



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

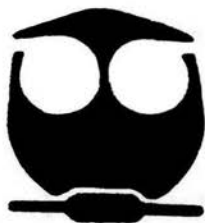
---

---

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE UNA CREMA CON ACEITE  
ESENCIAL DEL ARBOL DEL TE (*Melaleuca  
alternifolia*)

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A:  
**MARIANA CORINTIA HUERTA RAMIREZ**



MEXICO, D.F.

A circular stamp containing the coat of arms of Mexico.

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

MARZO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO SEGÚN EL TEMA:

PRESIDENTE: LILIANA AGUILAR CONTRERAS

VOCAL: ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA

SECRETARIO: EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

1er SUPLENTE: RAÚL LUGO VILLEGAS

2do SUPLENTE: ELIZABETH ADRIANA BRITO MARTINEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. DEPARTAMENTO DE FARMACIA.

LABORATORIO 1-B MICROBIOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCIA



SUSTENTANTE:

MARIANA CORINTIA HUERTA RAMÍREZ



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

NOMBRE: Mariana Huerta Ramirez

FECHA: 25 Febrero 2004

FIRMA: MAR

---

# AGRADECIMIENTOS

---

*Dios, te doy gracias por haberme dado la  
oportunidad de vivir, y con ello, la  
oportunidad de saber todo lo que la vida  
misma te da, alegrías y tristezas, pero sin las  
cuales, no sería lo que soy ahora, ni podría  
haber llegado a este punto de mi vida.*

*Gracias por estar conmigo en mis momentos  
de soledad, en los cuales necesitaba hablar  
con alguien y yo sabía que siempre estabas  
tú escuchándome.*

*Gracias por cada una de las cosas que a mi  
vida han llegado y las cuales no cambiaría  
por nada, ya que todas y cada una de ellas  
son parte de mí, son mi historia.....*

*Gracias por haberme dado la oportunidad de  
vivir.....*

---

## **ESTA TESIS ESTÁ DEDICADA:**

### **A mis padres:**

*Gracias por darme todo su cariño y su amor, por todos sus cuidados sin importar las largas noches de desvelos, por sus sacrificios, por los regaños, los consejos y por impulsarme a ser mejor cada día.. Hoy, en un día tan importante en mi vida les doy las gracias por estar a mi lado y le doy gracias a Dios por haberme dado a los papás que tengo, ustedes son mi vida.*

### **A mi mamá:**

*Gracias por tus cuidados y dedicación que siempre has tenido con mis hermanas y conmigo, por el ejemplo que siempre nos diste, porque no importando nada siempre estuvimos para ti antes que nada, nunca podré olvidar como me decías chi rin chin chin ya eres piojito cada vez que llegaba a la casa y te pedía que me hicieras piojito.*

*Siempre agradeceré tus regaños y el cariño que me diste, pero sobre todo, el que aguantaste a la latosa y a veces enojona de tu Mariana que te quiere con todo el corazón.*

*Gracias mamita.....*

### **A mi papá:**

*Gracias por ser el padre que has sido para mis hermanas y para mi, por tus cuidados, ya que cada cosa que has hecho ha sido pensando en nosotras, porque siempre fuimos lo más importante para ti.*

*Gracias por el ejemplo que me has dado a lo largo de mi vida y por enseñarme que siempre hay que ser mejor cada día, por haber sido estricto conmigo ya que gracias a eso y a tu cariño he podido lograr muchas cosas, por apapacharme en mis momentos de tristeza. Gracias por confiar en mí, ¡LO LOGRE!*

*Gracias por soportar a la latosa de tu Mariana que te quiere con todo el corazón.*

*Gracias papito.....*

---

**A mis hermanas:**

*A quienes han crecido conmigo, con quienes he vivido y disfrutado miles de cosas que sólo se pueden vivir con las hermanas, con quienes he reído, llorado y peleado, estas personitas sin las cuales mi vida no sería igual.*

**A Estefania:**

*A mi chiquita que me apapachaba cada vez que lloraba o estaba triste, quien siempre que llegaba a la casa me recibía con un abrazo, un beso y una gran sonrisa, quien cuando empezaba a escribir y dibujar me hacía cartitas y dibujos diciéndome te quiero mucho Mariana, gracias por tu cariño.*

*Fany te quiero mucho.....*

**A Brenda:**

*Esa personita con la cual aunque a veces pelee es mi chiquita, como olvidar nuestros viajes al dentista, en los cuales, cuando veníamos de regreso siempre nos comprábamos algo, de los helados de Santa Clara. Gracias por tu cariño porque aunque lo expresas diferente yo se que me quieres.*

*Te quiero mucho Brenda.....*

**A Michele:**

*Gracias a ti, por jugar conmigo cuando estábamos chiquitas, como olvidar cuando hacíamos nuestras casitas o jugábamos en el coche cuando veníamos de regreso de casa de mi abuelita, ahora por escucharme cuando me quejo o lloro por algo y por ayudarme y consentirme cuando te doy lata en tu casa.*

*Te quiero mucho Michele.....*



---

**A Rafael:**

*A ti, quien eres como un hermano para mi, gracias por todo ese cariño que nos has dado a mi y a todos nosotros, gracias por consentirme y por siempre reírte de todas mis locuras cuando nadie me hace caso en la casa.*

*Te quiero mucho Rafa.....*

**A mis chiquitos Gustavo y Yocelín:**

*A mis niños consentidos, ustedes llenaron de alegría mi vida desde que nacieron, su carita, su sonrisa y el verlos jugar es lo que siempre me anima en mis momentos de decepción, ustedes me recuerdan lo bonito que es la vida.*

*Gustavo y Yocelín los quiero mucho.....*

*A quien le dio algo muy especial a mi vida al formar parte de ella, a tu lado, he aprendido miles de cosas y entendido otras más, siempre me hiciste ver que no todo es como uno piensa o suele imaginarse, sin duda me enseñaste a ver de otra forma las perspectiva de la vida, por apoyarme en momentos importantes, me dijiste que los problemas son para resolverse y que eso es lo que hay que hacer cada vez que se presentan y el que las reglas se hicieron para romperse y que aún así no se pueden romper. Son tantas cosas que decir..... Sólo me queda decirte gracias por existir.....*

---

**A mi Tía Lupita:**

*Gracias Tía por apoyarme a lo largo de mi vida, por todo lo que viví de chiquita contigo, por consentirme como toda buena tía, pero sobre todo, por todo tu gran cariño y por formar parte de mi vida. Gracias por compartir este día tan importante conmigo.*

**A mi tía Sonia:**

*Gracias por todo el cariño que me has dado, por tantos momentos tan bonitos que he tenido de ti a lo largo de mi vida, por toda la alegría que me brindas, pero sobre todo por el cariño que me has dado. Gracias por compartir este día tan importante conmigo.*

**A mi tío Juanito † :**

*Sé que este día tan especial tú querías compartirlo conmigo, recuerdo lo orgulloso que estuviste de mi y que me decías que ese día íbamos a celebrarlo. Las circunstancias no permitieron que estuvieras a mi lado en persona, pero sabes, yo sé que aún así estarás a lo lejos compartiendo este día y estarás contento por Marianita.. Tío, ¡gracias! Por toda la felicidad que le diste a mi vida y por mantener siempre una gran sonrisa.....*

---

## **GRACIAS**

### **A Ana Berta, Gerardo, Marjorie y Marlene:**

*Ustedes forman esa parte bonita de mi vida en la cual estábamos llenos de ilusiones, donde los problemas siempre tenían una solución, aquella etapa en la cual empezábamos a vivir y a saber un poco como era la vida, aunque sin duda alguna, no era como lo es ahora, sufrimos nuestras primeras decepciones, pensábamos que la vida era complicada sin darnos cuenta de que sólo era una parte de lo complicada que puede ser, pero sin embargo no deja de ser una etapa la cual por lo linda que era me costó dejar atrás, gracias por hacer de esos tiempos algo alegre que puedo recordar y más que nada porque a pesar del tiempo y la distancia aún siguen formando parte de mi vida.*

### **A la maestra Iraís:**

*Usted fue la primer persona de la cual supe lo que era la Química, en esos momentos en la secundaria y en la prepa nunca me imaginé que mi destino iba a ser lo que usted me enseñó de la mejor forma, como sólo usted lo sabía hacer, usted me hizo ver el lado bonito de la Química que a muchos les cuesta ver gracias por haber sido una gran maestra.*

### **A Arturo, Daniela, Erendira, Evelyn, Gabriela, Jay, Katia, Laura, Luis, Manuel, Miguel Ángel, Paola, Ran, Sandra, Sebastián, Silvia:**

*Ustedes han vivido a mi lado una etapa super importante, como saben, una etapa decisiva en nuestras vidas ya que de ella depende nuestro futuro. A su lado viví muchos cambios, tristezas, alegrías y por*

---

*supuesto mis grandes decepciones. Cada uno de ustedes me ha dejado recuerdos importantes y cada uno de esos recuerdos los representa a ustedes. Gracias por sufrir conmigo lo exámenes, por pasar miles de horas en los laboratorios, por despertarme cada vez que me quedaba dormida en la biblioteca según yo por un ratito y ustedes siempre me dejaban dormir más, por nuestras comidas de los miércoles en diseño en las que entre que estudiábamos, comíamos y estábamos en el relajo, por nuestras idas a Coyoacán, al cine, las comidas en casa de Gaby y nuestros intercambios en Navidad. En verdad, a lo largo de todos estos años han sido tantas las cosas que hemos vivido que si las escribiera todas no acabaría.*

