLEAR.

Eucariótico, sea uninucleado o multinucleado. El micelio puede ser homo o heterocariotico, haploide, dicariotico o rara vez, diploide.

CICLO VITAL.

De simple a complejo.

SEXUALIDAD.

Asexual o sexual (También llamada anamorfica y Telemorfica) y homotalica o heterotalica.

ESPOROCARPOS.

Simple, desnudo (Como las levaduras y las unidades sencillas de hifas), y microscopico a complejo, mostrando diferenciación celular.

HABITAT.

Sobre cualquier material como saprobios, simbioses, parásitos o hiperparásitos y con distribución universal en el agua y en el suelo.(Ref.10,11)

Además los hongos comparten mecanismos bioquímicos uno de estos es la síntesis de aminoácidos como lisina. La forma morfológica más sencilla de los fungi es la levadura con yemas unicelulares. A medida que aumenta hay alargamiento de la célula, sin separación de las nuevas células formadas, produciendo la hifa en forma de filamento. La masa de hifas entrecruzadas se denomina micelio. La red micelial se conoce como talo.

LAS ESPORAS.

Son unidades que resultan de los mecanismos de reproducción sexual o son producidas en forma asexual en abultamiento parecido a sacos llamados esporangios.

LAS HIFAS.

Están pegadas juntas para formar cuerpos frutescentes, grandes, de estructuras complejas, cualquier célula separada es capaz de volver a desarrollar toda la estructura.

REPRODUCCIÓN ASEXUAL.

En varios hongos el método principal de diseminación se hace mediante unidades asexuales. Estas unidades son esporas o conidios, dependiendo de la forma de producción. En general los conidios son cuerpos unicelulares, sencillos, pero pueden ser multicelulares y de varias formas, tamaños, colores, morfología, y arquitectura.

La estructura del micelio que soporta los conidios y la acumulación de estos in situ son la base para la identificación de las especies de fungi. En la micología medica son muy importantes estos atributos, ya que en el estado teleomorfo (cuerpo frutescente sexual). Solo rara vez se encuentra.

REPRODUCCIÓN SEXUAL.

Aquí el estado teleomorfo, las cuales son producidas por fusión de los dos núcleos que por lo general sufren meiosis (las esporas sexuales, pueden derivarse, o no, de diferentes cepas en apareamiento). Los métodos sexuales de reproducción incluyen fusión citoplasmática de dos células, fusión de dos núcleos, nueva combinación genética.(Ref.11)

PATOGENICIDAD Y PATOGÉNESIS.

De los numerosos hongos, solo los dermatofitos evolucionan hacia una forma parasítica de existencia que depende de la infección en el hombre para sobrevivir. Los dermatofitos presentan un alto grado de especificidad con respecto a los tejidos atacados. En tanto que estos hongos están bien adaptados para parasitar la capa cornea de la epidermis, el pelo y las uñas, parecen ser incapaces de invadir e infectar otros órganos del cuerpo en pacientes normales. Estudios realizados con respecto a la estructura molecular de la queratina difiere de especie a especie, se han sugerido que se han desarrollado con relativa especificidad diferentes queratinasas para un huésped en particular. Esto puede explicar, las preferencias raciales de algunos dermatofitos antropofílicos y la preferencia por razas en particular. Ya que algunas especies están en evolución activa para infectar a un huésped en particular, o una variedad de huéspedes.(Ref.11)

PATOGÉNESIS.

La formación de colonias se inicia en la capa cornea de la piel y lo que determinara el pronostico de la enfermedad depende del huésped, cepa, variación de especie y el sitio anatómico. En la piel desprovista de pelo, la infección se extiende en forma centrífuga, mostrando el patrón clásico. "Anillado" de la tiña. No obstante, los microorganismos pueden persistir durante años, y el huésped se convierte en portador normal. El estrés o un traumatismo puede exacerbar la enfermedad.

Kligman, describió la evolución natural de la dermatofitosis, tomando como ejemplo tinea capitis. Divide la infección en varias etapas.

- 1) Periodo de incubación, expansión y diseminación. Periodo refractario y etapa de involución. Estas etapas se estudiaron en voluntarios humanos. Se les produjo tinea capitis con pelo infectado con *M. Audouinii* como inóculo. El orden observado fue
- 2) Período de incubación (de 3 a 4 meses); las hifas crecieron en el estrato corneo del cuero cabelludo y en los orificios foliculares. El micelio penetro en el folículo y creció hacia abajo dentro del, a lo largo de la superficie del tallo piloso y dentro del mismo, debajo de la cutícula
- 3) Durante el periodo de diseminación, el hongo creció radialmente desde el punto de origen, en le estrato corneo del cuero cabelludo. Invadió nuevos folículos a medida que los encontraba. Las hifas penetraron a los límites superiores de la zona de queratinización activa, sin invadirla. Al séptimo día, las hifas habían invadido el tallo propiamente dicho, en un punto a la mitad del camino, hacia abajo, dentro del folículo. La cutícula fue desgarrada y el desarrollo intrapiloso fue hacia abajo, dirigido al área de queratinización. Un anillo de hifas extendidas se forma justamente arriba de la zona queratogena. (Ref.11)

MEDIOS DE CULTIVO.

Es importante su identificación, se debe prestar atención al medio en el cual se desarrolla el hongo. En micología el medio más usado para el aislamiento, es el agar Sabouraud; el cual contiene peptona y azúcar. Para la mayor parte de los microorganismos encontrados el tipo de desarrollo producido en este medio es suficiente para su identificación, aunque puede promover el desarrollo del micelio y suprimir la formación de conidios. Sin duda este no es el mejor medio, para el desarrollo de la mayor parte de los hongos, pero es tradicional.

La descripción estándar de los hongos patógenos se han basado en la morfología de las colonias y en la producción de conidios. Otro medio utilizado con mas frecuencia es el agar con harina de maíz, es útil para inducir la producción de conidios. Otros medios incluyen patata-glucosa, patata-zanahoria, estos medios son suficientes para el laboratorio de micología.(Ref.41)

ASPECTOS GENERALES DE LOS ANTIMICÓTICOS.

El tratamiento de las micosis es más difícil que el de las infecciones bacterianas. El tratamiento depende de la distribución y retención de cantidades adecuadas del medicamento como en el caso de las infecciones profundas, ya que esto puede depender del crecimiento lento de los organismos, de la estructura de la célula o de la respuesta al tejido que puede interferir con la penetración del medicamento. Otro problema con el tratamiento de micosis es la poca solubilidad de algunos de estos medicamentos.

La Anfotericina B (un polieno), la 5-fluorocitosina (una pirimidina fluorada), y el miconazol (un imidazol) son algunos de los antimicóticos más útiles para combatir infecciones generales.

La Anfotericina B. Es un Ester metálico de la anfotericina B, nistatina y candicina, se clasifican como antibióticos polienicos. Estos polienos inhiben los hongos por interacción con esteroides de la membrana micótica. Este efecto origina la pérdida de la permeabilidad selectiva de la membrana y de componentes intracelulares. Además, se perturba la captación de aminoácidos. Estos antibióticos son selectivos para los hongos y no afectan bacterias, ya que las membranas bacterianas no contienen esteroides.

Sin embargo, los polienos se fijan más eficazmente al ergosterol, el principal esteroide de las membranas de los hongos, que a otros esteroides, según la concentración utilizada, los polienos tienen acción fungistática o fungicida.

La Anfotericina B, se caracteriza por una gran estructura anular, de la cual una parte es hidroxilada e hidrofílica, y la otra contiene dobles enlaces conjugados y es lipofílica.

La Anfotericina B cristalina (insoluble en agua) se absorbe poco a nivel del intestino. Su vía de administración es intravenosa o tópicamente. Es un antimicótico de amplio espectro, es tóxica y su uso requiere mucho cuidado. Las contraindicaciones son anafilaxia, dolor generalizado y crisis convulsiva. También son posibles cefalea, anorexia, vómito, fiebre desarrollo de una anemia reversible. El efecto adverso más grande es la nefrotoxicidad; puede hacerse menos grave con tratamiento de días alternos.

PREPARADOS Y DOSIS.

La Anfotericina B. (Fungizone), esta en el mercado como pomada tópica, loción y crema al 3% así como polvo (50 mg) para inyección va de 1.0 a 3.0 g para la concentración mayor

La Nistatina. Es un antibiótico polienico. Estructuralmente es un tetraeno unido al aminoazúcar micosamina. Este es insoluble en el agua y en el plasma, se descompone rápidamente en solución, forma complejos con esteroides y altera la permeabilidad de la membrana del hongo. La Nistatina se usa tópicamente o se administra por vía bucal para tratar infecciones mucocutáneas. La Nistatina (Mycostatin, Nilstat), se obtienen en tabletas bucales y vaginales y en cremas, pomadas y polvos. (Ref. 16,41)

Candididina es un antibiótico polienico su uso específicamente en el tratamiento de la candidiasis vaginal. Ya que no es absorbida ni por la piel ni por las mucosas, se obtiene en tabletas vaginales y en cápsulas, también en pomada vaginal.

La Griseofulvina es un antibiótico producido por *Penicillium griseofulvin*. Afecta ciertos hongos fijándose a sus microtubulos Las estructuras proteínicas que se encuentran en las células eucarióticas y a las cuales corresponde la formación de los husos mitóticos. La griseofulvina afecta la función de las proteínas polimerizadas. La destrucción de microtubulos altera la elaboración de nuevos componentes de la pared celular, necesarios para el crecimiento del hongo.

Espectro antimicótico.

La griseofulvina es fungistatica y se emplea para combatir infecciones causadas por los dermatofitos; *Epidermophyton*, *Microsporum* y especies de *Trichophyton*. La griseofulvina es poco soluble, se absorbe mal por el intestino; sin embargo, la absorción puede mejorarse si se desmenuza la droga en partículas muy pequeñas, lo cual aumenta la superficie de los cristales de Griseofulvina, la absorción de Griseofulvina aumenta cuando se administra junto con una comida grasa. Y la Griseofulvina se fija específicamente a la queratina y se llegan a observar concentraciones elevadas en el estrato corneo y en la capa más externa de la epidermis. La fijación a la queratina puede demostrarse después de administrar ya sea bucal o tópicamente, también la droga se fija a células precursoras de queratina, haciéndolas resistentes a la infección por el hongo.

Las reacciones de la Griseofulvina normalmente es bien tolerada, pero en pequeña proporción. En dosis altas se puede presentar cefalea, trastornos de la memoria, trastornos gastrointestinales y diversas reacciones de la piel, no se debe de utilizar en personas con enfermedad hepática avanzada. Su presentación de la Griseofulvina (Grifulvín V, Fulvicin, Grisactin) en tabletas por vía bucal y como suspensión bucal.

La Flucitocina. (5-Fluorocitosina). Es una pirimidina fluorada, solo se vuelve tóxica para las células después de ser desaminada por la desaminasa de citosina de los hongos para formar el metabolito activo, fluorouracilo.

La Flucitosina inhibe la sintetasa de timidilato, enzima que convierte la citosina en uracilo, y en esta forma impide la síntesis de pirimida y RNA por los hongos. La Fluocitosina es fungistatica. Las reacciones adversas son dolor abdominal y diarrea, trombocitopenia, se han observado efectos depresores de la medula ósea en pacientes con función renal anormal.(Ref. 16, 21)

Preparados y dosis.

Flucitosina (Ancobon). Solo puede obtenerse para administración oral en forma de cápsulas.

El Clotrimazol es un imidazol. A bajas concentraciones inhibe el transporte de purina, mientras que en concentraciones elevadas lesiona la membrana celular. Este último efecto puede depender de la

inhibición de la biosíntesis del ergosterol. (El principal esterol que existe en las membranas de los hongos. También se inhibe la biosíntesis del colesterol y fosfolípidos. Estudios ultraestructurales y citoquímicos sugieren que el clotrimazol pueda ejercer efecto letal con enzimas de mitocondrias y peroxisomas y así provocando una acumulación intracelular de niveles tóxicos de peróxido de hidrógeno.

El Clotrimazol tiene amplia acción antimicótica básicamente fungistático activo. El Clotrimazol se utiliza tópicamente o por vía oral después de su aplicación tópica. En la epidermis se han logrado concentraciones elevadas de clotrimazol.

Se absorbe fácilmente por el intestino y se distribuye por todos los tejidos corporales, incluyendo la piel. La mitad aproximadamente del medicamento se une a proteínas plasmáticas. Es indicado en el tratamiento de infecciones por dermatofitos como: *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. El empleo sistémico del producto provoca trastornos gastrointestinales, náuseas. Y su empleo tópico, provoca descamación de la piel después de la aplicación cutánea, prurito, sensación de quemadura urticaria, calambres.

PREPARADOS:

Nitrato de miconazol (Micatin). Su presentación se encuentra en pomadas al 2% para uso tópico o vaginal.

El Ketoconazol (Nizoral) es un nuevo imidazol que difiere del miconazol y el clotrimazol de que es mas activo por vía bucal. Una sola dosis bucal logra valores sanguíneos terapéuticos, que persisten varias horas.

Tolnaltato. Él (Tinactin). Es una droga tópica sintética, insoluble en agua. No es eficaz para combatir micosis de uñas o tiñas de la cabeza. Su mecanismo de acción es desconocido. Puede obtenerse para aplicación tópica en pomada, solución y polvo.

Es muy importante tomar en cuenta ciertos puntos en cada una de las enfermedades como son:

Diferencias principales entre el tratamiento antibacteriano y el tratamiento antimicótico corresponde a la naturaleza fundamental del parásito. En las enfermedades bacterianas un huésped eucariótico esta infectado por un parásito procariontico. De este modo se pueden explotar muchas diferencias fisiológicas en el tratamiento. En el caso de los hongos se tiene una situación de un microorganismo eucariótico que ataca a un huésped eucariótico se han encontrado muy pocos fármacos útiles usados en el tratamiento de infecciones fúngicas.

Fueron descubiertos hace unos treinta años. Desde entonces se han agregados muy pocos agentes a esta lista. Por ejemplo, se considera que la griseolulvina ejerce su principal efecto antifúngico al causar alteración de los microtúbulos durante la división celular de los dermatofitos. Se han buscado agentes que interfirieran las vías de síntesis de quitina y de producción de aminoácidos. (Ref. 16, 21)

Se sabe que el efecto de la anfotericina B, sobre los hongos, es el hecho de que se une con la mitad del ergosterol en la membrana plasmática fúngicas, de manera preferencial sobre la mitad del colesterol de

la membrana plasmática de mamíferos. Su unión causa desorden en la integridad de la membrana, y derrame de componentes citoplasmáticos. Esto hace un antibiótico polienico, como la nistatina. Esto último es útil en el tratamiento de infecciones tópicas por levaduras, pero es demasiado tóxico e insoluble para poderla utilizar por vía general. Lo mismo es cierto para los innumerables antibióticos

Se cuenta con productos de aplicación tópica en las lesiones, como las queratolíticos o fungistáticos, también se recurre a tratamiento sistémico. El tipo de manejo y el producto a utilizar, se debe definir en cada caso, en función de la micosis de que se trate, la localización y extensión de las lesiones y las características del paciente, así como estado inmunológico.

De los productos con que se cuenta para el tratamiento, existen: tintura de yodo, ácido benzoico, ácido undecilenoico, undecilato de zinc, miconazol, tonalftato, griseofulvina, ketoconazol, traconazol, tolciclato, fluconazol, naftifine y terbinafine como se mencionó con anterioridad. (Ref.16)

PRINCIPALES PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EMPLEADOS COMO ANTIMICÓTICOS

PRINCIPIO ACTIVO

Ketoconazol

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El ketoconazol es un antimicótico de amplio espectro.

Indicado para el tratamiento de: Blastomicosis pulmonar y diseminada en pacientes inmunológicamente competentes y sin localización meníngea.

Candidiasis mucocutánea crónica causada por *Candida spp*

Candiduria causada por *Candida spp*. Sin embargo, en el tratamiento de las infecciones renales y urinarias, la concentración de ketoconazol urinario puede ser insuficiente como agente de segunda elección en el tratamiento de las cromomicosis causadas por *Cladosporium carrionii*, *Exophiala dermatitidis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *F. Compactum*, *Phialophora verrucosa*, debe asociarse a su escisión quirúrgica coccidioidomicosis pulmonar y diseminada causada por *Coccidioides immitis*, en pacientes inmunológicamente comprometidos y sin localización meníngea.

Histoplasmosis pulmonar diseminada causada por *Histoplasma capsulatum* en pacientes inmunológicamente comprometidos.

En el tratamiento de diversas dermatofitosis, tiña corporal, tiña crural o inguinal, tiña podal o pie de atleta, onicomicosis y tiña versicolor o pitiriasis versicolor, tanto en casos leves como graves. Tres géneros de dermatofitos son los causantes de estas infecciones *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton* (los más frecuentes son *T. Rubrum*, *T. Mentagrophytes*, en la tiña versicolor el agente causal es *Pityrosporon orbiculare*) y en la candidiasis de la piel.

PRESENTACIÓN

Crema, Suspensión, Tabletas

EFFECTOS SECUNDARIOS

La hepatotoxicidad principalmente de tipo hepatocelular se ha reportado en 1 de cada 10,000 pacientes expuestos al ketoconazol, generalmente, pero no siempre es reversible cuando se suspende el tratamiento. En raras ocasiones se han reportado casos fatales. También se han reportado casos de hepatitis en niños. También casos de hepatitis asintomática.

Se han reportado casos raros de hepatitis, así como de hipersensibilidad, elevación de transaminasas; puede producir hepatitis en algunos casos necrosis hepática. Menos frecuentemente se han reportado diarrea, náuseas, vómito, en raras ocasiones, mareo, vértigo y cefalea; ginecomastia (por inhibición de la síntesis de testosterona y esteroides suprarrenales); irregularidades menstruales y fotofobia.