*En este punto de mi vida sólo me queda agradecerles todo lo que han vivido conmigo.*

---

## **GRACIAS**

### **A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO:**

*A este recinto escolar que me abrió las puertas para poder cumplir con mi sueño, lograr el terminar con una carrera la cual durante todo este tiempo me ha llenado de muchas satisfacciones.*

*Antes de entrar pensaba que era un sueño, que era algo tan difícil de obtener, el poder entrar a la UNAM. Ahora sólo puedo decir que he tenido muchas experiencias que siempre se quedan para recordarlas y esta es una de ellas, jamás podré olvidar ese domingo en el cual vi la gaceta de la UNAM y con todos los nervios del mundo busqué mi número de folio, y al buscarlo, darme cuenta de una de las cosas que me han hecho muy feliz, ver que fui aceptada en la Máxima Casa de Estudios.....*

### **A LA FACULTAD DE QUÍMICA:**

*A este lugar muy especial en el cual he pasado los últimos 6 años de mi vida, este lugar en el cual al principio me sentí algo rara y extrañando aquello que había dejado atrás pero que ahora, puedo decir que voy a extrañar muchísimo sin lugar a dudas. Siempre recordaré a la Facultad con mucho cariño.*

*Gracias a los edificios, los laboratorios, los salones de clases, la biblioteca, los patios, las tienditas, cada uno de esos lugares que hacen de la Facultad un lugar muy especial, este lugar en el cual puede conocer a unas personitas muy especiales, este lugar en el cual pude lograr mi sueño, ser una Q.F.B. Gracias por todo.....*

---

## **G R A C I A S**

### **A la Q.F.B. Ernestina Hernández García:**

*Por la confianza que tuvo en mi para poder llevar a cabo este proyecto que ahora es una realidad, por todo el apoyo que me ha brindado durante este largo camino que hoy culmina, por haberme enseñado muchas cosas pero no sólo escolares sino personales. Gracias por haber sido mi maestra y una amiga.*

### **Al Profesor Alejandro Camacho:**

*Por haberme apoyado en una parte muy importante de mi trabajo de tesis. Cuando todo mundo me ponía trabas para ayudarme usted fue la única persona que me ayudó, sin esa ayuda no hubiera podido concluir mi trabajo. Muchas gracias*

### **A la Q.F.B. Liliana Aguilar Contreras:**

*Por sus comentarios y todo el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis. Gracias*

### **Al Q.F.B. Eduardo Jiménez Leyva:**

*Por todo el apoyo que me brindó para poder finalizar este trabajo, por los consejos, por tomar en cuenta mis comentarios y desde luego, por todo el tiempo dedicado a la revisión de esta tesis. Gracias*

# INDICE

	PAGINAS
Introducción .....	1
Objetivos .....	4
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES .....	6
1.1 Micosis superficiales .....	8
1.1.A Dermatofitosis .....	8
1.1.B Tiña de los pies .....	15
1.1.C Onicomycosis .....	17
1.1.D Tiña inguinal .....	17
1.1.E Tiña del cuerpo .....	18
1.1.F Tiña de la cabeza .....	20
1.2 Tratamiento general de las micosis .....	21
1.2.A Terapia sistémica .....	21
1.2.B Terapia tópica .....	24
1.3 Aceites Esenciales .....	27
1.4 <i>Melaleuca alternifolia</i> (Aceite Esencial del Árbol del Té) .....	29
1.4.A Historia .....	29
1.4.B Composición del aceite .....	29
1.4.C Propiedades y beneficios .....	30
1.4.D Uso como conservador en cosméticos .....	32
1.5 Emulsiones .....	33
1.5.A Emulsiones (O/W) aceite en agua .....	34
1.5.B Emulsiones (W/O) agua en aceite .....	34
1.5.C Métodos para la identificación del tipo de emulsiones .....	35
1.5.D HLB Balance Hidrofílico-Lipofílico .....	36
1.5.E Clasificación de los emulsificantes .....	37
1.5.F Componentes generales en la elaboración de una emulsión .....	39
1.5.G Proceso de elaboración de una emulsión .....	40
1.6 Desarrollo Farmacéutico .....	43
1.6.A Preformulación .....	43
1.6.B Formulación .....	43
1.6.C Evaluación .....	44
1.6.D Estabilidad .....	44
1.7 Propiedades de los excipientes .....	46

CAPITULO 2. DESARROLLO EXPERIMENTAL .....	48
2.1 Preformulación .....	49
2.1.A Caracterización del principio activo .....	49
2.1.A.1 Descripción .....	49
2.1.A.2 Pruebas de degradación .....	49
2.2 Formulación .....	51
2.2.A Prueba de formulación No. 1 .....	53
2.2.B Prueba de formulación No. 2 .....	54
2.2.C Prueba de formulación No. 3 .....	56
2.2.C.1 Pruebas de ciclado térmico .....	58
2.2.D Prueba de formulación No. 4 .....	59
2.2.E Reproducibilidad .....	62
2.2.E.1 Pruebas de ciclado .....	63
2.3 Pruebas Microbiológicas .....	65
2.3.A Resiembra de la cepa original .....	65
2.3.B Procedimiento .....	66
2.3.B.1 Preparación de las cajas con aceite y crema .....	66
2.3.B.2 Preparación de las cajas sin muestra de prueba .....	67
2.3.B.3 Procedimiento de siembra .....	67
CAPITULO 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	69
3.1 Preformulación .....	70
3.1.A Caracterización del principio activo .....	70
3.1.B Descripción .....	70
3.1.C Pruebas de degradación .....	70
3.2 Formulación .....	71
3.2.A Prueba de formulación No. 1 .....	71
3.2.B Prueba de formulación No. 2 .....	71
3.2.C Prueba de formulación No. 3 .....	73
3.2.D Prueba de formulación No. 4 .....	75
3.2.E Resultados de reproducibilidad del proceso .....	76
3.2.F Resultados de las pruebas microbiológicas .....	80
CAPITULO 4. CONCLUSIONES .....	83
Anexo .....	86
Bibliografía .....	92



---

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCION

Desde mucho tiempo atrás, el satisfacer las diferentes necesidades del ser humano, que surgen ante la presencia de diversas situaciones en la sociedad es lo que ha motivado a la investigación y por ende al desarrollo y surgimiento de nuevos productos, los cuales cubran esas necesidades de manera satisfactoria.

Hasta el momento, el hombre sigue cubriendo esas necesidades con la búsqueda de nuevas herramientas, que además de ayudar al desarrollo de nuevos productos, también ayude a mejorar los ya existentes.

Hoy en día la Industria Farmacéutica ha podido explotar de manera excelente los principios activos que se han encontrado y desarrollado a través de la historia, pero ahora, se ha dado a la tarea de explorar aquellos ámbitos que aún no han sido aprovechados, tal es el caso de los productos naturales, refiriéndonos más específicamente a los aceites esenciales, los cuales son extraídos de diferentes fuentes naturales como son las raíces, hojas, tallos, flores y frutos de plantas, arbustos o árboles.

La utilización de compuestos provenientes de éstas fuentes naturales nos permitirá con el tiempo el desarrollar productos además de cumplir con la función para la cual fueron desarrollados, traigan otros beneficios, como por ejemplo:

- Estos compuestos al ser utilizados para medicamentos produzcan menos efectos colaterales.
- Al ser productos de origen natural, nos faciliten su obtención y que con el tiempo podamos tener productos con costos menores.

En base a esto, el tema de tesis se enfocó en el desarrollo de una crema que contiene el aceite esencial del árbol del Té (*Melaleuca alternifolia*).

Se tomó la decisión de utilizar este aceite esencial ya que se ha reportado en diversas fuentes tales como artículos científicos e información de internet que dicho producto presenta actividad antimicótica y antibacteriana, así como propiedades humectantes y relajantes.

Con el desarrollo de esta crema tendremos un producto el cual en un futuro, podrá ser utilizado para un fin antimicótico y antibacteriano en el tratamiento de padecimientos de la piel, tales como acné y micosis superficiales (dermatofitosis).

La importancia del desarrollo del presente trabajo radica principalmente en la búsqueda de medicamentos alternativos, los cuales permitan una mayor diversificación en el tratamiento de diferentes padecimientos, en especial en este trabajo, padecimientos de la piel los cuales, son de suma importancia debido a la incidencia de los mismos en nuestra población.

En lo que se refiere a la crema elaborada, sus características tales como: viscosidad, suavidad, humectación, apariencia, así como la actividad antimicótica que posee el producto dan como resultado, un producto el cual podemos considerar una buena alternativa en el tratamiento del pie de atleta.

El presente trabajo consistió en la realización de estudios de preformulación los cuales, posteriormente, nos permitieron llevar a cabo la formulación de una crema, la cual cumple con las características deseadas, además de ser estable al ser sometido a pruebas de ciclado.

Posteriormente, se realizaron las pruebas microbiológicas que nos permitieron probar la efectividad de la crema contra *Trichophyton mentagrophytes*, el cual es uno de los agentes etiológicos causantes del pie de atleta.

Finalmente se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo experimental, así como a las conclusiones a las que se llegó, tomando en consideración los resultados obtenidos.

---

# OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- ✓ Desarrollar una forma farmacéutica de administración tópica que contiene el Aceite esencial del Árbol del Té (*Melaleuca alternifolia*), la cual pueda ser utilizada posteriormente en el tratamiento de afecciones en las que se encuentren implicados agentes de tipo micótico y bacteriano como las dermatofitosis y el acné.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Realizar los estudios de preformulación al aceite esencial, con la finalidad de conocer sus características físicas y químicas.
- ✓ Llevar a cabo el desarrollo de una crema con características organolépticas adecuadas, humectante, de fácil aplicación y estable ante los cambios de temperatura que contenga como principio activo el Aceite Esencial del Árbol del Té.
- ✓ Obtener un producto que pueda ser usado en el tratamiento de padecimientos de la piel.
- ✓ Realizar pruebas de ciclado a las formulaciones elaboradas para determinar la estabilidad del producto y de esta forma seleccionar la formulación óptima.
- ✓ Realizar pruebas microbiológicas que nos permitan determinar la actividad antimicótica del aceite esencial y la crema desarrollada.
- ✓ Elaborar el Procedimiento Normalizado de Operación que describa la metodología a seguir para la elaboración de una crema siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura.

---

# Capítulo 1

# GENERALIDADES

## 1. GENERALIDADES

La piel posee un manto protector compuesto de grasas y ácidos que se renuevan constantemente protegiéndola de muchos microorganismos, entre los cuales se encuentran los hongos.

Diversos factores tales como: higiene personal exagerada o deficiente, uso de jabones muy agresivos o una supresión en el sistema inmune, provocan que los hongos puedan instalarse en la piel y producir una infección denominada como **MICOSIS**.

La definición más común para lo que es una micosis es parasitación producida por hongos.

La micosis se clasifica de la siguiente forma:

- ✓ Micosis superficiales
- ✓ Micosis subcutáneas
- ✓ Micosis profundas o sistémicas

En lo que se refiere a las micosis se profundizará en las SUPERFICIALES, debido a que el agente etiológico de interés en este trabajo es *Trichophyton mentagrophytes*, el cual está relacionado con este tipo de micosis. Otro de los agentes etiológicos comúnmente aislados junto con *Trichophyton mentagrophytes* es *Trichophyton rubrum*. En este trabajo las pruebas son únicamente con *T. mentagrophytes* debido a que es el microorganismo utilizado generalmente para pruebas microbiológicas.

## **1.1 MICOSIS SUPERFICIALES**

### **1.1.A Dermatofitosis**

Las dermatofitosis o tiñas son una variedad de infecciones clínicas superficiales, causadas por tres grupos de hongos muy relacionados. Los dermatofitos tienen la capacidad de invadir el tejido queratinizado (piel, cabello, uñas). Las infecciones micóticas superficiales afectan a millones de personas en todo el mundo.

Los dermatofitos representan más de 40 especies clasificadas en tres géneros: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Sólo un pequeño grupo de estos es responsable de la mayoría de las infecciones en humanos.<sup>1,2</sup>

### **Ecología**

Los dermatofitos se clasifican en tres categorías según los huéspedes de preferencia y su hábitat natural. Esta agrupación es importante desde el punto de vista epidemiológico y nos ayuda a determinar la fuente de infección (ver tabla No. 1).

<b>Antropofílicos</b>	<b>Zoofílicos</b>	<b>Geofílicos</b>
<i>E floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. cookei</i>
<i>M. audouinii</i>	<i>M. equinum</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>M. ferrugineum</i>	<i>M. gallinae</i>	<i>M. fulvum</i>
<i>T. concentricum</i>	<i>M. persicolor</i>	<i>M. nanum</i>
<i>T. megninii</i>	<i>T. equinum</i>	<i>M. praecox</i>
<i>T. mentagrophytes var interdigitalis</i>	<i>T. mentagrophytes var erinacei</i>	<i>M. vanbreusemgemii</i>
<i>T. mentagrophytes var nodulare</i>	<i>T. mentagrophytes var mentagrophytes</i>	
<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes var quickeanum</i>	
<i>T. schoenleinni</i>	<i>T. simmi</i>	
<i>T. soudanense</i>	<i>T. verrucosum</i>	
<i>T. tonsurans</i>		

Tabla No. 1 Agrupación de los dermatofitos basados en la ecología y la preferencia del hospedero

Los organismos geofílicos viven en tierra y sólo esporádicamente infectan al ser humano y cuando esto ocurre, la enfermedad es generalmente inflamatoria, *M. gypseum*



es el hongo geófilico que con más frecuencia se aísla de infecciones en humanos. Las cepas aisladas a partir de humanos son más virulentas y en condiciones adecuadas son responsables de diseminaciones epidémicas.

Los dermatofitos zooofilicos usualmente infectan animales, la transmisión de animales a humanos no es rara, por ejemplo: *M. canis* de perros y gatos es una fuente frecuente de infección y esto puede ocurrir ya sea por contacto con la especie animal infectada, a través de pelos del animal adheridos al vestido, o a materiales diferentes.

Otro ejemplo de transmisión de animal a humanos ocurre en manejadores del ganado vacuno, los cuales a veces pueden presentar cuadros de tiña de la barba secundarias a infección por *T. verrucosum*, o la infección que ocurre por transmisión de *T. Mentagrophytes* proveniente de pequeños roedores. Aunque las infecciones en el hombre por estos hongos usualmente son de carácter supurativo, la infección en el animal puede ser silenciosa clínicamente; en este caso hablaríamos de un portador asintomático lo cual demuestra el grado de adaptación del microorganismo a su hospedero.

Las especies antrofilicas se han adaptado para infectar al hombre, a diferencia de las dos primeras, estas dan lugar a infecciones de naturaleza epidémica.<sup>3</sup>

### Epidemiología

Son micosis superficiales cosmopolitas, más frecuentes en las zonas tropicales y que afectan a individuos de cualquier edad, raza, sexo, situación económica u ocupación. Sin embargo, hay ciertas características del huésped que pueden jugar un papel importante en el grado de severidad de la infección o en la respuesta al tratamiento, como en los pacientes diabéticos con linfomas y otras enfermedades endócrinas como la enfermedad de Cushing, y por último estados de inmunosupresión por VIH (virus de Inmunodeficiencia Humana), o como resultado de tratamientos inmunosupresores. Con mucha frecuencia las características de edad, sexo y raza definen las poblaciones de mayor riesgo; así, la tiña de la cabeza causada por hongos zoofilicos como *M. canis*, que en México es responsable del mayor número de infecciones en niños menores de 10 años de edad, y el hongo antropofilico *T. tonsurans* es responsable de esta misma afección en niños afroamericanos en los Estados Unidos de Norteamérica.

Cuando la tiña de la cabeza se reporta en adultos, ocurre más frecuentemente en mujeres después de la pubertad o en la menopausia. La tiña de los pies, de las uñas y la inguinal se presentan casi exclusivamente en adultos y la última es predominante en el varón.

Algunas cepas de dermatofitos son endémicos en áreas geográficas específicas, pero los fenómenos de globalización y movilización de grandes grupos humanos a consecuencia de factores socioeconómicos o guerras son responsables, en algunos casos de, cambios en lo anterior y ejemplo de ello es el fenómeno ocurrido en Norteamérica, donde el hongo más frecuentemente responsable de tinea capitis era *M. audouinii*, pero desde los años cincuenta es *T. tonsurans* y esto parece correlacionarse con la inmigración de puertorriqueños y mexicanos a ese país.

La localización de las dermatofitosis depende parcialmente de las condiciones climáticas y de las costumbres de la población, así la tiña de los pies es la más frecuente en lugares de clima, cálido y húmedo, además se relaciona con el uso de calzado oclusivo.

1,2,3,4

Existe evidencia que sugiere la existencia de poblaciones genéticamente más susceptibles a infecciones por dermatofitos específicos, este es el caso del Tokelau causado por *T. concentricum*, el cual afecta a grupos indígenas sin mezclas que habitan en islas del Pacífico, México, Centro y Sudamérica.<sup>2</sup> Cuando el *T. rubrum* afecta grupos familiares, la infección ocurre en los miembros consanguíneos.

### Patogénesis

Un ambiente apropiado en la piel del huésped es de gran importancia para el desarrollo de la afección clínica. Además del traumatismo, es necesario el aumento de hidratación de la piel con maceración. El uso de calzado fabricado con materiales no porosos, especialmente en regiones de clima tropical, ha tenido gran impacto en la mayor prevalencia de tiña de los pies.