Cuadro 1. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 44, Año 2001 (Ref. 20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRINCIPIO ACTIVO	
Amfotericina B	INDICACIONES TERAPEUTICAS
Está indicado para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes donde la toxicidad o la presencia de insuficiencia renal impiden la utilización de amfotericina B convencional, o en aquellos pacientes con aspergilosis invasiva donde los tratamientos convencionales hayan fallado.	
PRESENTACIÓN	
Inyectable	EFFECTOS SECUNDARIOS
En general, el médico debe monitorear al paciente para cualquier tipo de evento adverso asociado con la amfotericina B convencional. La aparición de reacciones adversas no evita generalmente que el paciente termine el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se utilicen dosis altas o en terapias prolongadas. Pueden ocurrir reacciones agudas incluyendo fiebre, escalofríos. Se han reportado también reacciones anafilactoides incluyendo hipotensión, taquicardia, broncospasmo, disnea hipoxia e hiperventilación. Los estudios clínicos conducidos hasta el momento han demostrado que es menos nefrotóxico que la amfotericina B convencional. Los niveles séricos de creatinina tienden a mantenerse consistentes a través del curso de la terapia aun en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes que habían desarrollado insuficiencia renal durante el tratamiento con amfotericina B convencional se estabilizaron o mejoraron cuando se reemplazó su tratamiento con AMPHOCIL (nombre comercial). Sin embargo, al igual que con la amfotericina B convencional, debe vigilarse la función renal, prestando atención especial a los pacientes que reciben un tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos. No se ha informado toxicidad hepática inequívoca causada por AMPHOCIL. Se observaron en algunas ocasiones cambios infrecuentes en la fosfatasa alcalina y en los niveles de bilirrubina. Algunas veces se observaron cambios en la coagulación, trombocitopenia e hipomagnesemia. La anemia, la cual es un evento adverso muy frecuente durante la terapia con amfotericina B convencional, se desarrolló únicamente en el 2.5% de los pacientes. Otros eventos reportados incluyeron: náusea, vómito, hipertensión, cefalea, lumbalgia, diarrea y dolor abdominal	

Cuadro 2. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 44, Año 2001. (Ref 20)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PRINCIPIO ACTIVO	
Fluconazol	<p>INDICACIONES TERAPÉUTICAS</p> <p>Es un efectivo agente antifúngico oral. Su larga vida media permite una sola dosis diaria y a diferencia de otros derivados triazólico se logran altos niveles en el fluido cerebrospinal.</p> <p>Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones micóticas:</p> <p>Criptococosis: De localización meníngea, pulmonar, cutánea y otros sitios de la economía; que se desarrolle en pacientes con Sida o huéspedes normales; en pacientes trasplantados o en pacientes que estén inmunosuprimidos por otras causas. Como terapia de mantenimiento para prevenir recaídas por criptococos en pacientes con Sida o inmunosuprimidos. Como profilaxis en pacientes trasplantados o bajo tratamiento citotóxico o por radioterapia.</p> <p>Candidiasis: Que se desarrolle en personas normales, o paciente con compromiso de la función inmune, pacientes bajo terapia citotóxica, inmunosupresora o por radioterapia, así como pacientes con otros factores predispo-nen-tes para infecciones por <i>Candida</i>.</p> <p>Como profiláctico o terapéutico en las candidiasis focales o sistémicas incluyendo candidemia, candidiasis diseminada, peritoneal, endocárdica, pulmonar, urinaria, orofaríngea, esofágica, broncopulmonar no invasiva, candiduria, mucoculánea, vaginal aguda o recurrente, balanitis, oral crónica atrófica (asociada con el uso de prótesis (placas) dentales).</p> <p>Dermatomycosis: Incluyendo: Tinea pedis, capitis, corporis, cruris, versicolor, onicomicosis e infecciones por <i>-Candida</i>.</p> <p>Otras infecciones micóticas: En pacientes trasplantados o sensibles a infectarse, así como para prevenir y tratar aquéllas infecciones que se presenten en pacientes bajo terapia citotóxica o radioterapia, aspergilosis, histoplasmosis, infecciones oculares fúngicas, coccidioidomi-cosis, paracoccidioidomicosis, esporotricosis.</p>
PRESENTACIÓN	
Cápsulas, inyectables	<p>EFFECTOS SECUNDARIOS</p> <p>El fluconazol es generalmente bien tolerado, los efectos adversos más comunes son de naturaleza gastrointestinal y consisten en náusea, vómito, meteorismo, diarrea y malestar abdominal.</p> <p>Se ha observado elevación de las concentraciones de transaminasas séricas de más de 8 veces el límite superior de lo normal, en aproximadamente 1% de los pacientes tratados. La frecuencia de este evento es mayor en pacientes que estén tomando en forma concomitante: rifampicina, fenitofina, isoniacida, ácido valproico o sulfonilureas.</p> <p>Los pacientes con Sida o cancerosos son propensos a desarrollar reacciones cutáneas a diversos fármacos, en ellos, al emplear fluconazol, se ha reportado esporádicamente reacciones dermatológicas exfoliativas; de presentarse, discontinuar el fármaco. Al igual que con otros derivados azoles, la presencia de anafilaxia es sumamente rara.</p>

Cuadro 3. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 44, Año 2001. (Ref.20)

PRINCIPIO ACTIVO	
Griseofulvina	
INDICACIONES TERAPÉUTICAS	
Es eficaz contra dermatofitos causantes de la tiña, incluyendo el <i>Microsporum canis</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton verrucosum</i> y <i>Epidermophyton spp</i>	
PRESENTACIÓN	
Suspensión, Tabletas	
EFFECTOS SECUNDARIOS	
Suele tolerarse bien. En algunos casos se han notado reacciones de urticaria y erupciones de la piel. Hubo algunas quejas ocasionales sobre cefaleas y trastornos gástricos que, en la mayoría de los casos, cesaron durante el tratamiento. También se comunicaron casos de mareos, fatiga, granulocitopenia y leucopenia. Se han registrado casos de fotosensibilidad asociados al tratamiento con griseofulvina, así como comunicaciones muy poco frecuentes de precipitación de lupus eritematoso y condiciones asociadas, necrólisis tóxica epidermal y condiciones relacionadas, neuropatía periférica, confusión con coordinación afectada y candidiasis oral	

Cuadro 4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 44, Año 2001. (Ref. 20)

PRINCIPIO ACTIVO	
Itraconazol	
INDICACIONES TERAPÉUTICAS	
El itraconazol ha mostrado ser eficaz contra <i>Candida</i> de diversas especies, entre ellas <i>C. albicans</i> y contra dermatofitos causantes de onicomicosis, esporotricosis y criptococosis. El itraconazol está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por hongos como la candidiasis vaginal (sobre todo por la gran afinidad que tiene a estos tejidos), asimismo, en el tratamiento de las tiñas como las palmo-plantares y en las tiñas del cuerpo, ha demostrado también ser útil en el tratamiento de la pitiriasis versicolor y candidiasis oral. Existen reportes de buena respuesta al tratamiento con itraconazol en casos de micetomas	
PRESENTACIÓN	
Cápsulas, Suspensión oral	
EFFECTOS SECUNDARIOS	
Sólo se han reportado con el uso del itraconazol disturbios gástricos, náuseas, vómito, dolor abdominal, mareo, existen reportes de aparición de reacciones alérgicas, incluso graves como el síndrome de Stevens-Johnson	

Cuadro 5. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 44, Año 2001. (Ref. 20)

4. ORÉGANO

TAXONOMÍA DEL ORÉGANO

El condimento orégano es muy conocido en todas las regiones del estado de México con los siguientes nombres comunes: orégano del cerro, del campo, del monte, de castilla, orégano real, taretá, salvía, hierba dulce, canelilla, mameichi, vicorichi, confite, poenia colorada, etc.

El orégano es una hierba introducida en los Estados Unidos por inmigración a través del área mediterránea y de América latina. Hoy puede ser considerado como una de las especies más importantes. Está incluido entre las doce hierbas populares de América, y su popularidad todavía está aumentando. Las características del orégano dependen mucho de la variedad y especie que se esté estudiando. La variedad del orégano en el estado de Durango es la variedad *Lippia graveolens*, pertenece a la familia de las verbenáceas.

El orégano es una planta perenne que se produce en grandes cantidades en México, sobre todo en ciertas zonas, sus características generalmente son las de un arbusto de 0.5 a 2.0 mts de altura, sus tallos y ramas leñosas son muy ramificadas: son de color café grisáceo, hojas ovales de 1.5 cm de largo por 0.5 a 3.0 cm de ancho, la floración se da en los meses de julio a septiembre. El orégano del estado de Durango es de altura de 60 cm aproximadamente, las flores presentan un color amarillo pálido, no presenta frutas y florece al comienzo de las lluvias, a finales de junio o principios de julio, la floración se alcanza a finales de agosto y durante el mes de septiembre. El período de corte va desde agosto hasta octubre y principios de noviembre.

El orégano es una planta ampliamente distribuida en la república mexicana; sin embargo, sólo son objeto de comercialización nueve géneros y catorce especies de las familias verbenáceas, labiadas, compuestas y leguminosas se estima que estas 14 especies se distribuyen en una superficie mayor a los 35.5 millones de hectáreas; en algunos casos constituye verdaderas poblaciones densas y regulares, en otros forman comunidades poco densas y dispersas. Ref.(25,26)

CULTIVO DE ORÉGANO

El orégano tiene un período de vida de alrededor de 5 años aunque en algunas ocasiones dura mayor tiempo, la producción es estacional y la recolección sólo se presenta después de la temporada de lluvias generalmente entre los meses de agosto a noviembre.

Las plantas de orégano se desarrollan en forma silvestre y crece en suelos arcillosos o rocosos en donde el clima es seco o semi desértico entre los 1200 y 3000 metros sobre el nivel del mar. Habita por lo general en terrenos ondulados y accidentados, con pendiente que varía de 7 a más del 30% con un alto grado de pedregosidad. Se le encuentra en masas puras, mezcladas y dispersas formando parte de matorrales, las áreas con mayor cantidad de orégano se localizan en las laderas de cerros o lomeríos, partes escabrosas de cañadas, simas de cerros y lomeríos, abundando en sitios con exposición este y sur. A medida que aumenta la vegetación arbórea, disminuye el orégano y viceversa. Ref.(37)

REGIONES PRODUCTORAS DE ORÉGANO EN MÉXICO

Las áreas productoras de orégano más importantes en el país son: Sonora, Durango, Nayarit, Michoacán, Guerrero, Toluca, Oaxaca, Veracruz, Tabasco, Yucatán.

Aunque hasta la fecha no se ha determinado con exactitud el número de campesinos que concurren a la actividad de recolección, es indudable que las especies de orégano se pueden convertir en un factor importante de desarrollo en muchas áreas marginadas, siempre y cuando en los planes de investigación y aprovechamiento, se tenga en mente la integración horizontal de la producción de campo con la agroindustria y comercialización, respetando desde luego la conservación del recurso y fortalecimiento de las formas sociales de las comunidades rurales para que en forma participativa ellos mismos logren los beneficios universales que puede brindar esta actividad para su propio desarrollo

REGIONES PRODUCTORAS DE ORÉGANO EN DURANGO

El estado de Durango se encuentra al noroeste de la parte central de la República Mexicana, quedando comprendido entre los paralelos 22° 14' y 26° 50' de latitud norte y entre los meridianos 102° 28' y 107° 10' de latitud oeste. En la parte sur pasa el trópico de Cáncer a cinco kilómetros al sur de el Mezquital, y a siete kilómetros al norte de Pueblo Nuevo.

Durango es el cuarto estado más grande del país, el estado limita al norte y noroeste con el estado de Chihuahua; al sur con el de Nayarit; al este con los de Coahuila y Zacatecas y al oeste con el de Sinaloa. Con una población de 1.5 millones de habitantes, las actividades económicas más importantes son la agricultura y la ganadería, la minería, la explotación forestal, el comercio y la industria.

La superficie del estado es de 123,181 kilómetros cuadrados, y representa el 6.3% de la superficie total de la República Mexicana;

Actualmente, Durango está formado por 39 municipios, el municipio en el que se piensa trabajar es el municipio de Nazas, localizado aproximadamente a 220km al noroeste de la ciudad de Durango, comprendido entre los 24°59' y 25°42' de latitud norte y entre los 103°47' y 104°24' de latitud oeste respecto al meridiano de Greenwich. La altura sobre el nivel del mar es de 1300 m.

Todos los ejidos del municipio de Nazas, Durango. cuentan en mayor o menor cantidad con disponibilidad de orégano. En general las áreas productoras de orégano en explotación se localizan en las serranías dentro de un radio de 15 a 20 kilómetros de distancia de las poblaciones ejidales. En la superficie en la cual se recolecta el orégano es propiedad ejidal, pudiendo cualquier persona del ejido recolectar orégano. En algunos casos el ejido permite que personas que no son habitantes de él lo recolecten pagando una cuota por kilogramo cosechado que llaman "señorío", que es un arreglo económico que beneficia al ejido y a los recolectores. Ref.(37).

PRINCIPALES CONSTITUYENTES QUÍMICOS PRESENTES EN LA HOJA DEL ORÉGANO

Su esencia contiene fenoles (carvacrol, timol), alcoholes líbres y esterificados (sobre todo acetato de geraniol), hidrocarburos (β -cimeno, α -terpineno, origaneno), un glucósido, saponósido, etc. En uso externo es bactericida, antiséptico, analgíco y parasiticida. Se utiliza en celulitis, reuma muscular y articular, pediculosis (piojos).

El aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens* está constituido por más de 16 componentes diferentes (16 identificados). Entre estos el carvacrol es uno de los que se encuentran en mayor proporción

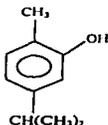
COMPONENTE	COMPOSICIÓN
α tujeno	0.28
α -pimeno	0.72
Camfeno	0.50
β -pineno	0.30
Mirceno	1.50
α -terpineno	0.15
β -cimeno	27.98
1,8-cineol	13.99
Borneol	0.18
4-terpineol	0.96
a-terpineol	1.11
Timol	12.02
Carvacrol	24.84
Eugenol	0.02
β -cariofileno	2.12
Humeleno	1.30
Desconocidos	12.03
Suma	100.00

Tab.4. Componentes de la especie *Lippia graveolens*. Ref.(39)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOJA DE SEGURIDAD
CARVACROL

FÓRMULA:
 $C_{10}H_{14}O$



PESO MOLECULAR:
150.22g/mol

COMPOSICIÓN:
C = 79.96%
H = 9.39%
O = 10.65%

GENERALIDADES:
Líquido olor a timol, volátil, muy soluble en alcohol o éter. Se puede encontrar en aceites esenciales, como son: orégano, tomillo y mejorana. Es utilizado como desinfectante; en síntesis orgánicas y como antiinfeccioso.

SINÓNIMOS:
2-metil-5-(1-metiletil)fenol; 2-p-cimeno; 2-hidróxi-p-cimeno; Isopropil-o-cresol; Isotimol

PUNTO DE EBULLICIÓN:
236-237°C

PUNTO DE FUSIÓN:
3-4°C

DENSIDAD:
0.976 a 25°C

INDICE DE REFRACCIÓN:
20°C = 1.5220

PUNTO DE IGNICIÓN:
106°C

PRECAUCIONES:
Puede ser fatal si se inhala o se ingiere, por contacto con la piel puede causar irritación.

PRODUCTOS DE DESCOMPOSICIÓN:
Monóxido de carbono y dióxido de carbono.

INCOMPATIBILIDAD:
Reacciona fuertemente con agentes oxidantes.

RIESGOS A LA SALUD:
En caso de ingestión, contacto con los ojos, contacto con la piel o inhalación, puede causar irritaciones leves o profundas dependiendo de la cantidad o tiempo de exposición.

LD:
Oral en conejos
100mg/Kg

PRIMEROS AUXILIOS:
En caso de ingestión, no provocar el vómito, lavar la boca y dar a beber agua en forma abundante, buscar ayuda médica.
En caso de contacto con piel y ojos, lavar la zona con abundante agua y consultar al médico.
En caso de inhalación llevar a la persona a tomar aire fresco, si la respiración es dificultosa dar oxígeno.

QUE HACER EN CASO DE DERRAME:
Colocar cuidadosamente el material dentro de su contenedor si es posible, cubrir el material sobrante con arena y llevar a incinerar, lavar el área con abundante agua corriente.

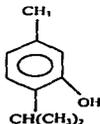
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL:
Guantes de hule y lentes de protección.

HOJA DE SEGURIDAD

TIMOL

FÓRMULA:

$C_{10}H_{14}O$



PESO MOLECULAR:

150.21g/mol

COMPOSICIÓN:

C=79.95%

H=9.35%

O=10.65%

GENERALIDADES:

Se obtiene de la esencia de thymus vulgaris L. Y Monarda punctata L. Labiales. También esta presente en otros aceites volátiles es producido sintéticamente por p-cimeno y piperitone o m-cresol.

Se encuentra como cristales en forma de laminas incoloras, soluble en 1500 partes de agua muy soluble en alcohol, cloroformo, eter; en algunos aceites como el aceite de olivo, ácido acético glacial, álcalis fijos, e hidróxidos. Es de olor similar a la esencia de tomillo y orégano es utilizado como desinfectante y como vermífugo, antitéptico bucal y nasofaríngeo.

SINÓNIMOS:

2-isopropil-5-metilfenol; 5-metil-2-isopropilfenol; 5 metil-2-(1-meiletil)fenol.

PUNTO DE EBULLICIÓN:

232°C

PUNTO DE FUSIÓN:

49-51°C

DENSIDAD:

0.965 a 25°C

PUNTO DE FLASH:

102°C

PRECAUCIONES:

Puede ser fatal si se inhala o se ingiere, por contacto con la piel puede causar irritación.

Puede causar disturbios en el sistema nervioso dependiendo de la cantidad ingerida y el tiempo de exposición.

PRODUCTOS DE DESCOMPOSICIÓN:

Monóxido de carbono y dióxido de carbono.

INCOMPATIBILIDAD:

Acetanilido, Antipirina, Alcanfor, Hidrato cloral, Mentol, Quinina, Sulfato, Uretano, y Eternitroso.

RIESGOS A LA SALUD:

En caso de ingestión, contacto con los hojos, contacto con la piel o inhalación, puede causar irritaciones leves o profundas dependiendo de la cantidad o tiempo de exposición.

LD:

Oral en ratas

980mg/Kg

PRIMEROS AUXILIOS:

En caso de ingestión, no provocar el vómito, lavar la boca y dar a beber agua en forma abundante, buscar ayuda médica.

En caso de contacto con piel y ojos, lavar la zona con abundante agua y consultar al médico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En caso de inhalación llevar a la persona a tomar aire fresco, si la respiración es dificultosa dar oxígeno.

QUE HACER EN CASO DE DERRAME:

Colocar cuidadosamente el material dentro de su contenedor si es posible, cubrir el material sobrante con arena y llevar a incinerar, lavar el área con abundante agua corriente.

EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL:

Guantes de hule y lentes de protección.

"Las hojas de seguridad presentadas anteriormente se elaboraron con datos de "The Merk Index."

Características y costos de algunos componentes del aceite de orégano mexicano (Catálogo: Aldrich 2002-2003)

n° del Catálogo Aldrich	Compuesto	fórmula	pm	Pf °C	pb °C	η_D^{20}	densidad a 25°C	Flash point (°F)	precaución	Costo usd/lco Aldrich	Costo Unitario usd/g
28,219-7 499-75-2 Ref. [1]	Carvacrol	5-isopropil-2-methylpheno l $(CH_3)_2CH$ $C_6H_3(CH_3)OH$	150.22	3-4	236-237	1.522	0.976	106°C (224)	irritante	32.60/10g 111.0/50g	3.26 2.22
11,209-7 T0501 Ref. [2]	Thymol 98%	2-isopropyl-5-methylpheno l; 5methyl-2-isopropylpheno l; 5 methyl-2-(1-methylethyl) phenol	150.22	49-51	232	---	0.965	102°C (216)	irritante	19.50/100g 60.60/500g	0.195 0.1212

Ref. [1]: Beil 6,527 Merck Index 12, 1923 FT-NMR 1(2), 266C SI 194, B, 7 Safety 2, 695C R&S 1(1), 1277N RTECS # F11225000.

Ref. [2]: Beil 6,532 Merck Index 12, 9540 FT-NMR 1(2), 266A FT-IR 1(1)1087D SI194,D,6 Safety 2, 33456B R&S 1(1), 1277K RTECS # XP2275000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO DE LA HOJA DEL ORÉGANO

ETAPA DE RECOLECCIÓN

En el caso de plantas medicinales lo óptimo es que se recolecte a partir de plantas cultivadas para asegurar la obtención de productos de calidad y en buenos rendimientos. La época en que se recolecta cada planta u órgano vegetal tiene importancia, puesto que la cantidad y los principios activos varían a lo largo del año, la edad de la planta influye también en el contenido de los principios activos.

Generalmente las hojas se recolectan durante la época de floración, esta se da en los meses de julio a septiembre y las flores no presentan fruto, empiezan a crecer al comienzo de las lluvias, a finales de junio o principios de julio, la floración se alcanza a finales de agosto y durante el mes de septiembre y el periodo de corte por lo regular a finales de agosto hasta octubre y principios de noviembre.

El orégano que se recolecte se deberá cortar dejando como mínimo una altura de 30 cm, de la parte útil de la planta, que son sus hojas y flores.

ETAPA DE SECADO

Después de cortar, secar el orégano en el patio, en cajas de cartón o charolas de plástico, esto debe ser siempre a la sombra, en una semana aproximadamente o 5 días.

La desecación tiene por objeto privar a los materiales recolectados y seleccionados, del agua que contienen, de esta forma se asegura la calidad de la materia prima evitándose así el enmohecimiento y ataque por bacterias. Así mismo se detiene la acción enzimática, no deseada en muchas ocasiones. Por último la desecación fija a los constituyentes y facilita el proceso de fragmentación de las drogas y sus principios activos.

CONTROL DE CALIDAD

Aquí lo importante es verificar las condiciones del orégano, eliminar hojas y ramas de orégano, después guardar en costales de ixtle.

Una vez que se cuente con la materia prima, esta pasara por un análisis de materia prima y el cuál se analiza:

peso de la materia prima
variedad de orégano
humedad
cantidad de aceite

Finalmente este orégano pasa a un almacén, con condiciones de baja humedad, sin luz y a temperatura ambiente. (Ref. 2)

FRAGMENTACIÓN

Esto consiste en la desintegración y/o división del material vegetal, con la finalidad de facilitar la extracción de los constituyentes activos.

Al tener el orégano limpio, pasa a una criba, por la cual se va a seleccionar el orégano en tres tamaños con malla de 1.5, 1.0 y 0.5 cm y se tiene :

- a) hoja entera
- b) trozos de hoja
- c) polvo

las más útiles son a y b, c queda fuera del proceso

ETAPA DE EXTRACCIÓN

Se hace una destilación por arrastre de vapor, inmediatamente por el fondo del contenedor se alimenta vapor de baja presión, tal que este a lo largo del equipo arrastre a su paso al aceite esencial, este proceso puede durar horas; luego los vapores a la salida son conducidos a un refrigerante, al final del cuál se encuentra un colector.

SEPARACIÓN

El líquido obtenido se deposita en un separador graduado, cuya finalidad es medir el aceite separado.

SECADO

Una vez separados, el aceite con trazas de agua, se le añade Sulfato de Sodio Anhidro en cantidad suficiente para que elimine todas las huellas de agua, posteriormente se filtra el Sulfato de Sodio utilizado y se obtiene así el aceite listo para sus determinaciones físico-químicas.

ALMACENAMIENTO

El contenedor de almacenamiento del aceite esencial debe ser color ámbar para evitar la oxidación del aceite, de preferencia de vidrio, en refrigeración de preferencia y debidamente etiquetado y tapado, previamente bajo atmósfera de Nitrógeno.

Las aguas madres obtenidas de la separación, son confinadas para un tratamiento y poder re utilizarlas más adelante en el proceso de fabricación. (Ref. 2)

5. OBTENCIÓN DEL ACEITE DE ORÉGANO

MÉTODOS DE OBTENCIÓN

EXTRACCIÓN DE LA PLANTA

Toda la materia prima procedente de una planta debe ser adecuadamente identificada, ya que puede desperdiciarse mucho tiempo y dinero en el examen del material dudoso. La elección depende de la naturaleza de la materia prima vegetal y de los componentes, que han de ser aislados de ella.

Las plantas desecadas suelen pulverizarse antes de la extracción, la extracción propiamente dicha puede realizarse por algunos de los métodos que se muestran a continuación.

1. **MACERACIÓN:** Método de extracción que consiste en dejar en contacto por un tiempo determinado y a temperatura ambiente, el material vegetal con un disolvente apropiado, para que este penetre en la estructura celular y disuelva los principios solubles.
2. **PERCOLACIÓN:** Es un método de extracción que consiste en acomodar en capas el material vegetal en un percolador en el cual el material es sometido sucesivamente a porciones frescas de disolvente, de tal modo que el líquido atraviesa las capas del material, impelido por su propio peso y separando los principios solubles.
3. **DESTILACIÓN:** se utilizan frecuentemente para la obtención de esencias y consiste en la separación de componentes, de acuerdo a sus diferentes puntos de ebullición.
4. **DIGESTION:** es una forma de maceración con aplicación de calor moderado.
5. **INFUSION:** Proceso que consiste en verter sobre la planta fresca o desecada un disolvente (generalmente agua) a ebullición con el fin de extraer los principios solubles.
6. **DECOCCION:** La extracción se logra al hervir simultáneamente el material vegetal, fresco o seco, con el disolvente, también generalmente agua.

Los tres últimos métodos son de amplio uso para elaborar las preparaciones medicinales de amplio uso en la medicina tradicional o popular. Es importante hacer notar, que cuando se desconoce la naturaleza de los principios activos, es recomendable realizar extracciones en frío y utilizar etanol, metanol o mezcla de diclorometano-metanol como disolventes.

Las concentraciones de los extractos se realizan generalmente por destilación a presión reducida en aparatos como los: rotaevaporadores. Ref.(2, 3, 36, 37)

7. DESTILACIÓN FRACCIONADA

Ha sido utilizada tradicionalmente para la separación de componentes de mezclas. En el campo de la fitoquímica se ha utilizado mucho para el aislamiento de componentes de las esencias. Se basa en la separación de los constituyentes en virtud de las diferencias de sus puntos de ebullición.

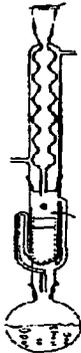


Fig.1 Soxhlet

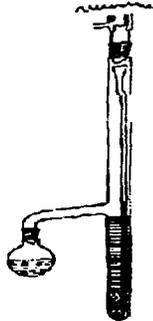


Fig.2 Extractor líquido-líquido para líquidos menos densos que el agua

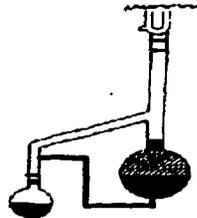


Fig.3 Extractor líquido-líquido para líquidos más densos que el agua

Ref.(2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La operación se repite hasta agotar los principios solubles y se realiza en recipientes de vidrio de diferentes capacidades. Este método de destilación fraccionada es muy usado para extraer materias primas que poseen poca estructura celular. La desventaja del método de destilación fraccionada, es prolongada en tiempo y se requiere grandes cantidades de disolvente. Es recomendable para plantas contengan principios termolábiles.

8. METODO DE EXTRACCIÓN CONTINUA

Son aquellos en los cuales una misma cantidad de un determinado disolvente actúa continuamente sobre el material objeto de la extracción gracias a un proceso de evaporización-condensación repetitivo. Para la aplicación de estos métodos se utilizan aparatos extractores como el Soxhlet Fig.1 extractores Líquido-líquido (Para líquidos mas y menos densos que el agua) Fig.(2), (3) y hasta un simple aparato de reflujo.

En el caso del extractor Soxhlet, el material objeto de la extracción se coloca en la cámara de extracción, directamente en un dispositivo especial, como puede ser cartuchos de papel o gases y en un matraz de bola se coloca el disolvente apropiado. Ambas cámaras se encuentran comunicadas entre sí por dos tubos laterales. El disolvente se calienta a ebullición mediante una fuente de calor apropiada, cuando sus vapores ascienden por uno de los tubos laterales, se condensan en el refrigerante que está en la parte superior, y cae en el matraz de bola. Nuevamente el disolvente se evapora, dejando los principios extraídos en el matraz de bola repitiéndose el ciclo tantas veces como sea necesario.

Existen extractores de Soxhlet de muchas capacidades, lo cual permite utilizar el método desde extracciones en pequeña escala hasta extracciones a nivel industrial.

9. EXTRACCIÓN EN CONTRA-CORRIENTE

Este proceso de extracción líquido-líquido y los principios implicados son similares a los de partición. Aquí una fase inferior estacionaria contiene una serie de tubos, y un líquido móvil inmiscible y dejándolos separar entre cada transferencia. La mezcla que se va a fraccionar se coloca en el primer tubo que contiene líquidos inmiscibles, se agita el aparato y se permite la separación de las capas. Los componentes de la mezcla se distribuirán entre las dos capas según el coeficiente de partición. La fase superior pasa al segundo tubo, que contiene fase inferior, y se pone en contacto mas fase móvil con la fase inferior del tubo 1. Vuelve a producirse agitación y transferencia que continúan a lo largo de un número suficiente de tubos como para que tenga lugar el fraccionamiento de la mezcla. Fig.2

10. HIDRODESTILACIÓN

En este proceso el destilador se carga con el material vegetal y suficiente agua como para cubrir la carga entera, permitiendo un espacio para el vapor, se asegura la tapa del destilador con un empaque para evitar fugas de vapor, se conecta este mediante un tubo en la forma de cuello de ganso a un condensador. Se calienta el destilador con fuego directo o se abre la llave del vapor en caso de que el destilador tenga una chaqueta externa o serpiente.

Una vez que haya alcanzado su temperatura de ebullición a la presión del recipiente, comenzarán a aparecer gotas en el tubo del condensador y fluirán al separador, llenado directamente con agua.

Es posible controlar la velocidad de destilación, mediante la intensidad de calor o mediante el flujo de vapor de entrada.

Es recomendable agregar agua conforme avanza la destilación para prevenir que el material vegetal se sobrecaliente.

Este método presenta gran ventaja, ya que el equipo es prácticamente portátil y puede ser montado en el lugar de la plantación y su costo es muy bajo. Ref.(36)

11. DESTILACIÓN CON AGUA Y VAPOR

Este es un método muy popular entre los productores, ya que el equipo de destilación es portátil y puede ser movido de campo a campo siguiendo la cosecha. Las unidades pequeñas son calentadas con fuego directo y las grandes por medio de chaquetas de vapor; es importante que sólo se caliente el fondo de el tanque contenedor de el material vegetal, la sección que sólo contiene el agua bajo la canasta. De hecho la carga vegetal no entra en contacto con el agua, sólo con el vapor, por esto el método de destilación con agua y vapor representa un caso típico de destilación con corriente de vapor saturado y a baja presión lo cuál logra que se generen menos productos de descomposición.

En este método es muy recomendable tener cuidado con el fraccionamiento del material vegetal, ya que si este es muy fino este va a ofrecer resistencia al paso del vapor, por el contrario si es muy grande, se ofrecerá nula resistencia al paso del vapor, lo cuál va a lograr que el vapor se escape del destilador sin haber estado en contacto con las partes íntimas de la planta.

También es importante mojar el material vegetal, ya que dicho humedecimiento continuará hasta que la carga entera alcance la temperatura de ebullición del agua a la presión de operación.

La destilación con agua y vapor en general, es mejor método que el de destilación con agua: requiere menos combustible, menos horas y da mejores aceites aun con altas velocidades de vaporización.

La desventaja de este método es que si se moja demasiado el material vegetal esto causará aglomeración de la carga y un menor rendimiento del aceite, también se necesitaran grandes cantidades para evaporar aceites de alto grado de vaporización.

La ventaja de este método es que permite el procesamiento de polvos muy finos o de partes de la planta que al estar en contacto con el vapor fácilmente se aglutinarían en los cuales no puede penetrar el vapor. Ref. (2, 3, 36))

12. DESTILACIÓN CON ARRASTRE DE VAPOR.

Para este tipo de destilación es necesario contar con una caldera capaz de generar vapor a alta presión e inyectarlo a la carga del destilador

La mayoría de las plantas aromáticas se destilan con vapor vivo directo a presión atmosférica, ya que el método es económico, el tiempo de destilación es corto y la capacidad de producción es grande. La aplicación de este método tiene las mismas desventajas que el anterior, además cuando la retorta se ha humedecido y la condensación ha tenido lugar, es posible introducir vapor ligeramente sobrecalentado. En algunos casos este sobrecalentamiento es considerable para poder aumentar la velocidad de formación del aceite.

Es importante tomar en cuenta que la temperatura de la carga se elevará a la temperatura del vapor sobrecalentado, este vapor tiene tendencia a secar la carga y reducir el grado de recuperación del aceite esencial, esto se debe a que buena parte del aceite se recupera después de la difusión y esta necesita de la presencia de una cierta cantidades de agua caliente. Ref.(36,37)

MÉTODO DE OBTENCIÓN EXPERIMENTAL

En nuestro trabajo realizado se trabajó con calor directo, ya que se realizó una destilación por arrastre con vapor, para esto se sustituyó la caldera por una olla de presión con capacidad de 6 L como generador de vapor, esta se conectó mediante una manguera a un matraz de 5 L que fue nuestro contenedor del material vegetal, se usó un refrigerante de serpiente y un colector de 1 L el cuál se cubrió con hielo.



Fig.4. Equipo que se utilizó para la destilación por arrastre de vapor. Realizada en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Ref.(34)

Se realizaron varias destilaciones empezando por lotes de 120 g, gradualmente se fue aumentando el peso de el material vegetal hasta trabajar con lotes de 500 g. Los rendimientos fueron los siguientes:

REGISTRO DEL LOTE	CANTIDAD (g) DE OREGANO SECO	CANTIDAD (ml) DE ACEITE OBTENIDO	% DE RENDIMIENTO
TFIII181002PNYVSG	120	1.8	1.5
TFIII221002PNYVSG	120	1.9	1.58
TFIII231002PNYVSG	120	2.4	2.0
TFIII241002PNYVSG	240	4.5	1.87
TFIII251002PNYVSG	240	4.5	1.87
TFIII281002PNYVSG	240	4.7	1.95
TFIII291002PNYVSG	360	7.0	1.94
TFIII301002PNYVSG	360	7.2	2.0
TFIII311002PNYVSG	360	7.5	2.1
TFIII041102PNYVSG	500	9.8	1.96
TFIII051102PNYVSG	500	10	2.0
TFIII061102PNYVSG	500	10.2	2.04
TFIII071102PNYVSG	500	10.3	2.06
TFIII081102PNYVSG	500	10	2.0
TFIII111102PNYVSG	500	10.5	2.1
TFIII121102PNYVSG	500	10.4	2.8
TFIII131102PNYVSG	500	10.7	2.14
TFIII141102PNYVSG	500	10.8	2.16
TFIII151102PNYVSG	500	10	2.0
TFIII181102PNYVSG	500	10.3	2.06
TFIII191102PNYVSG	500	10.4	2.08
TFIII251102PNYVSG	500	10.7	2.14
TFIII261102PNYVSG	500	10.8	2.16
TFIII271102PNYVSG	500	10.4	2.08
TFIII281102PNYVSG	500	10.4	2.08
TFIII291102PNYVSG	500	10.4	2.08
TFIII021202PNYVSG	500	10.3	2.06
TFIII031202PNYVSG	500	10.2	2.04
TFIII041202PNYVSG	500	10.2	2.04
TFIII051202PNYVSG	500	10.2	2.04
TFIII061202PNYVSG	500	10.3	2.06

Tab.6 "Datos obtenidos de la cantidad de aceite y por ciento en rendimiento de las destilaciones de aceite de orégano realizadas en los laboratorios de Tecnología Farmacéutica e Ingeniería Química.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CARACTERIZACIÓN DE SUS PROPIEDADES PSICOQUÍMICAS

DENSIDAD RELATIVA

La densidad relativa de un aceite esencial puede ser definida como la relación de peso de un volúmen determinado de aceite esencial, entre el peso de un volúmen igual de agua, a una temperatura dada, este es un criterio importante de la calidad y pureza de un aceite esencial

Los valores de densidad relativa para aceites esenciales varía entre los límites de 0.696 g/mL a 1.188 g/mL a 15°C, siendo generalmente menor de 1.000 g/mL. Los picnómetros ofrecen el método más conveniente y rápido para la determinación de densidad relativa.