Cuando la piel del huésped es inoculada bajo condiciones adecuadas, se produce una infección que progresa en etapas, como son: incubación, crecimiento, periodo refractario e involución. En la primera etapa el dermatofito crece en el estrato córneo, muchas veces con pocos signos clínicos. Una vez que se establece la infección los factores

que determinan el tamaño y la duración del proceso son: la capacidad del crecimiento del agente y la tasa de recambio epidérmico. Los dermatofitos producen queratinasas y otras enzimas proteolíticas y esto, asociado a la respuesta inmunológica del huésped, son los responsables de las alteraciones clínicas.<sup>1</sup>

### Inmunología

Las dermatofitosis son enfermedades lentas en resolverse. Cuando se han reproducido infecciones experimentales, hasta un mes es necesario para que un individuo normal sin previa exposición al germen se cure clínica y micológicamente. Los dermatofitos contienen diferentes sustancias antigénicas además de polisacáridos, queratinasas, polipéptidos y ácido ribonucleico. Las moléculas glucoprotéicas de *Trichophyton*, *Microsporium* o *Epidermophyton* son altamente antigénicas, tienen estructura similar y con frecuencia reaccionan en forma cruzada. En los pacientes infectados se pueden encontrar niveles de anticuerpos aumentados de las clases IgG e IgM (inmunoglobulinas) precipitantes, hemaglutinantes y fijadores de complemento, así como también IgA e IgE (inmunoglobulinas), este último puede ser responsable de reacciones de hipersensibilidad inmediata que se presentan con frecuencia en pacientes con dermatitis atópica, cuando estos pacientes son sometidos a pruebas intradérmicas con tricofitina (obtenida de materiales de la pared del hongo) esta reacción se presenta en los primeros treinta minutos de aplicada la prueba y en general va seguida de una lectura negativa a las 48 hrs.<sup>5</sup>

Los anticuerpos son inefectivos para erradicar el hongo de la piel. Experimentos realizados en voluntarios humanos quienes fueron infectados deliberadamente con dermatofitos identificaron dos grupos específicos con base en la respuesta de inmunidad celular:

1. Aquellos que son capaces de desarrollar una clara respuesta e hipersensibilidad retardada la cual da como resultado desaparición de la infección, el mecanismo de esta se produciría como respuesta a glucoproteínas de la pared celular de los dermatofitos, como las lectinas, las cuales son latamente antigénicas y pueden unirse a ligando de las células de Langerhans: esto ocurre a partir del daño de los queratinocitos inducido por las queratinasas producidas por el hongo. Tanto la activación de las células de Langerhans como la estimulación de las células epidérmicas activan la producción de IL<sub>1</sub> de linfocitos T, liberación de IL<sub>2</sub>

2. (interleucina tipo 2) e  $INF\alpha$  (agente inhibidor de proliferación celular) lo cual amplía la respuesta de los linfocitos T. las quitinas, los mananos y los glucanos intervienen en diferente grado en esta clase de reacción.
3. Aquellos que tienen una inmunidad celular ausente o defectuosa que impide que se produzca una respuesta efectiva contra los dermatofitos y así se produce una predisposición a dermatofitosis crónica o recurrente, estos pacientes además de ser infectados han sido seguidos con pruebas intradérmicas y en el primer grupo se observa una reacción inflamatoria aguda la cual se correlaciona con la reacción a la tricofitina y con la curación clínica y micológica. Por el contrario, el segundo grupo presenta una respuesta inmediata del Tipo IgE y una muy escasa respuesta de hipersensibilidad retardada.

Uno de los aspectos más interesantes de la infección por dermatofitos es el Fenómeno de Dermatofide ("ides"), que se manifiesta por erupciones secundarias que se presentan en pacientes previamente sensibilizados, como respuesta a una diseminación hematogena del hongo o sus productos alergénicos desde el foco primario. Las dermatofides más frecuentes se observan en los dedos de las manos pero también pueden observarse en otras áreas del cuerpo. Las formas más frecuentes son las "ides" liquenoides asociadas a las tiñas inflamatorias del cuero cabelludo y las formas vesiculosas asociadas a la tiña de los pies. Parece ser que estas podrían producirse por una reacción cruzada entre la acetil-glucosamina de la quitina del hongo con la n-acetil-glucosamina que posee la colágena tipo 1 presente en piel y otros tejidos. <sup>4</sup>

### Diagnóstico de laboratorio

#### Examen directo

Es el método más sencillo para saber que un hongo es el causante de la infección a estudiar. Este se realiza colocando el material, como escamas, uñas y pelos en un portaobjetos al cual se agrega una gota de KOH (hidróxido de potasio) al 10 o 20 %, esta sustancia sirve para disolver el material de fondo y así poder observar mejor los elementos fúngicos, en algunos laboratorios se añade DMSO (dimetilsulfóxido) en una proporción de 60/4 lo cual facilita la absorción del KOH. Sobre la muestra se coloca un cubreobjetos y se observa con el microscopio de luz a un aumento de 10x o 20x para localizar las estructuras del hongo y luego estudiamos el campo sospechoso a un

aumento de 40x. La luz se debe disminuir y el condensador se pone en una posición baja para poder apreciar mejor los elementos fúngicos los cuales no tienen color; utilizando el negro de clorazol podemos evitar este problema ya que nos da mejor contraste. Otro material que puede utilizarse el calcofluor que se agrega al KOH, esta sustancia tiñe las paredes de celulosa presentes en el hongo y la muestra se observa con microscopio de fluorescencia. La lectura del examen directo requiere paciencia y tiempo, muchos artefactos pueden dar imágenes parecidas a los elementos del hongo, ejemplo de ellos son las mismas estructuras lipídicas entre las células epidérmicas, la precipitación de KOH que nos da el mosaico fúngico, también el polvo y los hilos pueden causar confusión. Lo que vamos a observar en presencia de dermatofitos son filamentos tabicados o fragmentados en artroconidios rectangulares o redondeados escasos o abundantes y los filamentos pueden tener ramificaciones cortas o largas.<sup>6,7,8</sup>

#### Luz de Wood

Inventada en 1903 por Robert W. Wood, un físico de Baltimore. Este es un método muy valioso en la práctica médica, su uso en dermatología se inició desde 1925 para la detección de infección por hongos en el pelo. Actualmente es utilizada también para la detección de enfermedades con alteración de la pigmentación. La lámpara emite una fluorescencia entre los 320 y 400 nm y se utiliza en cuarto oscuro. En las tiñas de la cabeza producidas por *M. canis* y *M. audouinii* se observa una fluorescencia verde brillante, el *T. schoenleinii* produce una fluorescencia azul clara mientras que en las tiñas por *T. tonsurans* es negativa. Es importante saber que la presencia de escamas, ungüentos y otras sustancias colocadas por el paciente pueden producir falsos positivos. Este método es ampliamente utilizado en la práctica clínica en México.<sup>9</sup>

#### Cultivo

El medio de Sabouraud es el medio de rutina en cualquier laboratorio de micología. Para el estudio de dermatofitos es necesario agregar cloranfenicol y cicloheximida (Mycosel) lo cual inhibe el crecimiento de bacterias y otros hongos saprofitos, las siembras pueden hacerse en cajas de Petri o en tubos. Los cultivos deben incubarse por 14 días a temperaturas entre 25° y 30°C. La identificación del dermatofito causante de la infección requiere de una revisión consistente y organizada de su morfología in vitro.

Los elementos más importantes a considerar son: textura, topografía y pigmentación. La textura puede ser lanuginosa, algodonosa, pulverulenta (de granos finos o arenosos), filamentosa o lisa. La topografía puede ser plana, levantada, en pliegues, cerebriforme o crateriforme. También es importante la pigmentación de la colonia tanto en la superficie como en el reverso. Con estos elementos se pueden caracterizar varios organismos. (ver tabla No. 2) El diagnóstico definitivo se hace con la identificación de características propias del hongo vistas al microscopio.<sup>10</sup>

	<i>Trichophyton</i>	<i>Microsporium</i>	<i>Epidermophyton</i>
<b>Macroconidios</b>			
<b>Frecuencia</b>	Raros	Abundantes	Abundantes
<b>Forma</b>	De cigarro / lápiz	En huso / achatados	Clava
<b>Pared</b>	Delgada / suave	Gruesos / equinulados	Delgada / suave
<b>Microconidios</b>			
<b>Frecuencia</b>	Abundantes	Ocasionales	No hay
<b>Forma</b>	Específica de especie	No específica	No hay

Tabla No.2 Características de la esporulación de dermatofitos<sup>10</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las dermatofitosis pueden verse clínicamente como lesiones de diseminación superficial o como lesiones limitadas a un área pequeña del cuerpo. La misma especie de dermatofito puede causar alteraciones diferentes en distintas localizaciones, por el contrario, lesiones similares pueden ser producidas por hongos de especies y aún géneros diferentes, así que nos es posible clasificar las dermatofitosis basados en la expresión clínica o el agente causante, siendo por lo tanto, más razonable utilizar la clasificación basada en el área del cuerpo comprometida:<sup>1,2,3</sup>

Las micosis superficiales<sup>9,3</sup> se clasifican de la siguiente forma:

- ✓ Tiña de la cabeza
- ✓ Tiña del cuerpo
- ✓ Tiña imbricada
- ✓ Tiña inguinal
- ✓ Tiña de las manos
- ✓ Tiña de los pies
- ✓ Tiña de las uñas

Las micosis profundas <sup>1,2,3</sup> se clasifican a continuación:

- ✓ Querión de Celso
- ✓ Favus
- ✓ Tiña de la barba
- ✓ Granuloma tricofítico
- ✓ Micetoma

### **1.1.B Tiña de los pies**

Es la forma más común de las dermatofitosis sintomáticas, causada en la mayoría de las veces por *T. rubrum*; otro agentes causales son *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*. Se ha estimado que 30 a 70% de los adultos pueden portar estos patógenos pero no necesariamente esto se traduce en enfermedad en la mayoría de los portadores.

Los pies presentan características especiales que favorecen el crecimiento del hongo. Cuando los factores ambientales, ocupación o uso de calzado oclusivo están presentes, la ausencia de glándulas sebáceas, las cuales producen lípidos fungistáticos y la presencia de un estrato córneo que es 30 a 50 veces más grueso que el de otras áreas del cuerpo (excepto las palmas) permite que las esporas del hongo puedan sobrevivir sin producir elementos invasores.