INDICE DE REFRACCIÓN

Cuando un rayo de luz pasa de un medio de baja densidad a un medio de mayor densidad, este es inclinado o refractado con respecto a la normal y se le denomina rayo refractado . El índice de refracción es entonces la relación entre los senos del ángulo de incidencia y el ángulo de refracción.

El refractómetro de Abbe, con un rango de índice de refracción de 1.3-1.7 es recomendado en todos los análisis de rutina de aceites esenciales, este está en función de la temperatura, generalmente es de 20°C para aceites esenciales.

CROMATOGRAFÍA DE GASES

Esta es básicamente un proceso para la separación, identificación y cuantificación de los componentes volátiles.

Mediante esta técnica los componentes de una mezcla son distribuidos entre un gas (fase móvil) y un líquido o sólido de gran área de superficie (fase estacionaria) de tal manera que se produce una migración diferencial entre los componentes de una muestra, la cuál produce su separación.

Si la fase estacionaria es un líquido se tiene cromatografía de gas-líquido (CGL) o cromatografía de elusión.

Si la fase estacionaria es un sólido se tiene cromatografía de gas-sólido (CGS) o cromatografía de adsorción.

El cromatógrafo se compone de siete partes:

- 1 Cilindro de gas acarreador
- 2 Regulador de presión y controlador diferencial de flujo
- 3 Sistema de inyección y su termostato
- 4 Horno
- 5 Columna de análisis

6 Detector con termostato

7 Sistema de registro por computadora

Los gases acarreadores más comunes son: helio, nitrógeno, argón e hidrógeno.

La columna es la parte más importante de un cromatógrafo de gases y consta de un recipiente que es un tubo de metal o vidrio y de un soporte sólido, la mayoría de estas columnas es de acero inoxidable.

El soporte es una columna para proveer una gran superficie de contacto sobre la cuál se extiende la fase líquida. La mayoría están basados en tierras diatomáceas y teflón.

En cromatografía de gases los componentes son separados por transporte, a través de la columna de un gas inerte (vehículo), gas transportador. La muestra mezclada es distribuida entre el gas transportador y la fase estacionaria. La fase estacionaria retarda selectivamente el transporte de los componentes de la muestra de acuerdo a su coeficiente de partición, solubilidad y presión de vapor.

Los componentes salen de la columna uno a uno en la corriente del gas y son detectados generando una señal eléctrica proporcional a la concentración de los componentes, de esta manera el integrador o computadora presenta una gráfica llamada cromatograma, que relaciona el tiempo con la concentración de cada componente que pasa por el detector.

Este método es importante en un análisis cualitativo, ya que el tiempo de retención desde la inyección hasta el máximo del pico, es característico para determinado compuesto bajo condiciones constantes de flujo y temperatura, puede usarse para identificar componentes presentes en una muestra.

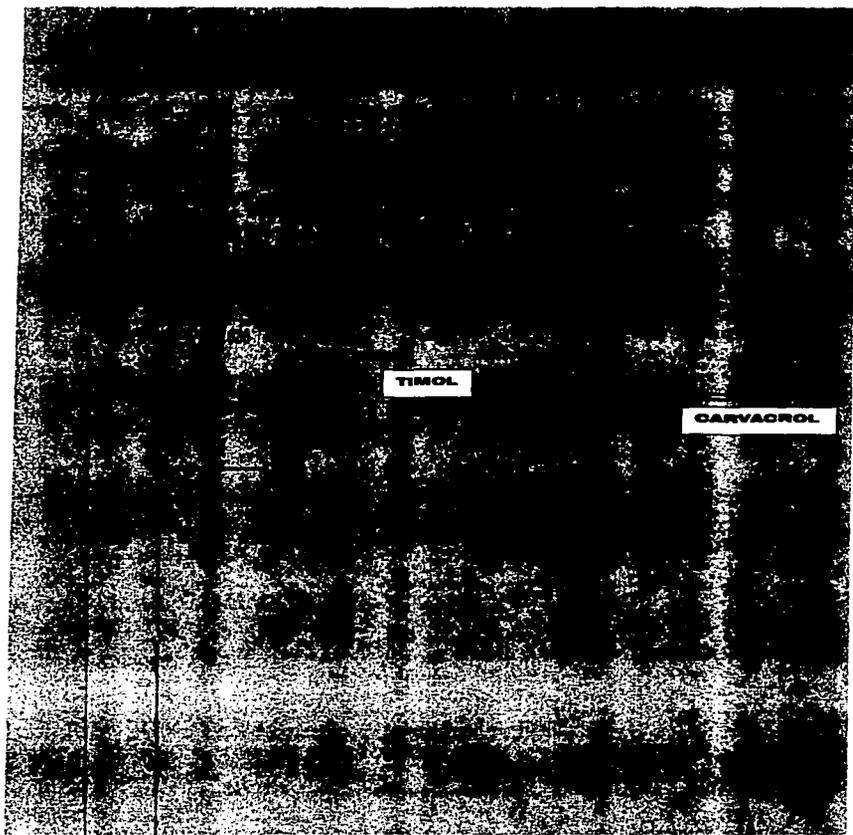
El área de cada pico es proporcional a la concentración de cada componente por lo que es muy útil en análisis cuantitativo, su valor dependerá de las propiedades físicas y químicas de los componentes.

Se puede decir que la cromatografía de gases es el mejor método para detección y cuantificación de componentes, ya que tiene una alta sensibilidad, se puede trabajar con preparados de 0.01% (100 ppm) y se inyecta a la columna un volumen de 0.05 a 0.1 ml. En la gráfica N.1 se observa un ejemplo experimental, utilizando una muestra de aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens* y detectando los componentes de interés (Carvacrol y Timol). Ref.(40).

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Densidad relativa: $d^{20^{\circ}\text{C}} = 0.93\text{g/ml}$

Índice de refracción a 20°C: $n_D^{20^{\circ}\text{C}} = 1.4995$



Gráfica N.1. Cromatografía de gases realizada a una muestra de aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens*
Página 48

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

G. MONTELO DE FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ANTIMICÓTICAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GEL ANTIMICÓTICO.

Los geles (a veces llamados jaleas) son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes, interpenetradas por un líquido. Los geles pueden usarse para la administración de drogas en forma tópica. Estos geles son homogéneos y tienen por finalidad la aplicación en la piel. Pueden contener sustancias auxiliares, como agentes antimicrobianos, antifúngicos.

Los geles se forman como resultado de fuerzas de valencia secundaria entre las moléculas de polímeros debido al enredo de cadenas. Las propiedades físicas y químicas del gel serán afectadas por el orden de adición de los reactivos, el pH de precipitación, la temperatura de precipitación, la concentración de los reactivos utilizados. (Ref.17, 23)

Geles monofásicos.

Se utilizan con más frecuencia en farmacia y en cosméticos por sus propiedades como son: su estado semisólido, su alto grado de claridad, facilidad de aplicación y remoción. Los geles a menudo proveen una liberación más rápida de la droga, independientemente de la hidrosolubilidad de la droga en comparación con las cremas y pomadas.

Quizas el método más lógico para limpiar la piel sea una solución acuosa sencilla de un tensoactivo, que puede presentarse en forma de gel con un agente, gelificante convencional. Tales productos limpiadores, que no contienen sustancias grasas, ásperas o alcalinas, proporcionan un eficaz poder de limpieza sin exacerbar el estado grasiento, de la piel. Además estos productos se pueden mejorar con la incorporación de alcoholes, como gemicidas.

Geles, que son realmente emulsiones aceite-agua, transparente en la cual las gotas de aceite son tan pequeñas que la emulsión parece transparente. Las ventajas de los geles es que son miscibles con el agua y se sienten mucho menos grasientos que las cremas convencionales.

También se pueden usar gomas como son, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polímeros carboxivinílicos y varias resinas. (Ref. 17, 23)

Algunos ejemplos de formulaciones.

FORMULACIÓN 1:	
Carboximetilcelulosa sódica al 2 por 100	40.00
Alcohol	39.70
Poliethylenglicol 600	10.00
Cetilidimetilietil amonio, bromuro	10.00
Perfume	0.30

Tabla 7. Ejemplo: Formulación de un gel.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FORMULACIÓN	
Carbopol	0.60
Agua	55.29
Trietanolamina	0.60
PVP K.30	2.50
Alcohol	28.01
Alcohol oleílico	3.00
Polietilenglicol	10.00

Tabla 8. Ejemplo: Formulación de un gel.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FABRICACIÓN DE GEL ANTIMICÓTICO

PNQ DE MANUFACTURA

PNQ No

TFIII-SEG0601

Pag.

1 de 3

ESCRITA POR:

Pérez Nieto Y.

Velázquez Saldaña G.

Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:

Q.F.B. Liliana

Aguilar Contreras

Aguilar Contreras

APROBADA POR:

Ing. Joaquín

Pérez Ruíz

Pérez Ruíz

EN VIGOR:

Diciembre 2002

SUSTITUYE A:

Nuevo

1. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 1500 g.

2. DESCRIPCIÓN: Semisólido opaco, de consistencia suave, de color blanco, de olor a orégano y fácilmente extensible.

3. FORMULACIÓN

INGREDIENTES

	Cantidad Para 1000 g.	Cantidad Para 1500 g.
-Aceite de orégano	20.00 g	30.00 g
-Tween 20	20.00 g	30.00 g
-Solan 50	20.00 g	30.00 g
-Propilenglicol	8.50 g	12.85 g
-Carbopol 940	5.00 g	7.50 g
-Butilhidroxi tolueno (BHT)	1.00 g	1.50 g
-Metilparabeno	1.00 g	1.50 g
-Propilparabeno	0.50 g	0.78 g
-Trietanolamina	c.s (Ajustar pH=6.5-7.5)	c.s (Ajustar pH=6.5-7.5)
-Agua destilada c.b.p	1000 g	1500 g

4. MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 2 L.
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 600 mL.
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 250 mL.
- 4 Vasos de precipitados de 100 mL.
- 1 Probeta graduada de 1L.
- 3 Pipetas graduadas de 10 mL.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 2 Agitadores de vidrio.
- 1 Termómetro.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



FABRICACIÓN DE GEL ANTIMICÓTICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-SEG0601** Pág. 2 de 3

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana
Aguilar Contreras

APROBADA POR:
Ing. Joaquín
Pérez Ruelas

EN VIGOR: **Diciembre 2002**

SUSTITUYE A: **Nuevo**

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granataria.
- 1 Parrilla con agitador magnético.
- 1 Agitador Kalframo.
- 1 Potenciómetro. Corning (pH Meter Mod 340, serie 0653)
- 1 Viscosímetro Brookfield (Mod. RVT).

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del gel antimicótico debe portar bata 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 componentes 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) Trasladar las materias al cubículo de manufactura asignado.
- f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- g) Realizar los registros correspondientes en las bitácoras y hojas de limpieza.
- h) Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de almacenamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FABRICACIÓN DE GEL ANTIMICÓTICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-SEG0601** Pág. **3 de 3**

EN VIGOR: **Diciembre 2002**

SUSTITUYE A: **Nuevo**

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.

Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliána

Aguiar Contreras

APROBADA POR:
Ing. Joaquín

Pérez Ruelas

6.2 MANUFACTURA

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

PROCESO:

- En el vaso de precipitados de 2 L verter 1200 mL de agua destilada y comenzar a agitar con magneto a velocidad moderada, adicionar poco a poco el carbopol formando una película delgada en la superficie, continuar así hasta dispersar completamente el carbopol y formar una solución coloidal. Cuando esto suceda retirar el agitador magnético.
- Por otro lado en un vaso de precipitados de 600 mL verter el resto del agua destilada y calentar ligeramente (50-55°C), adicionar el metilparabeno y con agitación con varilla de vidrio disolverlo completamente; posteriormente adicionar el propilparabeno e incorporarlo de la misma manera.
- Posteriormente adicionar la mezcla de conservadores a la solución coloidal. Mezclar con varilla de vidrio hasta incorporar.
- En otro vaso de precipitados de 250 mL verter el propilenglicol, el solan 50, el BHT, el tween 20 y el aceite de orégano y agitar fuertemente con varilla de vidrio; adicionar esta mezcla a la obtenida en el paso No.3 con agitación moderada con agitador Kaframo hasta homogeneizar el gel formado.
- Medir el pH del gel formado (6.5-7.5) y en caso de ser necesario ajustarlo utilizando trietanolamina.

7. DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS:

-DESCRIPCIÓN: Semisólido suave, cremoso, con brillo, sin partículas extrañas, fácilmente extensible y con sensación de frescura.

- Olor: Característico del orégano y ligeramente a limón
- Color: Blanco
- pH: (6.5-7.5)
- Viscosidad: (45 000-49 000 cps)

(Nota: Determinar la viscosidad utilizando la aguja N.7 a 20 rpm y realizar al menos 5 determinaciones).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CREMA ANTIMICÓTICA.

Las cremas son emulsiones líquidas viscosas o semisólidas de tipo O/W (aceite-agua) o W/O (agua-aceite). Las cremas farmacéuticas se clasifican como bases lavables con agua. Las emulsiones son termodinámicamente inestables como resultado del exceso de energía libre asociada a la superficie, las emulsiones son ampliamente usadas en farmacia medicina, ofrecen un potencial en el diseño de sistemas que proporcionan velocidades controladas de liberación de principios activos y proteger fármacos de la oxidación o la hidrólisis. Siguen necesitando productos dermatológicos bien caracterizados y con propiedades reproducibles, independientemente de si estos productos son antibacterianos, de liberación sostenida como son lociones, cremas o ungüentos.

En el contexto de los cosméticos, el término "CREMA" significa una emulsión sólida o semisólida, aunque se aplique a productos no acuosos como son ungüentos. Las formulas adecuadas y estables que se pueden lograr con estos componentes son excesivamente numerosas; además, nuevas materias primas emulsionantes, emolientes, hidratantes y principios curativos, son continuamente elaboradas y puestas a disposición por los proveedores.

Su variación de apariencia, textura, sensación y facilidad de extensión y velocidad de absorción por frotamiento, aventaja en el numero de categorías.

Las cremas son un auxiliar apropiado para el masaje, y pueden contener agentes antimicrobianos, antiirritantes, agentes queratolíticos suaves, vasodilatadores para estimular la circulación, agentes refrescantes así como agentes que proporcionan propiedades emolientes y suavizantes de la piel. Como alternativa, puede considerarse el empleo de sustancias más sencillas como principios activos de plantas que poseen algún valor antibacteriano. Se afirma que algunas de estas sustancias se utilizan con éxito por especialistas de tratamientos, pero generalmente no han sido aplicadas masivamente en el mercado.

Muchas de las formulas dadas, como cremas base pueden adaptarse a cremas de pie. En general, se restringe la cantidad de sustancias grasas, ya que se incluye para dar una película cerosa, mas que una capa película cerosa, mas que una capa grasa en el pie, a continuación se da una formula. (Ref.17, 23)

Fórmula 1	
Glicerilo monoestearato	12.0
Aceite mineral	2.0
Glicerina	5.0
Antifúngico	3.0
Metilo, salicilato	1.0
Agua	76.9
Conservante	0.1

Tabla 9. Ejemplo: Formulación de una crema.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FABRICACIÓN DE CREMA ANTIMICÓTICA

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-ECAM0601**

Pág. 1 de 3

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.

Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana

Aguilar Contreras

APROBADA POR:
Ing. Joaquín

Pérez Ruelas

EN VIGOR:

Diciembre 2002

SUBSTITUYE A:

Nuevo

1. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 1500 g.

2. DESCRIPCIÓN: Semisólido opaco, de consistencia suave, de color verde claro, de olor a orégano y al contacto con la piel es fácilmente extensible.

3. FORMULACIÓN

INGREDIENTES

-Aceite de orégano
-Ácido estéarico
-Aceite mineral
-Alcohol cetílico
-Propilenglicol
-Tween 20
-Sotán 50
-Silicón fluido
-Metilparabeno
-Propilparabeno
-Butilhidroxi tolueno (BHT)
-Trietanolamina
-Colorante vegetal verde limón
-Agua destilada c.b.p

Cant. Para 1000 g.

20.00 g
40.00 g
35.00 g
35.00 g
35.00 g
20.00 g
20.00 g
10.00 g
2.00 g
1.00 g
1.00 g
c.s (Dar coloración)
c.s (Ajustar pH=6.5-7.5)
1000 g

Cant. Para 1500 g.

30.00 g
60.00 g
52.50 g
52.50 g
52.50 g
30.00 g
30.00 g
15.00 g
3.00 g
1.50 g
1.50 g
c.s (Dar coloración)
c.s (Ajustar pH=6.5-7.5)
1500 g

4. MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 2 L.
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 600 mL.
- 5 Vasos de precipitados de vidrio de 100 mL.
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 50 mL.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



FABRICACIÓN DE CREMA ANTIMICÓTICA

P'NO DE MANUFACTURA

P'NO No. **TFIII-ECAM0601**

Pág. **2 de 3**

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana

APROBADA POR:
Ing. Joaquín

EN VIGOR:
Diciembre 2002

Velázquez Saldaña G.

Aguijar Contreras

Pérez Rojas

SUSTITUYE A:
Nuevo

- 4 Pipetas graduadas de 10 mL.
- 1 Probeta graduada de 1 L.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 1 Termómetro.
- 3 Agitadores de vidrio.

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granalaría.
- 1 Parrilla con agitador magnético.
- 1 Agitador Ultraturrax.
- 1 Potenciómetro. Corning (pH Meter Mod 340, serie 0653)
- 1 Viscosímetro Brookfield. (Mod. RVT)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de la crema antimicótica debe portar bata 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 componentes de las materias primas por pesar.
- c) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- d) Verificar el peso de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- e) Trasladar las materias al cubículo de manufactura asignado.
- f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- g) Realizar los registros correspondientes en las bitácoras y hojas de limpieza.
- h) Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de almacenamiento.



FABRICACIÓN DE CREMA ANTIMICÓTICA

PNQ DE MANUFACTURA

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.
[Firma]

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana
Agujar Contreras
[Firma]

APROBADA POR:
Ing. Joaquín
Pérez Ruelas
[Firma]

PNQ No. **TFIII-ECAM0601** Pág. **3 de 3**

EN VIGOR: **Diciembre 2002**

SUBSTITUYE A: **Nuevo**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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.

PROCESO

- 1) En un vaso de precipitados de 2 L verter toda el agua destilada a utilizar y calentar a una temperatura de (70-75°C).
- 2) Por otro lado en un vaso de precipitados de 100 mL verter el propilenglicol, el metilparabeno y el tween 20, calentar suavemente y agitar con varilla de vidrio hasta disolver, esta mezcla adicionarla al agua caliente del paso anterior y mezclar con varilla de vidrio hasta incorporar. Mantener la temperatura constante. (Fase acuosa)
- 3) En un vaso de precipitados de 600 mL verter el aceite mineral, ácido estéarico, alcohol cetílico, solan 50, sílicón fluido y propilparabeno; posteriormente fundirlos a una temperatura entre (70-75°C), manteniendo agitación constante con varilla de vidrio. (Fase oleosa)
- 4) Cuando ambas fases se encuentren a una misma temperatura (+/- 1°C) adicionar la fase oleosa a la fase acuosa y homogeneizar utilizando un agitador ultraturax a velocidad alta.
- 5) Adicionar el color verde en solución en cantidad suficiente para obtener un tono verde claro tenue. Una vez formada la emulsión dejar enfriar a temperatura ambiente hasta alcanzar una temperatura entre (40-45°C).
- 6) En un vaso de precipitados de 100 mL mezclar el aceite de orégano y el BHT, mezclar con varilla de vidrio hasta incorporar. Posteriormente incorporar a la emulsión obtenida en el paso 4 y agitar vigorosamente con agitador de vidrio.

7.DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS

-DESCRIPCIÓN: Crema semisólida, es fácilmente extensible y al contacto con la piel no se siente grasosa

- a) Olor: Característico del orégano y ligeramente a limón.
- b) Color: Verde muy tenue, opaco
- c) pH: (6.5-7.5)
- d) Viscosidad: (38 000 - 40 000 cps)

(Nota: Determinar la viscosidad utilizando la aguja N.7 a 20 rpm y realizar al menos 5 determinaciones)

SHAMPOO ANTIMICÓTICO.

Los champúes son jabones o detergentes líquidos que se utilizan para limpiar el cabello y el cuero cabelludo. Tanto los champúes como los jabones se usan con frecuencia como vehículos para agentes dermatológicos. Algunos champúes contienen ingredientes queratolíticos.

La elección de solventes orgánicos para limpiar la piel depende en gran medida de la naturaleza del material a eliminar. En la práctica médica los alcoholes etílicos e isopropílico son los solventes orgánicos usados con mayor frecuencia.

Las formulaciones se deben realizar de acuerdo a los requerimientos del mercado para el cual trabajan.

Champúes anticaspa y medicinales.

Los más populares son los líquidos transparentes y las lociones opacas. Cualquiera que sea la etiología de la afección de la caspa. El problema es el de eliminar la costra producida por un medio cutáneo en mal estado, se requiere un champú efectivo, no desecante, pero suave se recomienda generalmente añadir un germicida, como agente activo de control. Como el champú permanece sobre el cuero cabelludo y cabello solo por muy poco tiempo, el germicida debe ser del tipo sustantivo, de modo que quede posteriormente en el cuero cabelludo para ejercer su acción. Con este fin se han utilizado varios agentes, tales como tensoactivos, además de principios activos con acción germicida como el Timol, Fenoles clorados, Triclorocarbanilidas, undecilenato de zinc, etanolamidas del ácido undecilénico.

Materias primas de champúes:

Los tipos de ingredientes para hacer un champú son los siguientes:

Tensoactivos (Agentes de limpieza o espumante).
Impulsores y estabilizadores de espuma.
Agentes acondicionadores.
Aditivos especiales.
Conservantes.
Agentes secuestrantes.
Modificadores de la viscosidad (Agentes suspensorios o fluidificantes).
Agentes opalescentes o clarificantes.
Colorante.
Perfume.
Estabilizadores (Antioxidantes).

Se han realizado varias formulaciones una de ellas es:

FORMULACIÓN # 1	
Trietanolamina, Lauril sulfato	15.00g
Dietanolamida laurica	3.00g
Germicida	0.5- 3.00g
Colorante	c.s
Perfume	c.s
Agua	c. b. p 100.00g

Tabla 10. Ejemplo: Formulación de un shampoo.

El primer champú fue la sal de zinc muy insoluble utilizada al 2 por 100 de concentración como es el caso del champú de gran éxito antimicótico. Una de las grandes ventajas radica en su gran afinidad por el pelo. La absorción de sales de zinc alcanza un máximo a la concentración de uno por cien. Pero la naturaleza del vehículo puede afectar su absorción, así como la actividad fungicida.

La caspa es una anomalía del cuero cabelludo caracterizada por la descamación masiva de pequeños copos del extracto corneo.

Algún apoyo posterior procede de estudios sobre los efectos de preparaciones antimicóticas. Cuando se efectúa un masaje del cuero cabelludo con una solución de algún antimicótico, se reduce tanto la caspa como la flora microbiana. Se han publicado, sustancias utilizadas en preparaciones comerciales, como hexaclorofeno, alquitrán, ácido salicílico, azufre. Estos tratamientos germicidas incluyen resorcinol, timol y otros fenoles. En una forma terapéutica con una solución al cinco por ciento de una solución.

Actualmente, los champús constituyen uno de los principales productos utilizados de la higiene personal. Su función fundamental es la de limpiar el pelo del sebo, detritos del cuero cabelludo, toda clase de suciedad que se ha de eliminar, y esta varía según el clima, estilo de vida, tipo de trabajo funciones fisiológicas, practica de higiene. (Ref. 17, 23)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Laboratorio de
Tecnología
Farmacéutica



FABRICACIÓN DE SHAMPOO ANTIMICÓTICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. TFIII-SOSH0701

PAG 1 de 3

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana

APROBADA POR:
Ing. Joaquín

EN VIGOR: Diciembre 2002

Velázquez Saldaña G.

Aguilar Contreras

Pérez Buelas

SUBSTITUYE A:

Nuevo

1. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 1500 g.

2. DESCRIPCIÓN: Líquido viscoso, color blanco aperlado, aroma característico del orégano.

3. FORMULACIÓN

INGREDIENTES

Cant. Para 1000 mL.

Cant. Para 1500 mL.

-Aceite de orégano
-Lauril éter sulfato de sodio
-Dietanolamida de coco
-Propilenglicol
-Sorbitol al 70%
-Monoestearato de etilenglicol
-Tween 20
-Nacarante C-43
-Polietilenglicol 150 diestearato
-Metilparabeno
-Propilparabeno
-Butilhidroxil tolueno (BHT)
-Trietanolamina
-Agua destilada c.b.p

20.00 mL
250.00 mL
40.00 mL
30.00 mL
20.00 mL
20.00 g
20.00 mL
20.00 g
7.00 g
2.00 g
1.00 g
1.00 g
c:s (Ajustar pH=6.5-7.5)
1000 mL

30.00 mL
375.00 mL
60.00 mL
45.00 mL
30.00 mL
30.00 g
30.00 g
30.00 g
10.50 g
3.00 g
1.50 g
1.50 g
c:s (Ajustar pH=6.5-7.5)
1500 mL

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 2 Vasos de precipitados de vidrio de 100 mL.
- 1 Vaso de precipitados de 600 mL.
- 1 Vaso de precipitados de 2 L.
- 1 Probeta graduada de plástico de 1 L.
- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 mL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



FABRICACIÓN DE SHAMPOO ANTIMICÓTICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. TFIII-SOSH0701 Pag. 2 de 3

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliana

APROBADA POR:
Ing. Joaquín

EN VIGOR:

Diciembre 2002

Valdovinos Saldaña G.

Aguilar Contreras

Pérez Ruelas

SUBSTITUYE A:

Nuevo

- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 5 Pipetas graduadas de 10 mL.
- 3 Agitadores de vidrio.
- 1 Agitador magnético grande.
- 1 Termómetro.

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granataria.
- 1 Parrilla de calentamiento con agitador magnético.
- 1 Potenciometro Corning. (pH Meter Mod 340, serie 0653)
- 1 Viscosímetro Brookfield. (Mod. RVT)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del shampoo antimicótico debe portar bata 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 componentes 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) Trasladar las materias al cubículo de manufactura asignado.
- f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- g) Realizar los registros correspondientes en las bitácoras y hojas de limpieza.
- h) Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de almacenamiento



FABRICACIÓN DE SHAMPOO ANTIMICÓBICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-SOSH0701** Pág. **3** de 3

ESCRITA POR:
**Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.**

REVISADA POR:
**D.F.B. Liliana
Aguiar Contreras**

APROBADA POR:
**Ing. Joaquín
Pérez Ruelas**

EN VIGOR:
Diciembre 2002

SUSTITUYE A:
Nuevo

6.2 MANUFACTURA:

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

PROCESO

- En un vaso de precipitados de 2 L agregar toda el agua destilada, calentar a una temperatura entre (55-60°C), agregar lentamente el monoestearato de etilenglicol y el PEG 150 diesterato, agitando moderadamente con agitador magnético, agregar el nacarante C-43 y continuar con la agitación hasta incorporar.
- En un vaso de precipitados de 600 mL verter el Lauril éter sulfato de sodio y la dietanolamida de coco y mezclar suavemente con varilla de vidrio hasta incorporar.
- Una vez que la mezcla obtenida en el paso No.1 ha alcanzado una temperatura entre (55-60°C), mezclar con la obtenida en el paso No.2; agitar con varilla de vidrio hasta su incorporación.
- En un vaso de precipitados de 100 mL verter el propilenglicol y el metilparabeno; calentar a una temperatura de (55-60°C) y mezclar lentamente con varilla de vidrio hasta su incorporación; posteriormente verter el propilparabeno y mezclar hasta su incorporación. Posteriormente verter esta mezcla a la obtenida en el paso No.3. y agitar suavemente con varilla de vidrio hasta incorporar completamente, verter el sorbitol al 70% y continuar con la agitación.
- En un vaso de precipitados de 100 mL verter el aceite de orégano, el tween 20 y el butilhidroxi tolueno y mezclar con varilla de vidrio, hasta obtener una mezcla homogénea. Posteriormente verter esta mezcla con la obtenida en el paso anterior y continuar la agitación con varilla de vidrio hasta su completa incorporación.
- Verificar el pH y de ser necesario ajustar (pH 6.5-7.5) con la trietanolamina.

7.DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS

-DESCRIPCIÓN: Shampoo de color blanco nacarado, olor característico del orégano, hace abundante espuma y después de su aplicación deja el cabello suave y con brillo.

- pH: (6.5-7.5)
- Viscosidad: (16 000 - 18 000 cps)

(Nota: Determinar la viscosidad utilizando la aguja N.5 a 20 rpm y realizar al menos 5 determinaciones)

**TESTE CON
FALLA DE ORIGEN**

POLVOS PARA LOS PIES

Son medicamentos o preparados farmacéuticos cuyos componentes están pulverizados y que se presentan dosificados o no, puros o mezclados, con o sin adición de excipientes, que se destinan exclusivamente para su uso sobre la piel o heridas estos son llamados polvos tópicos. Estas sustancias son relativamente inertes e insolubles se usan para cubrir y proteger las superficies dañadas. Por lo general son polvos muy finamente divididos que absorben la humedad y también actúan como desecantes cutáneos. La absorción de la humedad cutánea disminuye la fricción y también inhibe el crecimiento de ciertas bacterias y hongos.

Los polvos secantes no deben ser administrados en superficies húmedas debido a la formación de masas duras y costras adherentes. Los polvos con almidón y otros carbohidratos pueden tornarse pastosos por la absorción de líquidos con base acuosa y también pueden fermentar. En consecuencia, estos polvos suelen contener un antiséptico.

La absorción de los ácidos grasos y los constituyentes de la transpiración junto con la desecación cutánea contribuyen a la acción desodorante de esos polvos. En general se sostiene que la capacidad de absorción es importante para la acción protectora. Sus ventajas son versatilidad para hacer las composiciones y la estabilidad química relativamente buenas. Las principales desventajas de los polvos como forma farmacéutica son que insume tiempo prepararlos y que no se prestan bien para dispersar muchos principios activos.

Existen muchos tipos de preparados para los pies. Algunos se usan para proporcionar alivio a los pies cansados o doloridos, otros para suavizar la piel cornificada o combatir la sudoración del pie, existen los que se utilizan para aliviar las irritaciones, erupciones e infecciones y para proporcionar un efecto antifúngico. El uso de bactericidas y fungicidas está ciertamente justificado en los productos para pies que presentan situaciones muy favorables al desarrollo de microorganismos.

Lehman afirma que los polvos para pies son recomendables en lugares como el ejército, en Internados; ya que mantienen los pies secos y contienen un agente fungistático o fungico; el medicamento se le presenta una oportunidad mejor para una aplicación más continuada al disolverlo la sudoración. En los zapatos, ayudan a prevenir la reinfección.

Se ha observado que compuestos orgánicos de la sudoración que se acumulan en los zapatos proporcionan, particularmente en las condiciones de calor, y humedad, un sustrato adecuado para el crecimiento de diversos tipos de microorganismos. El cuero es extraordinariamente efectivo en la absorción y transmisión de vapor de agua. Por otro lado, los materiales artificiales son relativamente impermeables al vapor del agua y, por tanto al sudor y, por ello, pueden tener una influencia sobre la salud del pie. Ya que también en el calcetín y las medias aunque se cambien y se laven con frecuencia, no obstante, las bacterias que permanecen en los zapatos y los calcetines limpios se vuelven a infectar. Tal infección se puede promover además de una escasa ventilación ocasionada, por ejemplo suelas y partes superiores de los zapatos de goma, resinas sintéticas o por el nailon de la media. Los productos formados por la descomposición bacteriana originan mal olores que, especialmente se acentúan cuando el cuidado del pie es deficiente.

Es una verdad indiscutible que a los pies, aunque necesitan mas cuidado y atención, en la practica, se les atiende poco. Un buen cuidado de los pies comprende la selección de un buen tratamiento antimicótico así como lo mencionado anteriormente como el calzado, calcetines.(Ref.17, 23)

Se han revisado algunas formulaciones:

Un polvo simple se puede formular de la siguiente forma:

FORMULACIÓN 1	
Timól	1.0
Acido bórico	10.0
Zinc, óxido	20.0
Talco	69.0

Tabla 11. Ejemplo: Formulación de un talco.

Otro polvo funguicida sencillo es el propuesto de la siguiente manera.

FORMULACIÓN 2	
Undecilenoato de zinc	10.00
Ácido undecilénico	2.08
Aceite de pino	0.47
Almidón	50.00
Caolín ligero	37.45

Tabla 12. Ejemplo: Formulación de un talco.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Laboratorio de
**Tecnología
Farmacéutica**



FABRICACIÓN DE TALCO ANTIMICÓTICO

PLANO DE MANUFACTURA

PLANO No. **TFII-POTA0101** Pag. **1 de 3**

ESCRITA POR:
**Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.**

REVISADA POR:
**Q.F.B. Liliana
Aguilar Contreras**

APROBADA POR:
**Ing. Joaquín
Pérez Ruelas**

EN VIGOR:
Diciembre 2002

SUBSTITUYE A:
Nuevo

1. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 1500 g.