Existen tres presentaciones clínicas bien definidas: la más común es la forma interdigital, que inicialmente se presenta como un proceso descamativo, que usualmente afecta al cuarto o quinto espacios interdigitales, enseguida se presenta maceración secundaria a proliferación bacteriana.

La segunda presentación es una forma vesículo-ampollosa sobre impuesta en un territorio de moderada infección, hay prurito, vesículas y vesículo-pustulas que se pueden extender desde los espacios interdigitales al dorso del pie y las plantas de los pies. Esta variedad se puede complicar con linfangitis, linfadenitis y celulitis.

La tercera presentación es una forma hiperqueratósica con escamas, llamada forma de mocasín que afecta principalmente las áreas más gruesas de las plantas como el talón y se disemina a los lados del pie, pudiendo presentar escaso eritema y descamación

furfurácea. Esta es causada con mayor frecuencia por *T. rubrum* y tiende a ser crónica y con frecuencia se asocia a tiña de las uñas.

Puede esta forma clínica manifestarse como el conocido síndrome de dos pies una mano, donde además de los hallazgos de las plantas de los pies se encuentra una palma afectada por anhidrosis e hiperqueratosis, con aumento de los pliegues y descamación fina.<sup>14, 15</sup>

El agente causal más frecuente es *T. rubrum* pero la frecuencia puede variar en diferentes regiones geográficas. En México, Leyva, Méndez y Arenas, en un estudio retrospectivo en 1023 pacientes con sospecha de pie de atleta encontraron el cultivo positivo en 309 de estos (30.20%). Los agentes causales fueron en 68.6% *T. rubrum*, en 4.85% *T. metagrophytes*, en 3.8% *M. canis* y otros agentes fueron aislados en menor número. Otros estudios han mostrado hallazgos similares con 76% *T. rubrum*, 17% *T. mentagrophytes*, 1% *E. Floccosum* y 6% *Candida sp.*<sup>12</sup>

El *T. rubrum* puede producir todas las formas clínicas y es el agente encontrado con más frecuencia en las presentaciones en mocasín, especialmente en aquellos pacientes atópicos o con infección por V.I.H. La forma interdigital puede ser producida por cualquiera de los gérmenes anteriores y además por *Candida*. La forma vesiculosa usualmente es producida por *T. metagrophytes*

Gérmenes saprofitos frecuentemente aislados de la tierra, el aire, el agua o fomites producen cuadros similares a la *tinea pedis*, probablemente la infección se adquiere por contacto directo y rara vez afectan la piel o el pelo. Los agentes más frecuentes encontrados son: *Fusarium* y *Aspergillus*, cuando se sospechan estos agentes debe hacerse cultivo en medio sin antibióticos.

En resumen, el diagnóstico de la tiña de los pies debe basarse en el cuadro clínico y la confirmación micológica. El diagnóstico diferencial se hace con: dermatitis por contacto, psoriasis pustulosa, bacterides pustulosas, piodermias y dishidrosis.<sup>11</sup>



### **1.1.C Onicomicosis**

Representan aproximadamente 30% de todas las infecciones causadas por hongos de las cuales, tres grupos ocasionan la mayoría de los cuadros clínicos: dermatofitos, levaduras y mohos. El agente más frecuentemente aislado en casos de onicomicosis de los pies es *T. rubrum*, y en las manos *Candida*. Entre los mohos, especies de *Scytalidium* pueden infectar tanto uñas de los pies, las manos y la piel adyacente.<sup>13</sup>

El mecanismo de producción de la enfermedad se debe a la penetración del agente a través de la queratina blanda del hiponiquio, por el borde lateral de la uña o por la parte proximal afectándose el eponiquio, en la uña la infección se extiende por una red de túneles excavados en la queratina.<sup>2</sup>

Se reconocen cuatro formas clínicas:

1. La forma subungueal distal o lateral (ODLS), es la más frecuente asociada a infección por dermatofitos.
2. La onicomicosis blanca superficial (OBS), frecuentemente causada por *Acremonium* y *T. rubrum*.
3. Onicomicosis proximal subungueal, (OPS) causada por *Candida* o por dermatofitos (forma más frecuentemente reportada en pacientes con afección por VIH).
4. onicomicosis distrófica total, causada también por dermatofitos.<sup>4</sup>

### **1.1.D Tiña inguinal**

Llamada también eccema marginado, es una dermatofitosis que afecta la región genital e incluye infecciones que afectan los genitales, el pubis, la piel perineal y la perianal.

La transmisión puede ocurrir por diversos mecanismos: por contacto directo entre individuos infectados y no infectados, o por contacto con objetos no vivos que tengan escamas infectadas. Agentes causales como *E. floccosum* pueden sobrevivir por largos periodos en las escamas de los individuos infectados, lo cual es una fuente de infecciones futuras difíciles de erradicar. Como en otras dermatofitosis, el clima húmedo y cálido, además de las ropas oclusivas son importantes en la iniciación y propagación de la infección. Se presenta en los países templados en la época de verano.

Otro elemento importante en la epidemiología de esta entidad es la presencia de infección por dermatofitos en otras áreas del cuerpo, lo cual crea un reservorio para la autoinfección.

La enfermedad afecta predominantemente a hombres jóvenes, es pruriginosa y puede haber dolor por infección secundaria. Los hongos más frecuentemente aislados son: *T. rubrum*, *E. floccosum* y *T. mentagrophytes*. Las lesiones causadas por *E. floccosum* usualmente se presentan como placas eritemato escamosas pardas, con un borde elevado y bien definido, el cual se extiende hacia la periferia, presenta vesículas o vesículo-pústulas, las formas crónicas pueden mostrar liquenificación.

La tiña inguinal causada por *T. mentagrophytes* muestra eritema, vesículas, exudación y áreas escoriadas mientras que aquella causada por *T. rubrum* generalmente es seca, presenta descamación y liquenificación como norma y el escroto aparece normal.

Las tiñas causadas por *E. floccosum* rara vez se extienden más allá del área genitocrural y la parte superior y media de las piernas. Las ocasionadas por *T. rubrum* con frecuencia se extienden a la piel adyacente del abdomen inferior, región glútea y a la región perianal. A veces se pueden presentar cambios secundarios que pueden dificultar el diagnóstico clínico como: liquenificación secundaria al rascado que puede dar imagen de liquen simple crónico. Las infecciones pueden a veces enmascarar cuadros de *tinea cruris* crónica donde observaremos maceración y áreas con pústulas. El diagnóstico diferencial incluye psoriasis, dermatitis seborreica, candidiasis, eritrasma y liquen simple crónico.<sup>1,2,3,4</sup>

### **1.1.E Tiña del cuerpo**

*Tiña corporis* o herpes circinado, es la tiña de la piel lampiña con excepción de aquellos sitios ya descritos como tiña de los pies, de las manos e inguinal.

Es causada por todas las especies de dermatofitos. Es una enfermedad cosmopolita que afecta a las personas de cualquier edad, sexo y es más frecuente en niños. Algunas veces se presenta en epidemias familiares. Los dermatofitos aislados con mayor frecuencia son del género *Trichophyton* y *Microsporum*.

Las lesiones se inician como placas eritemato-escamosas anulares, de borde activos y bien delimitados, la placa es de crecimiento excéntrico y tiende a sanar en el centro, dependiendo del agente causal tendremos placas pequeñas (microspóricas) las cuales afectan con mayor frecuencia áreas expuestas. Por otra parte, las tiñas tricofíticas, más frecuentes en el adulto tienden a producir lesiones menos inflamatorias, menos numerosas, confluentes que a veces pueden alcanzar grandes tamaños, son policíclicas e irregulares. Los agentes etiológicos más frecuentes son: *T. rubrum*, *M. canis*, *T. metagrophytes*.

Existe una forma poco frecuente, la dermatofitosis glutea o epidermofitosis de la zona del pañal, se presenta en menores de tres años, como su nombre lo indica afecta la zona del pañal y partes vecinas. Al examen clínico se observan placas eritemato-escamosas anulares con pápulas y vesículas que dejan áreas de piel sana, es causada por *E. floccosum*.

La tiña imbricada o tokelau causada por *T. concentricum* ocasiona lesiones policíclicas con escamas que se adhieren por uno de sus bordes y dan el aspecto de encaje. Afecta grupos indígenas de ciertas áreas geográficas (Islas del Pacífico, México, Centro y Sudamérica).

Las manifestaciones clínicas de la *tinea corporis* tienen manifestaciones diversas así que el diagnóstico diferencial con otras entidades dermatológicas es amplio: eccema numular, eritema anular centrífugo, granuloma anular, psoriasis, dermatitis seborreica y pitiriasis rosada, como las más frecuentes.<sup>1,2,3,4</sup>

La cuidadosa observación clínica puede facilitar el diagnóstico, pero a la menor duda es necesario hacer un estudio micológico.

El hongo aislado con mayor frecuencia en este tipo de tiña es *T. rubrum* y *M. canis*. Según estudios que se han realizado se ha observado que la *tinea corporis* tiene preferencia especial por el tronco y las extremidades.

### ***1.1.F Tiña de la cabeza***

Es la dermatofitosis del cuero cabelludo y el pelo, propia de los niños pero puede afectar personas de cualquier edad, los agentes responsables son del género *Microsporum* y *Trichophyton* siendo *M. canis* y *T. tonsurans* los hongos más diagnosticados, aunque en ciertas áreas geográficas como por ejemplo África, *T. violaceum* es responsable de grandes brotes epidémicos, reportándose su presencia hasta en 41% de niños de edad preescolar como portadores sanos.<sup>14</sup>

Se presentan dos variedades clínicas: La seca, la cual se subdivide en tricofítica y microspórica. La tricofítica ocasiona alopecia difusa a placas pequeñas intercaladas con pelos sanos que a veces se observa como punteado negro (granos de pólvora), por otro lado las tiñas microspóricas producen placas redondeadas de mayor tamaño y los pelos se ven cortados al mismo nivel.

La forma inflamatoria o querion de Celso más frecuentemente asociada a infección por *M. canis* y *T. metagrophytes* presenta masa inflamatoria con pústulas y abscesos. Una forma especial es la tiña fávica causada casi exclusivamente por *T. schoenleinii*.

Dependiendo de la parasitación del pelo se clasifican en endothrix o ectoendothrix.<sup>3</sup>

Con frecuencia la tiña de la cabeza puede presentar complicaciones como: linfadenitis, aún en pacientes que presentan solamente descamación, piodermias, ides, así como asociación con tiña del cuerpo y con frecuencia alopecia cicatricial a los pocos días de iniciado el tratamiento.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: dermatitis atópica y psoriasis, cuando estamos frente a una forma seca.<sup>1,2</sup>

## 1.2 TRATAMIENTO GENERAL DE LAS MICOSIS

El tratamiento de la dermatofitosis depende de una serie de circunstancias como son: topografía clínica, extensión y profundidad del padecimiento. Los agentes causales son prácticamente sensibles a los mismos tratamientos. Existen dos tipos de terapia: sistémica y tópica, con indicaciones precisas para cada una.

### 1.2.A Terapia sistémica:

Se debe utilizar en los siguientes casos:

- ✓ Tiñas de la cabeza (seca e inflamatoria)
- ✓ En tiñas de las uñas.
- ✓ En tiñas crónicas, muy extensas o recidivantes.
- ✓ En dermatofitosis profundas (granulomas dermatofíticos y enfermedad de Hadina)
- ✓ En tiñas corticoestropeadas en dermatofitosis que no respondan a la terapia tópica normal.

Los antimicóticos sistémicos son los siguientes:

### Griseofulvina

Antimicótico extraído de *Penicillium griseofulvum*, es un fungistático que se usa como tratamiento de elección en las tiñas de la cabeza y es sumamente útil para las uñas. Se administra por vía oral, llega a la capa córnea por medio de la queratopoyesis, deteniendo el crecimiento del hongo, el cual es expulsado por el mismo proceso.<sup>15</sup>

La dosis recomendada fluctúa entre 10- 20 mg/Kg de peso por día por tiempo variable, y es importante no sobrepasarse de 1 g/día (ver tabla No.3).

<b>Edad</b>	<b>Dosis de Griseofulvina normal (mg / día)</b>	<b>Dosis de Griseofulvina micronizada (mg / día)</b>
1-3	125	82
3-6	250	165
6-10	375	245
Más de 10	500	330

Tabla No.3 Dosis de Griseofulvina

En pacientes que pesen más de 70 Kg debe emplearse la dosis de 750 mg/día o en dosis micronizada de 500 mg/día. El tiempo aproximado de terapia, depende del tipo de tiña (ver tabla No. 4):

<i>Tipo de tiña</i>	<i>Tiempo aproximado de terapia con Griseofulvina</i>
Tiña de la cabeza	6-8 semanas
Tiña de los pies y manos	5-6 semanas
Tiña del cuerpo y de la ingle	3-4 semanas
Tiña de las uñas de las manos	5-6 meses
Tiña de las uñas de los pies	8-12 meses

*Tabla No.4* Tiempo de tratamiento con Griseofulvina

En el caso de la tiña de las uñas es recomendable el uso de tratamiento tópico concomitante que ayude a disminuirlo, se puede usar algún antimicótico como isoconazol, miconazol o tolciclato en solución y de preferencia en barniz.

Para la tiña de la cabeza, la sola acción de la Griseofulvina es suficiente para erradicar el padecimiento, pero en ocasiones se deben asociar algunos otros fármacos, como para el querion de Celso.

La Griseofulvina tiene poca acción en la tiña de los pies y manos, esto no se debe en si al medicamento, sino más bien porque este tipo de tiñas cursan con excesiva hiperqueratosis, que no permite llegar el fármaco a la capa córnea, por lo que se recomienda aplicar concomitantemente algún queratolítico como ácido salicílico o urea. La Griseofulvina tiene en general buena acción en la tiña fávica y el Tokelau.<sup>15</sup>

El medicamento no es totalmente inocuo, presenta algunos efectos secundarios que fluctúan entre 1 y 10% de los pacientes tratados. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, irritación gástrica, fotosensibilidad y vómito. En aproximadamente 0.1 % se ha observado hepatotoxicidad. Este fármaco está contraindicado en el embarazo y en los primeros meses de vida.

**IMIDAZOLES Y TRIAZOLES****Ketoconazol**

Es un derivado imidazol, efectivo en la mayoría de tiñas, es sumamente útil en tiña de la cabeza y uñas, se recomienda también en tiñas muy extensas, crónicas y recidivantes, en especial en la tiña de la ingle cuando está asociada a candidosis debido a que este medicamento es de amplio espectro.

La dosis del ketoconazol es de 3 mg/Kg de peso por día por vía oral, y un esquema sencillo de manejo es el siguiente (ver tabla No. 5):

<i>Edad (años)</i>	<i>Dosis de ketoconazol</i>
1-3	50
3-10	100
Mayor a 10 años	200

*Tabla No.5 Dosis de Ketoconazol*

En caso de granulomas dermatofíticos o pacientes que sobrepasen los 70 Kg de peso, se puede duplicar la dosis a 400 mg/día.

El ketoconazol es un medicamento fungistático, y por lo tanto actúa de manera similar a la Griseofulvina, es decir, por queratopoyesis, el tiempo promedio de terapia es prácticamente igual, y las ventajas que presenta son: el amplio espectro y su utilidad para los casos de micosis mixtas (tiñas más candidosis), genera menos efectos secundarios: aproximadamente un 1% de los casos tratados refieren cefalea, irritación gástrica, vómitos y excepcionalmente (0.1%) a dosis muy elevadas se ha comprobado efectos hepatotóxicos y antiandrogénicos. Está contraindicado en el embarazo y en los primeros meses de vida.<sup>15</sup>

**Itraconazol**

Es un derivado triazol similar al ketoconazol, sus indicaciones y mecanismo de acción son prácticamente iguales. Se administra oralmente a la dosis de 100 mg/día, con buenos resultados en la mayoría de las tiñas. En niños mayores de 3 años la dosis promedio es de 50 mg/día, aunque todavía no existe una presentación pediátrica en

México. El itraconazol, en general, es un medicamento con pocos efectos colaterales, menores que la griseofulvina y el ketoconazol.

### **Fluconazol**

Es un derivado triazol. Se considera sumamente efectivo en todas las variedades de tiña, se administra por vía oral y su dosis fluctúa entre 100-150 mg/día al igual que el itraconazol, presenta pocos efectos secundarios.<sup>15</sup>

### **Alilaminas**

Son un grupo de antimicóticos fugistáticos de reciente creación, tienen buena acción contra la mayoría de dermatofitos, y al igual que los imidazoles y triazoles presentan pocos efectos secundarios, los más utilizados son el naftifine y terbinafine, este último se da oralmente a la dosis de 250 mg/día. Se observan buenos resultados en los casos de tiñas de pies, manos cuerpo e ingle, sin embargo parece tener poco efecto en las candidosis.<sup>15</sup>

#### **1.2.B Terapia tópica**

Es útil para los casos pocos extensos o diseminados, se debe emplear sobre todo en tiñas de la piel lampiña.

Existe una serie de productos que han sido utilizados a través de los años con buenos resultados y bajo costo, como por ejemplo: urea, ácido salicílico y ácido benzóico, además de sus propiedades antimicóticas, son queratolíticas, por lo tanto, se pueden emplear para las tiñas hiperqueratósicas de las manos y los pies. El ácido salicílico se maneja a una proporción del 3 al 5%, la urea entre 10 al 20% o bien se pueden aplicar en forma de solución de Withfield.

Cuando las uñas están totalmente parasitadas, no se recomienda extirparlas quirúrgicamente, debido a que están dañadas desde la matriz, por lo tanto, vuelven a salir parasitadas, en el caso que las uñas generen muchas molestias al paciente, se pueden retirar con urea entre 40-60% (base de vaselina) en forma oclusiva, es importante dar por



lo menos un mes antes del tratamiento sistémico (griseofulvina o ketoconazol) y continuar posteriormente hasta que la uña salga sana.<sup>15</sup>

Existe una serie de productos nuevos que se usan tópicamente con buenos resultados, la mayoría de ellos por un tiempo promedio de 3 semanas para la tiña del cuerpo o ingle, y de 5 a 6 semanas para la tiña de pies y manos.