2. DESCRIPCIÓN: Polvo fino, libre de grumos, color blanco mate y olor muy tenue a orégano.

3. FORMULACIÓN

INGREDIENTES	Cant. Para 1000 g.	Cant. Para 1500 g.
-Aceite de orégano	20.00 mL	30.00 mL
-Talco	872.50 g	1308.82 g
-Óxido de Zn	30.00 g	45.00 g
-Estearato de Zn	22.00 g	33.00 g
-Carbonato de magnesio	22.00 g	33.00 g
-Caolín	22.00 g	33.00 g
-Ácido benzoico	5.50 g	8.25 g
-Dióxido de silicio (Aerosil)	4.90 g	7.43 g
-Butilhidroxi tolueno (BHT)	1.00 g	1.50 g

4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 50 mL.
- 1 Vaso de precipitados de 600 mL.
- 2 Probetas de vidrio de 10 mL.
- 1 Espátula de acero inoxidable.
- 1 Cucharón de plástico.
- 1 Charola de plástico de 28X40X9cm.
- 1 Cronómetro.
- 1 Juego de tamices de acero inoxidable de 40X40cm.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



FABRICACIÓN DE TALCO ANTIMICÓTICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No **TFII-POTA0101** Pág. 2 de 3

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:
Q.F.B. Liliانا
Aguilar Contreras

APROBADA POR:
Ing. Joaquín
Pérez Puelas

EN VIGOR:
Diciembre 2002

SUBSTITUYE A:
Nuevo

4.2 EQUIPO

- 1 Balanza analítica.
- 1 Balanza granataria.
- 1 Mezclador marca (Erweka AR400 de doble listón).
- 1 Flujómetro Erweka.

5. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del talco antimicótico debe portar bata 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 componentes 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) Trasladar las materias al cubículo de manufactura asignado.
- f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- g) Realizar los registros correspondientes en las bitácoras y hojas de limpieza.
- h) Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de almacenamiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Laboratorio de
**Tecnología
Farmacéutica**



FABRICACIÓN DE TALCO ANTIMICÓBICO

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFII-POTA101** Pág. **3 de 3**

ESCRITA POR:
Pérez Nieto Y.
Velázquez Saldaña G.

REVISADA POR:
O.F.B. Liliانا
Aguilar Cooteras

APROBADA POR:
Ing. Joaquín
Pérez Ruías

EN VIGOR:
Diciembre 2002

SUBSTITUYE A:
Nuevo

6.2 MANUFACTURA

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

PROCESO

- Tamizar el estearato de zinc y el ácido benzoico a través de malla N.80 y colocarlos en el mezclador (Eweka-doble listón), mezclar 10 minutos, a velocidad moderada.
- En un vaso de precipitados de 50 mL verter el aceite de orégano y el BHT y agitar vigorosamente con varilla de vidrio hasta incorporar.
- Colocar el carbonato de magnesio y el caolín en una bolsa de polietileno y mezclar durante 5 minutos. Posteriormente colocar estos polvos en una charola de plástico y granular con la solución obtenida en el paso anterior, hasta llegar al punto óptimo de granulación. A continuación tamizar éste a través de malla N.80 e incorporarlo a la mezcladora. Mezclar por 10 minutos a la misma velocidad.
- Finalmente tamizar el resto de los sólidos a incorporar a través de malla N.80, colocarlos en la mezcladora y mezclar por 10 minutos más.

7.DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS

-DESCRIPCIÓN: Polvo de color blanco mate, sin grumos y olor muy tenue a orégano.

-Densidad aparente (0.28-0.35 g/mL): _____

-Densidad compactada (0.55-0.68 g/mL): _____

-Tamaño de partícula (Malla (60-80)): _____

-Velocidad de flujo (5.0-6.25 g/seg): _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7. PRUEBAS MICROBIOLOGICAS

CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS

Los hongos son organismos muy abundantes y ubicuos en la naturaleza. Tienen una gran diversidad de formas y tamaños y pueden vivir en los sustratos y condiciones ambientales más variadas; aprovechan elementos nutritivos muy simples y forman parte de la vida del hombre y de otros organismos. Son organismos heterotrofos y se alimentan por absorción, están formados por células eucarióticas y pueden ser uni o multinucleados; el conjunto de las hifas, el cual forma el micelio, puede ser homo o heterotalico, dicariótico. La pared celular esta constituida por polisacaridos del tipo de la quitina. El principal componente lipídico de la pared celular es el ergosterol. Los hongos sintetizan lisina por la vía del ácido L-aminolipídico.

Son aeróbicos y la reproducción la efectúan ya sea por un mecanismo sexual (Teleomorfismo), o por uno asexual (Anamorfismo). Los hongos unicelulares están representados por las levaduras, y los multicelulares por los hongos filamentosos.

La capacidad de estos microorganismos para invadir y parasitar los tejidos cornificados, se asocia en forma estrecha con la queratina y depende de la utilización de esta. La queratina es una escleroproteína muy insoluble y su uso como sustrato es raro en la naturaleza. Forma la capa protectora externa de reptiles, aves y mamíferos en estructuras como son el extracto corneo, garras, picos, uñas y plumas.

Desde hace mucho, se reconoce que los dermatofitos se relacionan estrechamente unos con otros, sin embargo los viajes a través del mundo han aumentado la exposición del huésped a especies de antaño estaban limitadas geográficamente. Muchas infecciones producidas por microorganismos exóticos o infecciones raras producidas por queratófilos del suelo presentan problemas serios en el diagnostico e identificación.

Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton

Los dermatofitos son colonias de hongos dermatofíticos en los tejidos queratinizados como: uñas, pelo y estrato corneo de la piel. La enfermedad, cuando se presenta, a causa de la formación de colonias, es consecuencia de la reacción del huésped a los productos metabólicos del hongo. La intensidad de la enfermedad depende de la cepa o de las especies del dermatofito y de la sensibilidad del huésped al hongo en particular, ya que la Dermatomicosis incluye cualquier infección fungica de la piel.

La dermatofitosis incluye varias entidades clínicas según el sitio anatómico y el agente etiológico que se trata. Al comienzo la patología en el huésped es una manifestación alérgica e inflamatorias. La gravedad de estas lesiones está en relación con el estado inmune del huésped, así como la cepa y las especies del microorganismo que es causante de la infección.

Las formas vesiculosas aguda y subaguda, varían en la severidad entre una y otra, pero en las dos se forman vesículas que están llenas de un liquido seroso transparentes; la vesícula se rompe y dejan zonas descamativas, o costras meliséricas, o áreas de despellejamiento, ya que la capa superficial de la piel rota con la vesícula, se extiende a los lados de la lesión original, las lesiones pueden ser húmedas y de mal olor, y si se profundizan llegan a secretar material seroso, que se acompaña de dolor y prurito intenso.

Las cepas esporuladas, o las que no producen pigmento rojo, pueden confundirse con *T. Tonsurans* o con *T. Mentagrophytes*. Para diferenciar a *T. Tonsurans* debe hacerse resiembra en medio de harina de maíz y observar el pigmento rojo característico que desarrolla en un periodo de seis a diez días.

Trichophyton tonsurans.

Morfología macroscópica. Inicialmente y con mayor frecuencia se desarrolla una colonia plana, poco pulverulenta, de color amarillo en la superficie y con color rojo caoba, en el reverso. Posteriormente se vuelve plegada, de superficie con aspecto de ante, de color crema grisáceo o marrón ocre rojizo oscuro que difunde al medio. Algunas cepas son menos pulverulentas y presentan una colonia de color blanco, amarillo pálido o intenso.

Morfología microscópica. Se observan microconidios, generalmente abundantes y de tamaño variable, en forma de mazo, de lágrima o forma irregular, con paredes gruesas, que nacen de hifas ramificadas o terminales y que se disponen en ángulo recto con respecto a esta. Tienen tendencias a aumentar de tamaño, dando lugar a estructuras en forma de cava o de balón. Los macroconidios son menos frecuentes, están menos diferenciados que los *T. Mentagrophytes*. Los arthroconidios son frecuentes, pueden encontrarse hifas en espiral, clamidoconidios e hifas en raqueta.

Trichophyton mentagrophytes.

Morfología macroscópica. La variedad granulosa desarrolla colonias de crecimiento rápido en un plazo de ocho a diez días, planas de color crema o amarillento, de aspecto pulverulento y con anillos concéntricos. Se observa un color marrón claro en el reverso, aunque algunas cepas presentan un color rojo y oscuro.

Morfología microscópica. Se observan hifas septadas, con formaciones en espiral, pequeños microconidios esféricos de 2 a 3 micras de diámetro, agrupados, que semejan a racimos de uvas. Los macroconidios tienen forma de lápiz, de tres a siete septos.

Trichophyton rubrum

Morfología macroscópica. Se desarrolla una colonia de crecimiento relativamente lento, blanca, vellosa o algodonosa, circunscrita, redonda, prominente. La mayoría de las cepas son de consistencia dura; Algunas cepas desarrollan un pigmento rojo vino en el reverso que difunde al medio.

Morfología microscópica. La colonia presenta largos cordones de hifas con pequeños microconidios laterales en forma de lágrima o pera, frecuentemente escasos, unidos en ángulo recto y alternos a la hifa. En general, los macroconidios son raros o no se encuentran, en las cepas muy esporuladas, los macroconidios son abundantes, angostos, largos en forma de lápiz, y frecuentemente se desarrollan en el extremo de la hifa y en grupos. (Ref.12,13,19)

Micosis más frecuentes ocasionadas por dermatofitos:



Figura N.5. Tifa de uñas causada por *Trichophyton mentagrophytes*



Figura N.6. Píe de atleta causado por *Trichophyton rubrum*.

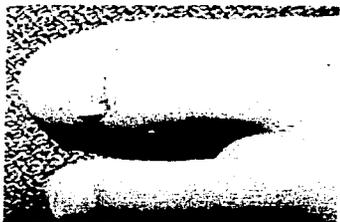


Figura N.7. Tifa de uñas causada por *Trichophyton rubrum*.



Figura N.8. Píe de atleta causado por *Trichophyton mentagrophytes*.

Trichophyton mentagrophytes y *trichophyton rubrum* son causantes de tifa de uñas y pie de atleta. En lugares muy concurridos y húmedos como pueden ser los balnearios y baños públicos es muy facil encontrar a estos dermatofitos, por lo cuál se debe de contar con los cuidados y medidas de higiene necesarias para no contagiarse con estos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura N.9. Tifia de lengua por *Trichophyton rubrum*.

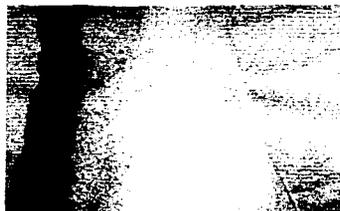


Figura N.10. Tifia del cuerpo por *Trichophyton mentagrophytes*.



Figura N.11. Tifia de barbas por *Trichophyton rubrum*.



Figura N.12. Tifia de cabeza por *Trichophyton mentagrophytes*.



Figura N.13. Tifia axilar por *Trichophyton rubrum*.



Figura N.14. Tifia del cuerpo por *Trichophyton rubrum*.



Figura N. 15. Dermatitis glútea en lactantes causada por *Trichophyton rubrum*.

Trichophyton mentagrophytes es el causante del 60% de las tiñas en preescolares y escolares, ocasiona tiña del cuerpo y tiña de ingie.

Trichophyton rubrum ocasiona tiña del cuerpo que predomina en adultos, puede ocasionar dermatosis glútea en lactantes, tiña de ingie, nalgas y rara vez escroto y pene, puede ocasionar tiña de barba.

Trichophyton tonsurans puede afectar cualquier tipo de piel, pero predomina en cabeza, ocasiona tiña del cuerpo y predomina en niños.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS EXPERIMENTALES

MICROORGANISMOS DE PRUEBA:

<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Causante del 60% de las tiñas en preescolares y escolares. Ocasiona tiña del cuerpo, tiñas de ingle y pie de atleta.
<i>Trichophyton rubrum</i>	Causante de tiña del cuerpo, predomina en adultos, puede ocasionar dermatosis glútea dermatofítica en lactantes, tiña de ingle que puede extenderse a abdomen y nalgas y rara vez a escroto y pene. Causante de pie de atleta, tiña de las manos, tiña de uñas, puede ocasionar tiña de barba.
<i>Trichophyton tonsurans</i>	Puede afectar cualquier tipo de piel, pero predomina en la cabeza, ocasiona tiña del cuerpo, predomina en niños.

Tabla 13 Cepas utilizadas en las pruebas microbiológicas (Ref. 21, 24).

MEDIO DE CULTIVO:.

Agar papa-zanahoria.

COMPOSICIÓN:

Papa cortada en rebanadas delgadas
Zanahorias cortadas en rebanadas.

PREPARACIÓN:

Se maceraran en un litro de agua corriente a 60°C, durante una hora y media, después hervir durante 5 minutos. Filtrar a través de gasa y completar el volumen a 1000 mL con agua destilada, añadir 20 g. de agar y esterilizar en autoclave.

Este medio es óptimo para evitar pleomorfismo de *Epidermophyton. Flocosum, Trichophyton rubrum, T.Mentagrophytes*.

PREPARACIÓN DEL MEDIO:

Preparar de la siguiente manera. Para 1000 mL

- *Lavar una papa con agua corriente y cortar en rebanadas delgadas.
- *Pesar 24.0 g.
- *Lavar una zanahoria y cortar en rebanadas.
- *Pesar 24.0 g.

Se pone la cantidad ya pesada de papa y zanahoria a macerar en un litro de agua corriente a 60°C, durante una hora y media, después hervir durante 5 minutos. A continuación filtrar a través de gasa y completar el volumen a 1000 mL con agua destilada, añadir 20 g de agar y esterilizar en autoclave.

PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN SALINA ISOTÓNICA

Con una concentración de 0.85%.

Pesar 0.85 g de cloruro de sodio y disolverlo en un matraz Erlenmeyer y llevarlo a un volumen de 100 mL.

MEDIOS DE CULTIVO CON SU RESPECTIVA CEPA

Se utilizaron tres cepas de hongos que son:

T. rubrum, *T. Mentagrophytes*, *T. Tonsurans*.

PASO 1. Agregar 4 mL de solución salina al tubo que contiene a la cepa y con ayuda de una varilla de vidrio separar el cultivo del gel.

PASO 2. Adicionar la disolución anterior a un tubo y llevarlo a un volumen de 10 mL con solución salina isotónica.

PASO 3. Depositar 1 mL de la suspensión de microorganismos a 2 cajas petri con medio solidificado y repetirlo con cada una de las cepas. (3 para el control positivo y 3 para el control negativo;) y esparcir el cultivo por toda la caja con ayuda de una varilla de vidrio en forma de L.

NOTA: Todo el material a utilizar debe ser esterilizado previamente.

PASO 4. A continuación preparar una membrana estéril con la cual se van a filtrar las sustancias y aceites de prueba.

PASO 5. En los medios preparados en los pasos anteriores colocar discos de papel filtro estériles, impregnados con las siguientes sustancias.

1. - Aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens*.
2. - Aceite de orégano español.
3. - Timol.
4. - Mezcla Carvacrol/Timol (1:1)

Ejemplo:

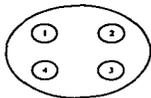


Fig.N. 16. Prueba de efectividad antimicótica del aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens*.

PASO 6. Incubar a temperatura de 28°C por 15 días.

Una vez realizadas las pruebas y comprobar la efectividad de nuestro extracto de orégano de la especie *lippia graveolens*, procedemos a probar la efectividad de nuestras formulaciones farmacéuticas realizadas con dicho extracto.

PASO 1 Preparamos el medio de cultivo de la misma manera como ya se ha indicado (se preparan 6 cajas con medio).

PASO 2 Depositar 1 mL de la suspensión de microorganismos a 2 cajas petri con medio solidificado y repetir la operación con cada una de las cepas (3 para el control positivo y 3 para el control negativo) y esparcir el cultivo por toda la caja con ayuda de una varilla de vidrio en forma de L.

PASO 3 En 3 de los medios preparados en el pasos anteriores colocar discos de papel filtro estériles, impregnados con las siguientes formulaciones, los otros tres servirán de control negativo.

- 1.-Crema antimicótica
- 2.-Gel antimicótico
- 3.-Shampoo antimicótico
- 4.-Talco antimicótico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ejemplo:

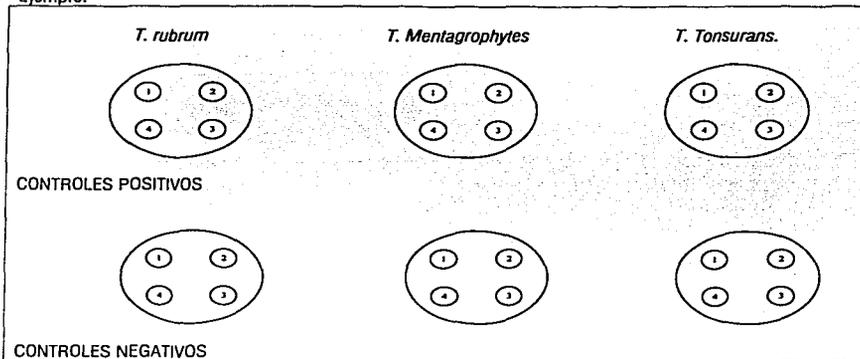


Figura N. 17. Prueba de efectividad antimicótica de las formulaciones farmacéuticas.

PASO 4 Incubar a 28°C durante 15 días.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS DE PRUEBA

Trichophyton rubrum

Morfología macroscópica. Se desarrolla una colonia de crecimiento relativamente lento, blanca, vellosa o algodonosa, circunscrita, redonda, prominente. La mayoría de las cepas son de consistencia dura; Algunas cepas desarrollan un pigmento rojo vino en el reverso que difunde al medio.

Morfología microscópica. La colonia presenta largos cordones de hifas con pequeños microconidios laterales en forma de lagrima o pera, frecuentemente escasos, unidos en ángulo recto y alternos a la hifa. En general, los macroconidios son raros o no se encuentran, en las cepas muy esporuladas, los macroconidios son abundantes, angostos, largos en forma de lápiz, y frecuentemente se desarrollan en el extremo de la hifa y en grupos.



Fig. N. 18. Pigmento rojo vinoso característico de *Trichophyton rubrum*.