Dentro de los productos más utilizados se pueden citar los siguientes:

#### **Carbanilatos:**

Tolnaftato y tolclolato al 1% con aplicaciones de 2 veces por día, éste último es de amplio espectro y tiene buena acción contra candidosis y pitiriasis versicolor.<sup>15</sup>

#### **Imidazoles:**

Su espectro de acción y tiempo de terapia son similares, entre los compuestos pertenecientes a este grupo, las ventajas que presentan algunos de ellos, radican en el mejor vehículo que utilice la casa farmacéutica, algunos de ellos requieren forzosamente de dos aplicaciones al día, como miconazol, clotrimazol, sulconazol, isoconazol, oxiconazol, tioconazol y econazol, en cambio el ketoconazol, el bifonazol e itraconazol sólo requieren de una aplicación. La mayoría de estos productos viene en cremas y soluciones.

Hay algunos antimicóticos en forma de talcos (clotrimazol, tolclolato, etc.), son útiles en tiñas de pliegues, por su acción secante. Esta presentación también tiene un fin profiláctico al usarse en calcetines y zapatos.

Como podemos observar, la mayoría de los compuestos utilizados en el tratamiento de las micosis superficiales, son compuestos de tipo imidazol, los cuales tienen precisamente como característica general y principal de su estructura, un núcleo imidazólico. Estos compuestos se caracterizan por su obtención mediante reacciones de síntesis.

La propuesta que se plantea en el presente trabajo, es una nueva alternativa en el tratamiento de estos padecimientos. Se propone la utilización de un aceite esencial como principio activo en una crema de uso tópico para ser utilizada en este tipo de padecimientos.

Con esto, lo que se busca es tener una mayor diversidad en medicamentos para el tratamiento de los padecimientos de la piel, los cuales, son de suma importancia para la sociedad en general.

### 1.3 ACEITES ESENCIALES

El hombre, frente a la enfermedad y para luchar contra ella, debió buscar los remedios en su ambiente, es decir en el reino vegetal. Por lo tanto y a través de sucesivos tanteos, fue utilizando las plantas que tenía a su disposición y aprendió a distinguir las plantas que le eran provechosas de las que le eran tóxicas.

Los primeros vestigios que tenemos fueron encontrados en sepulturas y tienen una antigüedad de 60 000 años. Los primeros rastros de cultivos medicinales datan de 30 000 años. Las más antiguas prescripciones médicas conocidas, se encuentran entre los escritos sumerios, 4 000 años A.C.

Durante milenios, la acción terapéutica de las plantas se conoce por la observación de sus efectos sobre el curso de las enfermedades. La eficacia de las plantas no fue puesta en duda por los grandes investigadores de los siglos XVIII y XIX, que en mérito a la eficacia reconocida de algunas plantas, investigaron sus compuestos bioquímicos o principios activos. De esta manera es como surgió la utilización de los aceites esenciales.

Los aceites esenciales son concentrados aceitosos que se extraen por medio de algún proceso de las hojas, flores, semillas, corteza, raíces o frutos de diversas plantas. La mayor parte de los aceites se obtienen de plantas a través de procesos de destilación.

Los aceites esenciales tienen una enorme cantidad de usos y se obtienen tanto de plantas cultivadas como de plantas silvestres. FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) (1998) estima que existen alrededor de 3 000 aceites esenciales conocidos a nivel mundial, de los cuales aproximadamente el 10% tienen importancia comercial. La mayoría de los aceites se usan en cosméticos, masajes, aromaterapia, artesanías o en productos de limpieza; otros son usados como repelentes de insectos tanto para el hombre como para el ganado, y en medicina se aplican en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones. La extracción de aceites esenciales no es una industria popular en México; ya que éstos se importan.

La extracción de los aceites esenciales de las partes vegetales se realiza de diversas formas, en función de la calidad del aceite por extraer y de la estabilidad de sus constituyentes.

A continuación se enlistan los métodos de obtención de aceites esenciales más utilizados:

### Trituración

Se colocan las plantas (o la parte de ellas elegida) en un mortero, presionándolas con piedra y absorbiendo las esencias con una esponja.

### Destilación por vapor

La parte vegetal se pone en contacto directo con vapor y los aceites son recolectados directamente.

### Presión fría

Utilizada en especial con los cítricos (naranja y limón). Se presiona la cáscara con máquinas adecuadas a tal fin.

### Enfleurage

Es el más antiguo de los métodos. Se exponen las plantas al sol durante dos semanas en un recipiente conteniendo aceite vegetal. Las plantas se renuevan periódicamente de modo de obtener la mayor concentración de aceite esencial en la mezcla.<sup>30</sup>

## 1.4 *Melaleuca alternifolia* ( Aceite Esencial del Árbol del Té )

*Melaleuca alternifolia* es un árbol conocido como "Árbol del Té Australiano" o "tea tree oil", pertenece a la familia de las *Mirtáceas* (*Myrtaceae*). Posee propiedades como: efecto germicida penetrante, bacteriostático y fungistático que han sido probados clínicamente.

### 1.4.A HISTORIA

El tea tree oil (TTO) o Aceite del Árbol del Té, es un aceite esencial natural obtenido de las hojas del árbol *Melaleuca alternifolia* por medio del método de destilación por arrastre por vapor. Estos árboles son endémicos de la costa sub-tropical de Australia. Crece en suelos arenosos con un promedio anual de lluvias de 125 mm. Los indígenas Koori sabían de sus propiedades curativas desde hace miles de años. Aplicaban una masa preparada con las hojas trituradas para tratar cortes y heridas e inhalaban hojas trituradas para congestiones. Los primeros colonos europeos adquirieron algunos de los conocimientos acerca del Aceite del Árbol del Té de los nativos; pero no fue hasta 1920 cuando el aceite de *Melaleuca* fue comercializado para uso dental y quirúrgico. En los años 30's y principios de los 40's el Aceite del Árbol del Té era reconocido como un perfecto antiséptico de uso tópico. En la segunda guerra mundial los soldados australianos llevaban Aceite del Árbol del Té en su botiquín de primeros auxilios. Después del advenimiento de los antibióticos en la posguerra su uso como germicida natural fue ignorado a instancias de las nuevas drogas sintéticas que suponían ser el fin de todas las enfermedades. No podemos ignorar el beneficio que los antibióticos modernos en el tratamiento de serias infecciones, pero tampoco nos debemos olvidar de los indeseables y peligrosos efectos colaterales y el desarrollo de cepas resistentes a esos fármacos. Durante los 60's se redescubrió la *Melaleuca alternifolia*, cubriendo la necesidad de una alternativa saludable en el campo de los germicidas y antimicóticos.<sup>31, 25, 26, 27, 28, 29</sup>

### 1.4.B COMPOSICIÓN DEL ACEITE

El aceite contiene una mezcla compleja de alcoholes mono y sesquiterpénicos. En la siguiente tabla se enlistan algunos de los componentes que forman al aceite esencial del Árbol del Té.

<b>Componentes</b>	<b>Mínimo %</b>	<b>Máximo %</b>
Terpinoleno	1,5	5,0
1,8-Cineol	3,0	7,0
alfa-Terpineno	5,0	13,0
gamma-Terpineno	10.0	28.0
p-Cymeno	0.5	12.0
Terpinen-4-ol	37.0	45.0
alfa-Terpineol	1.5	8.0
Limoneno	0.5	4.0
Sabineno	Trazas	3.5
Aromadendreno	Trazas	7.0
delta-Cadineno	Trazas	8.0
Globulol	Trazas	3.0
Viridiflorol	Trazas	1.5
alfa-Pineno	1.0	6.0

Tabla No.6 Componentes del aceite del árbol del Té

#### 1.4.C PROPIEDADES Y BENEFICIOS

##### Monografía del Aceite del Árbol del Té

**Nombre científico:** *Melaleuca alternifolia*

**Familia:** Myrtaceae

**Procedencia:** Australia

**Método de obtención:** Destilación a vapor de hojas y corteza

**Olor:** Fresco alcanforado

**Apariencia:** Aceite de color amarillo pálido a amarillo

**Propiedades:** Este aceite tiene un gran poder de penetración a través de la piel. Actúa como un potente antiséptico, antimicótico y antiviral por lo que es muy útil en el tratamiento de acné, micosis superficiales, bactericida, cicatrizante, expectorante y humectante. En la aromaterapia ya que se dice tonifica además de ofrecer un efecto relajante.

El Aceite del Árbol del Té ha demostrado poseer muchas propiedades, desde su actividad antimicrobiana de amplio espectro, hasta su excelente solubilidad y penetración dérmica. Pero las propiedades más conocidas son las relacionadas con la actividad antimicrobiana. Muchas publicaciones han demostrado que el Aceite del Árbol del Té es efectivo contra un amplio espectro de bacterias tanto Gram positivas como negativas, así como levaduras y hongos. El principal componente antimicrobiano del Aceite del Árbol del Té es el terpinen-4-ol.<sup>17, 25, 26, 27</sup> La actividad del aceite aumenta rápidamente cuando la

concentración del terpinen-4-ol llega a niveles mayores al 40%. Más allá de este nivel hay solo un incremento marginal en la actividad antimicrobiana del aceite. Otros componentes como el terpineol también han mostrado tener actividad antimicrobiana pero generalmente sólo está presente en niveles relativamente bajos. (ver tablas No. 7, 8 y 9)<sup>17</sup>.