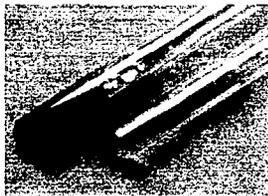


Fig. N. 19 Prueba de ureasa para *Microsporum Trichophyton rubrum* de *Trichophyton mentagrophytes*.



Fig. N. 20 Morfología microscópica de *Trichophyton rubrum*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Trichophyton mentagrophytes.

Morfología macroscópica. La variedad granulosa desarrolla colonias de crecimiento rápido en un plazo de ocho a diez días, planas de color crema o amarillento, de aspecto pulverulento y con anillos concéntricos. Se observa un color marrón claro en el reverso, aunque algunas cepas presentan un color rojo y oscuro.

Morfología microscópica. Se observan hifas septadas, con formaciones en espiral, pequeños microconidios esféricos de 2 a 3 micras de diámetro, agrupados, que semejan a racimos de uvas. Los macroconidios tienen forma de lápiz, de tres a siete septos.



FIG. N. 21. Colonias de *Trichophyton mentagrophytes*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Trichophyton tonsurans.

Morfología macroscópica. Inicialmente y con mayor frecuencia se desarrolla una colonia plana, poco pulverulenta, de color amarillo en la superficie y con color rojo caoba en el reverso. Posteriormente se vuelve plegada, de superficie con aspecto de ante, de color crema grisáceo o marrón ocre rojizo oscuro que difunde al medio. Algunas cepas son menos pulverulentas y presentan una colonia de color blanco, amarillo pálido o intenso.

Morfología microscópica. Se observan microconidios, generalmente abundantes y de tamaño variable, en forma de mazo, de lagrima o forma irregular, con paredes gruesas, que nacen de hifas ramificadas o terminales y que se disponen en ángulo recto con respecto a esta. Tienen tendencias a aumentar de tamaño, dando lugar a estructuras en forma de cava o de balón. Los macroconidios son menos frecuentes, están menos diferenciados que los *T. Mentagrophytes*. Los artroconidios son frecuentes, pueden encontrarse hifas en espiral, clamidoconidios e hifas en raqueta.

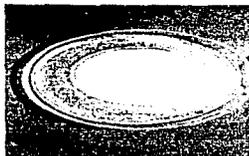


Fig.N.22. *Morfología macroscópica de Trichophyton tonsurans.*

NOTA: No se incluyeron las fotografías de los halos de inhibición obtenidos en las pruebas de actividad antimicrobica debido a que estos no se pueden apreciar bien.

2. PRUEBAS DE ECONOMIZACIÓN Y ESTABILIDAD

PRUEBAS DE DEGRADACIÓN Y ESTABILIDAD

En todo el mundo se acepta ahora el uso de estudios cinéticos y predictivos para establecer fechas confiables de expiración de los productos farmacéuticos, así el propósito principal es diseñar e implementar sistemas y procedimientos para que cada dosis o envase de un producto farmacéutico tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables), para asegurar tanto la seguridad como la eficacia de la fórmula.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase/cierre específico, para mantener dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. La seguridad de que el producto envasado será estable para su vida futura, debe provenir de una serie de datos válidos sobre el principio activo en su envase comercial. Estos datos de estabilidad implican parámetros seleccionados que tomados en conjunto, forman el perfil de estabilidad.

La estabilidad de un medicamento también se puede definir como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia y sus características físicas no han cambiado en forma apreciable. Aunque hay excepciones, en general el 90% de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. La fecha de expiración se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo las condiciones recomendadas.

Una fecha de expiración, que se expresa tradicionalmente en términos de mes y año, indica el último día del mes. La fecha de expiración debe aparecer en el envase inmediato y el envase exterior. Un segundo objetivo del aseguramiento de calidad es la inocuidad clínica del medicamento, que se relaciona estrechamente con la estabilidad farmacéutica. Sin embargo la seguridad del fármaco o seguridad clínica (es decir, que no se produzca un daño) no puede estudiarse por sí sola, ya que es un concepto negativo que no puede probarse y debe expresarse solo en términos de no ocurrencia de algún hecho nocivo.

Un hecho nocivo relacionado con el tiempo es una disminución en la actividad terapéutica de la formulación por debajo de algún límite especificado. Otro tipo de evento nocivo es la aparición de una sustancia tóxica, formada como producto de degradación durante el almacenamiento de la formulación. Así, el uso de los estudios de estabilidad con la aplicación resultante de la fecha de expiración a los productos farmacéuticos es un intento de predecir el tiempo aproximado en el cual la probabilidad de aparición de un hecho nocivo puede alcanzar un nivel intolerable.

Los compendios contienen información extensa sobre estabilidad y fecha de expiración. Se incluye una explicación de las consideraciones de estabilidad en las prácticas de despacho y las responsabilidades del fabricante de productos farmacéuticos y el farmacéutico vendedor. En la actualidad se exige que el prospecto del producto de los artículos oficiales brinden las condiciones recomendadas de almacenamiento y una fecha de expiración asignada a la fórmula y el envase específicos. Las condiciones oficiales de almacenamiento se definen como sigue: "Frío" es cualquier temperatura que no exceda 8° y "heladera" es un lugar frío donde la temperatura se mantiene termostáticamente entre 2° y 8°. Un "congelador" es un lugar frío mantenido entre -20° y 10° "Fresco" se define como cualquier temperatura entre 8° y 15° y "Temperatura

ambiente" es la temperatura que prevalece en un área de trabajo. "Temperatura ambiente controlada" es la temperatura mantenida termostáticamente entre 15° y 30°. "Cálido" es cualquier temperatura entre 30° y 40° mientras que el "calor excesivo" es cualquier calor por encima de 40°. Si el congelamiento sometiera a un producto a la pérdida de potencia o una alteración destructiva de la forma farmacéutica, el prospecto del envase debe tener instrucciones apropiadas para proteger al producto del congelamiento. Los envases a granel están eximidos de los requerimientos de almacenamiento si los productos se proponen para fabricación o reenvasado. Cuando en una monografía no se dan instrucciones específicas de almacenamiento, se entiende que las condiciones de almacenamiento del producto deben incluir la protección de la humedad, el congelamiento y el calor excesivo.

Durante el almacenamiento de un producto farmacéutico, la degradación se produce a una velocidad determinada por la concentración del material y la constante específica de velocidad para el proceso de degradación. Como las constantes de velocidad dependen de la temperatura, el grado de degradación durante un período de almacenamiento varía a medida que cambia la temperatura.

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico: la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre los principios y excipientes, el proceso de fabricación, la forma de dosificación, el sistema de envase-revestimiento-cierre y las condiciones ambientales halladas durante el transporte, almacenamiento, manipulación y tiempo transcurrido entre la fabricación y el uso.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones principales. Primero, un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante. Cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color o turbidez, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda confianza en el producto. Segundo, como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota puede conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Tercero, el principio activo debe estar disponible para el paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación.

La Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 para estabilidad de medicamentos, menciona que los estudios de estabilidad acelerada para el registro de un medicamento se deben llevar de la siguiente manera:

MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS NUEVOS:

Análisis a los 30, 60, 90 y 180 días a 40°C +/- 2°C con 75% de humedad relativa.

Análisis a los 30, 60, 90 y 180 días a 30°C +/- 2°C a humedad ambiente.

MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS:

Análisis a los 30, 60 y 90 días a 40°C +/- 2°C con 75% de humedad relativa.

Análisis a los 30, 60 y 90 días a 30°C +/- 2°C a humedad ambiente.

NOTA: En las pruebas de estabilidad de nuestras formulaciones farmacéuticas antimicóticas se optó por las pruebas de ciclado debido a que no tener el equipo necesario para controlar la humedad.

PRUEBAS DE DEGRADACIÓN Y ESTABILIDAD EXPERIMENTALES

Para saber la estabilidad de nuestras formulaciones, así como de su principio activo (aceite de orégano), se realizaron pruebas de degradación acelerada, sometiendo las formulaciones a pHs extremos y a diferentes temperaturas, incluyendo la exposición al rayo del sol. Posteriormente se monitoreó el extracto de orégano por cromatografía en capa fina para comprobar si este no se había degradado.

Las pruebas a las cuales se sometieron las formulaciones fueron las siguientes:

- 15 días bajo condiciones ácidas, utilizando HCl concentrado.*
- 15 días bajo condiciones básicas pH=9, utilizando NaOH concentrado.*
- 15 días expuestos a la luz y el calor del rayo del sol, por lo menos 6h por día.
- 15 días a temperatura ambiente.
- 30 días a una temperatura de 40°C.

*Para las pruebas ácidas y pruebas básicas, se suspendió una gota de el reactivo correspondiente sobre cada uno de las presentaciones (pomadera de 60 g para el gel y la crema, talquera de 70 g para el talco y frasco de 80 mL para el shampoo) a las cuales se les realizó dicha prueba de estabilidad. (Ref.9)

Se realizó un seguimiento del principio activo por cromatografía en capa fina utilizando Acetato de etilo/Hexano 2:98 como eluyente, y estándares de timol y mezcla de carvacrol/timol como referencias, de esta manera se hicieron monitoreos de los principales componentes del aceite de orégano, esta técnica se realizó cada 5 días en cada una de las formulaciones a las cuales se les realizaron pruebas de estabilidad acelerada.

	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (DÍAS)	CONDICIONES ÁCIDAS		CONDICIONES BÁSICAS		EXPOSICIÓN A LA LUZ Y AL RAYO DEL SOL		TEMPERATURA AMBIENTE		TEMPERATURA 40°C	
		CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS	CAMBIOS FÍSICOS	CAMBIOS QUÍMICOS	CAMBIOS FÍSICOS	CAMB QUÍM.
C R E M A	10	*1	NO	*2	NO	NO	NO	NO	NO	*3	NO
	20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	*4	NO
	30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
G E L	10	*5	NO	*6	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
S H A M P O O	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
T A L C O	10	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	30	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

TABLA. 14. CONTROL DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE CICLADO

NOTA:

Se le realizaron pruebas de estabilidad a lotes de 500 g, 1000 g y 1500 g; de cada una de las formulaciones farmacéuticas elaboradas (Crema, Gel, Shampoo y Talco). Los cambios químicos fueron evaluados por C.C.F. (Cromatografía en capa fina).

*1 A los 10 días, bajo condiciones ácidas; la crema presentó cambios en su coloración, ya que esta disminuyó ligeramente, sin embargo en los posteriores 20 días el color permaneció constante, esto se debe a que algunos colorantes tienden a oxidarse frente a los cambios bruscos de pH.

*2 A los 10 días, bajo condiciones básicas; la crema presentó cambios en su coloración, ya que esta disminuyó ligeramente, sin embargo en los posteriores 20 días el color permaneció constante, esto se debe a que algunos colorantes tienden a oxidarse frente a los cambios bruscos de pH.

*3 A los 10 días de prueba a 40°C disminuyó la viscosidad de la crema, este cambio es normal debido a la formulación de esta, ya que la mayoría de los excipientes son menos sólidos a esta temperatura.

*4 A los 20 días de prueba a 40°C disminuyó ligeramente la coloración de la crema, esto se debe a que la mayoría de los colorantes tienden a degradarse con el paso del tiempo, cuyo proceso se acelera con el aumento de la temperatura.

*5 A los 10 días de prueba bajo condiciones ácidas, el gel disminuyó un poco en su viscosidad esto es un cambio normal tomando en cuenta que la consistencia de un gel depende del pH.

*6 A los 10 días de prueba bajo condiciones básicas, el gel disminuyó un poco en su viscosidad esto es un cambio normal tomando en cuenta que la consistencia de un gel depende del pH.

9. RESULTADOS

RESULTADOS EN LA OBTENCIÓN DEL ACEITE:

Se realizaron varias destilaciones en las cuales se obtuvieron rendimientos promedio del 2%, se pudo notar cuando se trabaja con lotes grandes mayor es el rendimiento, esto se debe a que cuando se destilan lotes pequeños una gran parte del extracto se queda adherido al refrigerante o al colector, por lo cual se recomienda trabajar con lotes grandes.

En la destilación fue muy importante utilizar agua destilada para la generación de vapor, ya que se pudo notar que es muy fácil que los metales presentes en el agua y en la olla aceleren el proceso de oxidación de nuestro aceite, es importante también el secar bien el aceite obtenido con sulfato de sodio anhidro, ya que el agua lo oxida rápidamente.

Se debe controlar la velocidad de destilación, ya que una destilación acelerada se puede deber al aumento brusco de temperatura ocasionando que los principios se descompongan o se quemen, obteniendo un aceite de aroma desagradable, se debe cubrir el colector con hielo para que de esta manera no se evapore nuestro aceite y disminuya el rendimiento de nuestro producto.

Las pruebas de índice de refracción son muy importantes para todo tipo de aceite, ya que mediante estas podemos saber la calidad y pureza de nuestro aceite.

Una vez obtenido nuestro extracto se debe depositar en un contenedor bien cerrado y de color ámbar, en refrigeración y alejado de la luz.

REGISTRO DEL LOTE	CANTIDAD (ml) DE ACEITE OBTENIDO	% DE RENDIMIENTO	INDICE DE REFRACCION
TFIII181002PNYVSG	1.8	1.5	---
TFIII221002PNYVSG	1.9	1.58	---
TFIII231002PNYVSG	2.4	2.0	---
TFIII241002PNYVSG	4.5	1.87	---
TFIII251002PNYVSG	4.5	1.87	1.5039
TFIII281002PNYVSG	4.7	1.95	1.5050
TFIII291002PNYVSG	7.0	1.94	1.4995
TFIII301002PNYVSG	7.2	2.0	1.4995
TFIII311002PNYVSG	7.5	2.1	---
TFIII041102PNYVSG	9.8	1.96	---
TFIII051102PNYVSG	10	2.0	1.4995
TFIII061102PNYVSG	10.2	2.04	---
TFIII071102PNYVSG	10.3	2.06	1.4995
TFIII081102PNYVSG	10	2.0	---
TFIII111102PNYVSG	10.5	2.1	1.5039
TFIII121102PNYVSG	10.4	2.8	1.5038
TFIII131102PNYVSG	10.7	2.14	1.4995
TFIII141102PNYVSG	10.8	2.16	1.4995

TFIII151102PNYVSG	10	2.0	---
TFIII181102PNYVSG	10.3	2.06	---
TFIII191102PNYVSG	10.4	2.08	---
TFIII251102PNYVSG	10.7	2.14	---
TFIII261102PNYVSG	10.8	2.16	1.4995
TFIII271102PNYVSG	10.4	2.08	---
TFIII281102PNYVSG	10.4	2.08	1.4995
TFIII291102PNYVSG	10.4	2.08	---
TFIII021202PNYVSG	10.3	2.06	1.4995
TFIII031202PNYVSG	10.2	2.04	---
TFIII041202PNYVSG	10.2	2.04	---
TFIII051202PNYVSG	10.2	2.04	---
TFIII061202PNYVSG	10.3	2.06	1.4995

Tabla No. 15. Resultados obtenidos en las destilaciones realizadas para la obtención del aceite de orégano.

RESULTADOS EN LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES:

Se obtuvieron tres lotes de cada una de las formulaciones farmacéuticas, en dichos lotes se observó una calidad muy similar con respecto uno de otro; sin embargo sí se observaron cambios en el rendimiento, ya que en los lotes más pequeños (500g) se obtuvo un menor rendimiento, los rendimientos fueron los siguientes:

FORMULACIÓN Y LOTE	RENDIMIENTO
CREMA 500g	84%
CREMA 1000g	92%
CREMA 1500g	99%
GEL 500g	88%
GEL 1000g	96%
GEL 1500g	100%
SHAMPOO 500g	88%
SHAMPOO 1000g	92%
SHAMPOO1500g	98%
TALCO 500g	75%
TALCO 1000g	86%
TALCO 1500g	90%

Tabla No. 16. Rendimientos experimentales obtenidos en la fabricación de los lotes

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Se pudo observar en el transcurso de la fabricación que a medida que disminuye el tamaño de los lotes, el rendimiento es menor, también se pudo observar que gran parte de la materia prima se pierde en el material que se está utilizando tanto para la fabricación como para el embazado, por lo cuál en un lote menor la pérdida es mayor.

En lo que a calidad respecta, se obtuvieron lotes de la calidad esperada, la crema antimicótica es de consistencia suave, no muy sólida, de color verde tenue que le da la característica de ser de orégano, el olor es muy agradable, ya que la formulación le da un aroma a orégano limonado que no es muy fuerte, al untar la crema en la piel se puede notar que no es grasosa y que se absorbe rápidamente, esta característica es muy importante, ya que permite que el principio activo penetre rápidamente en la piel y le proporcione un efecto terapéutico. El gel obtenido es de consistencia más viscosa que la crema y de un color blanco y de aroma a orégano un poco más oloroso que la crema, al contacto con la piel se puede sentir una sensación de frescura, ya que su base no es grasa, está elaborado de una gran cantidad de agua y se absorbe muy rápido en la piel, mejor aún que la crema. El shampoo es de un color blanco nacarado, de olor a orégano, su consistencia es semiviscosa de manera que puede salir muy fácilmente del embase sin derramarse, ya que no es líquido, después de su uso se puede notar que el olor desaparece dejando el cabello suave. El talco cremoso que fue una excelente formulación, ya que se pudo enmascarar casi por completo el aroma característico del orégano, de manera que al usarlo el aroma desaparece completamente; proporcionando a la piel permanezca seca, es de color blanco y muy suave al tacto, ya que el tamaño de partícula de toda la formulación es muy pequeño.

RESULTADOS EN LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD:

En cuanto a las pruebas de degradación bajo condiciones ácidas realizadas a la crema se pudo observar una variación en el color, ya que este presentó una disminución en el día nueve, y en el día diez cuando estas fueron tratadas bajo condiciones básicas, este cambio es normal, ya que algunos colorantes son degradados bajo condiciones bruscas de pH, de hecho se le realizó un seguimiento comparativo por cromatografía en capa fina y se pudo observar que los principios activos no fueron degradados, sólo disminuyó la tonalidad del colorante. En las pruebas de estabilidad a 40°C sólo se observó una ligera disminución en la consistencia de la crema, la cuál regresó a la normalidad cuando fue sacada de la estufa al término de las pruebas de estabilidad. En cuanto a la coloración disminuyó ligeramente en el día doce, los cambios registrados en este periodo de tiempo, se puede decir que se esperaban, ya que al aumentar la temperatura aumenta la degradación de algunos compuestos. A las pruebas que se realizaron poniendo la crema directamente bajo el rayo del sol y a las que se realizaron poniendolas a temperatura ambiente no sufrieron cambios. En todos los casos antes mencionados se realizó cromatografía comparativa en capa fina y se observó que no hubo degradación de los principios activos, en este caso limol y carvacrol.

En las pruebas de degradación realizadas al gel se observó que tanto a pH ácido como a pH básico la consistencia de estos disminuye un poco desde que se le realizaron estos cambios, sin embargo las cromatografías comparativas de mostraron que los principios activos permanecen sin degradarse; para esto es importante notar que los geles son estables a cierto pH y que este los afecta en gran manera dependiendo

del gel con el cuál se esté trabajando. En las pruebas a temperatura ambiente, bajo el rayo del sol y a 40°C no se presentaron cambios, ni de aspecto, ni en las cromatoplasmas.

A las formulaciones restantes (shampoo y talco) no se les observaron cambios en ninguna de las pruebas realizadas de degradación y estabilidad y las cromatoplasmas comparativas efectuadas a estas demostraron que los principios activos permanecen sin degradarse.

RESULTADOS EN LAS PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS

Se monitoreó la actividad antimicótica del aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens*, del aceite de orégano español, del timol y de una mezcla timol/carvacrol. Los microorganismos de prueba fueron: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans*, los cuales son causantes de gran parte de las dermatofitosis que se presentan en nuestro país, como son: pié de atleta, tiña del cuerpo, tiña de ingule, dermatosis glutea, tiña de manos, tiña de uñas, tiña de barba y tiñas de cabeza. Los resultados fueron los siguientes:

SUSTANCIA A PROBAR	<i>T.mentagrophytes</i>	<i>T.tonsurans</i>	<i>T.rubrum</i>
Aceite de orégano de la especie <i>Lippia graveolens</i>	+++	+++	+++
Aceite de orégano español	++++	++++	++++
Timol	+	+	No hubo actividad antimicótica.
Mezcla de timol/carvacrol	++	++	++

Tabla No. 17. Resultados experimentales de la actividad antimicótica.

(+ + + + > +) Actividad como antimicótico..

Se observó que el aceite de orégano español presentó una mayor actividad como antimicótico, seguido del aceite de orégano mexicano de la especie *Lippia graveolens*, lo que puede indicar que la actividad antimicótica se la proporciona el carvacrol, que en el caso del aceite de orégano español es mayor, en cuanto al timol este presenta una ligera actividad y en el caso de *T.rubrum* esta fue nula, la mezcla carvacrol/timol presentó buena actividad como antimicótico, pero fue mayor la del aceite de orégano mexicano, lo que nos indica que no sólo el carvacrol le confiere su actividad antimicótica, sino los otros componentes de alguna manera potencian su actividad.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Una vez comprobada la actividad del aceite de orégano de la especie *Lippia graveolens* se procedió a realizar las pruebas de efectividad antimicótica de cada una de las formulaciones fabricadas, los resultados fueron los siguientes:

FORMULACIÓN	Conium maculatum	Phytolacca	Phytolacca	Phytolacca
Crema antimicótica	2 mm		2 mm	2 mm
Gel antimicótico	3 mm		2 mm	2 mm
Shampoo antimicótico	4 mm		4 mm	3 mm
Talco antimicótico	1 mm		1 mm	1 mm

Tabla No. 18. Resultados en base los halos de inhibición obtenidos experimentalmente.

Se observa que la formulación con mayor efecto fue el shampoo, seguido del gel y posteriormente la crema y por último el talco, se puede ver que las formulaciones con bases hidrosolubles tienen un mayor efecto como antimicóticos y que la base grasa, así como el polvo que carece de base acuosa presentan una menor actividad, esto se puede deber a que las bases hidrosolubles difunden a un grado mayor en la placa de gel de prueba microbiológica, en el caso del talco, no puede difundir en la placa de agar por lo que su actividad pudo ser menor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

Se puede asegurar que el método para obtener el aceite de orégano es relativamente sencillo y económico y que se obtiene de muy buena calidad, lo cual es muy importante si se quisiera producir a grande escala. Las pruebas físicoquímicas demostraron que el aceite cumple con los estándares de repetibilidad y calidad deseados.

En cuanto a las formulaciones farmacéuticas realizadas, se recomienda trabajar con lotes grandes, ya que de esta manera se asegura una menor pérdida y un mayor rendimiento, las formulaciones hidrosolubles son excelentes para penetrar en la piel, sobre todo si se quiere ejercer un efecto terapéutico, como se demostró en las pruebas de actividad microbiológicas realizadas a nuestras formulaciones, en las cuales las formulaciones a base de agua tuvieron un mayor efecto antimicótico, además de que tienen un efecto refrescante sobre la piel, el polvo fabricado fue una excelente formulación, ya que aunque se difundió poco sobre la placa de agar tiene un efecto tóxico sobre los pies y permite mantenerlos secos y frescos.

La actividad antimicótica de las formulaciones farmacéuticas se debe sobre todo a su alta concentración de carvacrol contenido en el extracto de orégano, además de algunos de los muchos componentes presentes en el, incluyendo al timol.

Las fórmulas realizadas pueden ser utilizadas como medicamentos, ya que las pruebas de estabilidad demostraron que a pesar del tiempo y de las condiciones drásticas de temperatura y de pH a las cuales fueron sometidas el principio activo permaneció sin degradarse y su aspecto y olor permanecieron iguales a las iniciales.

Sería muy importante que se continuara con este trabajo y que se pudiera cuantificar el principio activo presente en las formulaciones farmacéuticas realizadas, para que este se pudiera utilizar con fines terapéuticos de acuerdo como lo especifica la Secretaría de Salud; y que no sólo se realizara con orégano sino que además se pudieran hacer estudios con otras plantas medicinales existentes en nuestro país y que tienen efectos terapéuticos, que se pudieran utilizarse en diferentes formulaciones, de esta manera se aprovecharía la enorme cantidad de riqueza silvestre que tiene México.

Como conclusión podemos decir que el aceite de orégano mexicano de la especie *Lippia graveolens* tiene actividad antimicótica sobre las especies *Trichophyton mentagrofites*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton rubrum*, causantes de gran parte de las infecciones fúngicas más comunes en nuestro país, por lo cual creemos que es un excelente antimicótico y que puede ser usado con confianza en cualquiera de las formulaciones farmacéuticas elaboradas en este trabajo, por otra parte, queda comprobado una vez más la importancia terapéutica que tienen las plantas y la gran ventaja que estas tienen sobre la medicina de patente, ya que los efectos secundarios y contraindicaciones son por todo inferior a éstas. Sería un logro importante para nuestro país el trabajar con plantas medicinales, ya que México cuenta con infinidad de ellas, lo cual generaría una amplia fuente de empleo y de recuperación económica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1 Reactivos y productos químicos
Para investigación en ciencias
De la vida.
(catalogo Aldrich 2002-2003)

2 Curso teórico de farmacognosia
Material didáctico.
Elaborado
Dra. Rachel Mata Essayag
Colaboración
M. en C José Fausto Rivero Cruz
Segunda edición Mayo 2000

3 Manual de procesos químicos en la industria
George T Austin
Tomo II. Edit Mc.Graw Hill, 1988

4 Registro MEXU
Herbario nacional de México
Instituto de biología
Dr. Jesús Torres Merino
Laboratorio de Ingeniería Química
Facultad de Química, UNAM.
Octubre de 2000

5 The Merk index.
Twelfth Edition an Enciclopedia of Chemical, drugs, and Biological.
Published by Merk research Laboratories Division of MERK &CO;INC:
Whittheluse station, NJ 1996

6 Secretaría de salud
Norma Oficial Mexicana
NOM-073_SSA1-1993
Estabilidad de medicamentos

7 Aceites Esenciales

La Tía Trini

Aceites esenciales puros

<http://www.tiatrini.com.mx/Lista.htm>

8 The Holistic Aromatherapy

<http://www.aromaterapiainatural.com/modules/products/default.asp?intPageID=1258>

9 Stability programs For Formulation Studies

Gary R. Dukes

Quality Assurance Product Support

The Upjohn Company

Kalamazoo, Michigan 49001

0363-9045/84/1008-14 1353-50/0

10 Micología Médica

Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio

Rubén López Martínez

Ed. Trillas

1995

11 Hongos y Actinomicetos Patógenos

Rippon Willard John

Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana

1990

12 Micología y Parasitología Humana

Dr. Romero Cabello Raúl

Editorial Médica Panamericana

1993

13 Bacteriología y Micología Médicas

Quentin N. Myrvik

Editorial McGraw-Hill

Segunda Edición 1991

14 Dermatología
Atlas, diagnóstico y tratamiento
Roberto Arenas
Editorial Arenas
1990

15 Introducción a las Enfermedades Infecciosas
John Sherris C.
Editorial Doyma
1990

16 Farmacología Médica
Dr. Charles R. Craig
Dr. Robert E. Stitzel
Editorial Mosby
Decimotercera edición
1993

17 Cosmología de Harry
J.B Wilkinson R.J.Moore
Ediciones Díaz de Santos, S.A
1990

18 Microbiología Médica
Dr. Jawetz Ernest
Editores Manual Moderno
14ª. Edición
1992

19 Micosis que afectan piel y mucosas
J.M Torres Rodríguez
Editorial Doyma
1987

20 Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
Edición 48
Año 2002

21 Microbiología y Parasitología Humana
Dr. Romero Cabello Raúl
Editorial Médica Panamericana
1993

22 Farmacia
Alfonso Remington Genaro
Tomo 1 y Tomo 2
Editorial Médica Panamericana
1998

23 Farmacotecnia Teórica y Practica
Helman J.
Editorial Continental
1982

24 Lecciones de Dermatología
Dr. Amado Saúl
Editorial Méndez S.A. C.V
Decimotercera Edición
1995

25 El Gran libro de las plantas medicinales
Textos de Jan Volák y Jirí Stodola
Ilustraciones de Frantisek Severa.
Cuarta edición 1992

26 Plantas medicinales del Herbario IMSS
Abigail Aguilar
Juan Raúl Camacho
Soledad Chino
Patricia Jacquez
Ma. Edith López
1994

27 Aceites esenciales usados en odontología
WWW.paginamedica.com/med-natural.asp?fitoterapia-21-51K-En_caché_páginas_similares

28 García P, Pupo S, crespó M, Fuentes L.
Estudio Farmacognóstico de ocimum gratissimum L,
Rev. Cubana Plantas Medicinales 1998 (31): 31-36

29 Fitoterapia

www.aznutrinet.com/carvacrol.html-89
En caché-páginas similares

30 Valnet, J. M:D The practice of Aromaterapy
Destiny Broks, New York 1980

www.uncle.harrys.com/infobase/product/oregano.htm

31 Referencia Histórica de Madrid Loíza María Laura
Extracción del aceite esencial de orégano y su industrialización en México.
1990

32 Análisis de la diversidad Mexicana
Autor, Rubén Melandez González
1980

33 Brunetan J. Elementos de fitoquímica
Farmacognosia Zaragoza
Editorial Acríbia 1991

34 Valnet, Jeant M:D: The practice of aromatherapy
Destining, Brook, Newyork, 1980
www.uncleharrys.com/infobase/product/Orégano.htm-hk-En caché – páginas similares

35 www.fao.org/montes/fudo/wforcong/publi/V3/tiss/3-3HTM-12k_En caché – páginas similares

36 TESIS

Obtención de carvacrol por destilación fraccionada a partir de aceite esencial de orégano.

García Acuña Gerardo
Facultad de química, UNAM
Año 2001
Dr. Torres Merino J. Asesor

37 TESIS

Margarita Ruiz Romero

Extracción del aceite esencial de orégano en la región de Nazas Durango

(factibilidad técnica económica)

Dr. Torres Merino J. Asesor

2002

38 Planta Médica

55(1989)

pág.588

Biological activity of plant volatile oils and their constituents.

S:G, Deans.K.P.Suoboda, and A:I, Kennedy

West of Scotland College, Auchincruive

Ayr. KAG SHW. U:K

39 Chemical constituents of *Lippia graveolens*

X:A: Domínguez S; H. Sánchez V; Mauricio Suárez,

James H.Baldas, and Ma. Del Rosario Gonzalez,

Departamento de química-Iresm, sucursal de correos

64849 Monterrey N.L.,México

Address for correspondence

Received: March 14; 1988

40 Origanum oil

Essential-oils by Gas chromatography and Mass spectrometry

John Willey 1976 New York.

H. Madise and F:H:L varius, The flavour industry Nov./Dec

41 Micología Médica Básica

Dr. A. Bonifaz

Editorial Médica Panamericana

1990.

GLOSARIO

GLOSARIO

Aeróbico: Un organismo que requiere oxígeno o aire atmosférico para su crecimiento y reproducción.

Agar-Agar: Polisacárido seco, (extracto de un alga que se utiliza como agente solidificante en medio de cultivo biológicos. Se disuelve en agua hirviendo y solidifica a los 38°C.

Agente oxidante: Sustancia que provoca la oxidación de otra sustancia, y a su vez reducida en el proceso aceptor de hidrógeno.

Agente humectante: Sustancia que reduce la tensión superficial, haciendo que los líquidos se dispersen más fácilmente sobre una superficie sólida; ejem. Detergentes.

Aislamiento: Método para obtener bacterias, hongos en cultivos puros, por medio de subcultivos de colonias utilizando diferentes tipos de medios.

Anaeróbico: Organismos que pueden crecer y reproducirse en ausencia de aire u oxígeno atmosférico.

Autoclave: Aparato en el que se utiliza vapor de agua a presión y temperatura elevadas para la esterilización de equipos y materiales.

Bacteria: Organismos microscópicos diminutos y unicelulares que se multiplican primariamente por fisión binaria y que carecen de clorofila.

Célula: Unidad estructural de todas las plantas y animales.

Cepa bacteriana: Cultivo puro de bacterias formadas por los descendientes de un solo aislamiento.

Colonia: Crecimiento visible (microscópico) de un microorganismo, en general de un medio sólido y derivado de la multiplicación de un solo organismo.

Colonia morfológica: Aspecto microscópico de las colonias bacterianas en un medio de crecimiento sólido, el tamaño, forma, consistencia, pigmentación, olor, abundancia de crecimiento.

Compuesto: Sustancia formada por dos o más elementos unidos químicamente en proporciones de peso.

Condensación: Tipo de reacción en la cual dos o más moléculas de la misma sustancia reaccionan entre sí para formar una nueva sustancia.

Cualitativa: Prueba para determinar la identidad de los componentes, la naturaleza de un compuesto o una mezcla.

Cuantitativa: Prueba para demostrar la cantidad de los componentes que se encuentran en un compuesto o mezcla.

Cultivo: Crecimiento de microorganismos.

Cultivo medio de: Sustancias alimenticias artificiales que se utilizan para el cultivo de bacterias.

Dilución: Proceso en el que se aumenta la proporción de solvente con soluto en cualquier solución por el agregado de un solvente miscible.

Diluyente: Líquido que se emplea para diluir otro líquido.

Emulsión: Dispersión coloidal de un líquido en otro.

Especie: Un tipo de microorganismo, unidad de clasificación en taxonomía, subdivisión de un género.

Estéril: Exento de microorganismos y sus productos.

Esterilización: Proceso, químico o físico, utilizado para matar todos los microorganismos, por lo general por medio de calor.

Fitoterapia: Nombre que se da al uso medicinal de las plantas

Filtración: Proceso por el cual se separan las partículas suspendidas en un líquido a través de un medio poroso.

Filtro de membrana: Disco de nitrocelulosa con porosidad uniforme de 0.03 a 3 micrones, utilizado para filtraciones microbiológicas.

Formula: Expresión simbólica de los componentes de un compuesto.

Gel: Coloide en estado semisólido.

Homogéneo: Compuesto por partes de un mismo tipo, que tiene similitud.

Incubación: Mantenimiento de cultivos bacterianos en condiciones favorables para su crecimiento (especialmente temperatura).

Inoculo: Material que contiene el microorganismo que va a ser introducido en un medio de cultivo.

Medio: Mezcla de sustancias nutritivas en una forma sólida, semisólida o líquida, que llenan los requerimientos para el crecimiento y multiplicación de las bacterias.

Mezcla: Agregado de dos o más sustancias que no están combinadas químicamente y existen en proporciones variables.

Micosis: Enfermedades producidas por hongos.

Microbiología: Ciencia de los organismos unicelulares que incluyen a las bacterias.

Morfología: Estudia la forma y la estructura de los organismos vivos, sobre todo su tamaño, forma y disposición.

Oxidación: Reacción química, los electrones son extraídos de uno o más átomos de una sustancia.

pH: Símbolo del grado de acidez a alcalinidad de una solución, que representa la concentración de iones hidrógeno.

pH neutro: Ni ácido, ni básico; pH 7 la concentración del ion hidrógeno y del ion oxhidrilo son iguales.

Solución: Mezcla homogénea de dos o más sustancias que forman una fase única.

Temperatura óptima: Temperatura más favorable para el crecimiento y reproducción de un cultivo bacteriano.