25, 26, 27, 28, 29

Bacterias Gram Positivas	CIM (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2
<i>S. aureus</i> resistentes a Meticilina	0.2-0.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.5
<i>Bacillus cereus</i>	0.3
<i>Bacillus subtilis</i>	0.3-0.4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.2-0.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25
<i>Micrococcus luteus</i>	0.2-0.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.5-0.75
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.4-0.5
<i>Streptococcus Beta hemolitico</i>	0.50

Tabla No.7 Valores de Concentración mínima inhibitoria contra bacterias gram positivas

Bacteria Gram Negativas	CIM (%)
<i>Escherichia coli</i>	0.2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.3
<i>Citrobacter spp</i>	0.5-1.0
<i>Shigella sonnei</i>	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5-1.00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.0-2.0
<i>Proteus vulgaris</i>	0.2-0.3
<i>Serratia marcescens</i>	0.2-0.3

Tabla No.8 Valores de Concentración mínima inhibitoria contra bacterias gram negativas

Hongos y Levaduras	CIM (%)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.3-0.4
<i>Trichophyton rubrum</i>	1.0
<i>Aspergillus niger</i>	0.3-0.4
<i>Aspergillus flavus</i>	0.4-0.5
<i>Candida albicans</i>	0.2
<i>Pityrosporum ovale</i>	0.2

Tabla No.9 Valores de Concentración mínima inhibitoria contra hongos y levaduras

La actividad antimicrobiana del Aceite del Árbol del Té podría estar relacionada con un efecto sinérgico de los componentes individuales del aceite.<sup>17</sup> Para optimizar la eficacia de las formulaciones de productos contra una amplia gama de microorganismos es importante comprender las variadas funciones de los componentes del aceite. Las investigaciones de la estructura y función de los diversos componentes del aceite están recién en sus primeros estadios.

Los ensayos efectuados por el Australian Tea Tree Oil Research Institute determinaron que el Aceite del Árbol del Té provoca la muerte celular de la *Escherichia coli* (cepa AG100) acompañada de una inhibición de la respiración y la formación de vesículas extracelulares que pueden observarse mediante microscopía electrónica. Estos efectos inhibitorios conducen a la ruptura de la función y estructura de la membrana celular por la acumulación de los monoterpenos del aceite de *Melaleuca alternifolia*.

Además de esta acción física sobre la membrana celular, se cree que también afecta estructuras intracelulares que actualmente son objeto de estudio. La composición compleja de este aceite lo hace más versátil que otras sustancias usadas como antimicrobianos. La mayor diferencia estriba en que mantiene la actividad antimicrobiana aún en presencia de materia orgánica, como sangre y pus.<sup>17, 25, 26, 27, 28, 29</sup>

#### **1.4.D USO COMO CONSERVADOR EN COSMÉTICOS**

La mayor parte de los cosméticos modernos proveen un medio lo suficientemente rico para el desarrollo de bacterias y hongos, esta contaminación microbiana es una de las causas que pueden acortar el tiempo de anaquel de cualquier producto. La incorporación de aceites esenciales con acción antimicrobiana es una alternativa de menor fitotoxicidad. Se ha demostrado, que una concentración de 0.5% de Aceite del Árbol del Té actúa eficazmente como conservador de diversas preparaciones cosméticas; tales como geles y cremas de diferente tipo de emulsión.<sup>17, 25, 26, 27, 28, 29</sup>



## 1.5 EMULSIONES

Una emulsión es un sistema heterogéneo consistente de al menos dos fases inmiscibles entre sí, una de las fases se encuentra dispersa como pequeñas gotitas en otra fase formando así la emulsión.

La fase que se encuentra en forma de gotas finamente divididas es llamada dispersa o fase interna.

La fase la cual forma la matriz en la cual la fase interna se encuentra suspendida es llamada fase externa o discontinua. (ver figura No. 1) <sup>16</sup>

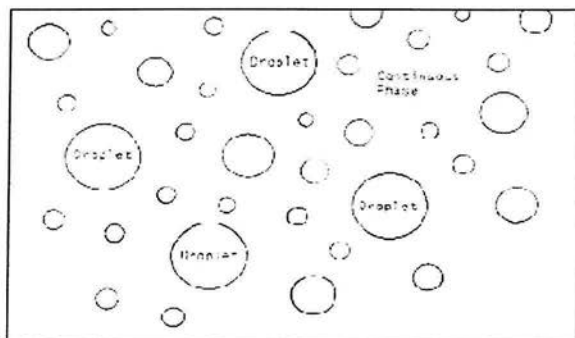


Fig. 1 Dibujo ejemplificando el aspecto de una emulsión <sup>16</sup>

Generalmente las fases que forman una emulsión son agua y aceite, es decir una fase acuosa y una fase oleosa.

Cuando se agitan ambas fases estas tienden a formar gotas y posteriormente formar una emulsión; cuando esta agitación cesa las gotas se separan nuevamente en dos fases. Para evitar que esta separación se vuelva a presentar es necesario la utilización de compuestos estabilizantes llamados emulsificantes o surfactantes.<sup>19</sup>

De acuerdo con las características de las fases que forman a una emulsión estas se pueden clasificar en dos tipos:

### **1.5.A Emulsiones (O/W) Aceite en agua**

En este tipo de emulsiones, la fase oleosa es la fase dispersa y la fase acuosa es la fase continua. Algunas formas farmacéuticas de administración oral pertenecen a este tipo de emulsiones, en el caso de cremas y lociones utilizadas en su mayoría en la industria cosmética pertenecen a este grupo.

### **1.5.B Emulsiones (W/O) Agua en Aceite.**

Este tipo de emulsiones están formadas por agua como fase dispersa y aceite como fase continua. Este tipo de emulsiones son usadas de forma tópica como emolientes.<sup>17</sup>

Ambos tipos de emulsiones tienen un amplio rango en lo que se refiere a su consistencia, el cual va a depender de los componentes usados en cada una de las fases, así como el tipo de emulsificante. Las proporciones utilizadas en cada fase así como los demás componentes van a tener un marcado efecto en la emulsión.<sup>17</sup>

Inicialmente si observamos los diferentes componentes que forman parte de la formulación y se analizan las proporciones en las cuales se encuentra cada uno de los mismos, aquella fase que forme la mayor proporción dentro de la emulsión será la fase continua y aquella en menor proporción la fase dispersa y de esta forma determinar el tipo de emulsión.

La formulación desarrollada en este trabajo fue una emulsión aceite en agua O/W, ya que este tipo de emulsiones son utilizadas generalmente en la industria farmacéutica para la elaboración de cremas para uso tópico.

Además de esta sencilla forma de determinar el tipo de emulsión, existen otros métodos los cuales nos permiten llevar a cabo esta identificación.

### ***1.5.C Métodos para la identificación del tipo de emulsiones***

#### **Método de solubilidad**

Este método consiste en lo siguiente: un tinte coloreado soluble en un componente, pero insoluble a otro se añade a la emulsión y la mezcla se agita nuevamente. Si el color se extiende a través de toda la emulsión, la fase en la que el tinte es soluble es la continua, si el color aparece en manchas discontinuas se trata de la fase dispersa.

Los colorantes más utilizados en la realización de esta prueba con el Rojo Sudán III, que tiene la característica de ser soluble en las fases oleosas y Azul brillante FCF, el cual es soluble en agua.

#### **Método de dilución de fase**

Este método se basa en el hecho de que una emulsión es fácilmente diluible por el líquido que constituye la fase continua.

La prueba se lleva a cabo colocando dos gotas de emulsión en un portaobjetos de vidrio, una gota de un componente se añade a cada gota y se remueve ligeramente. El componente que se mezcla con mayor facilidad con la emulsión se considera la fase continua

#### **Método del papel filtro**

Este método sólo se aplica a las emulsiones de aceites pesados y agua y depende de sus respectivas capacidades de mojar el papel filtro.

Una gota de emulsión se coloca sobre un trozo de papel filtro, si el líquido se extiende rápidamente dejando una pequeña gota en el centro, la emulsión es Aceite en agua (O/W), si no se lleva a cabo el extendido se trata de una emulsión Agua en aceite (W/O).<sup>17</sup>

Dentro del amplio campo de estudio de las emulsiones existe un concepto muy importante que nos ayuda al igual que los métodos mencionados anteriormente a determinar el tipo de emulsión que se tiene. Este concepto es llamado comúnmente **HLB** que significa **Balance Hidrofílico-Lipofílico**.

### 1.5.D HLB Balance Hidrofílico-Lipofílico

En este sistema cada agente emulsificante tiene un número denominado valor de HLB, el cual representa las tendencias hidrofílicas y lipofílicas de los emulsificantes.

La mayoría de los emulsificantes de tipo hidrofílico tienen un alto valor de HLB, mientras que los emulsificantes con valores menores de HLB se consideran de tipo lipofílico.

Un emulsificante con un valor de HLB menor de 7 será preferentemente soluble en la fase oleosa y favorecerá la formación de una emulsión W/O.

Los emulsificantes con un valor mayor a 7 tendrán más afinidad con la fase acuosa promoviendo de esta forma la formación de una emulsión O/W. (ver tabla No. 10) <sup>17</sup>

<b>Relación entre intervalo de HLB y la aplicación del emulsificante</b>	
<b>Intervalo de HLB</b>	<b>Aplicación del emulsificante</b>
0-3	Agente antifoaming
4-6	Agente emulsificante (para emulsiones W/O)
7-9	Agentes wetting
8-18	Agente emulsificante (para emulsiones O/W)
13-15	Detergentes
10-18	Agentes solubilizantes

Tabla No.10 Relación entre intervalos de HLB y la aplicación del emulsificante <sup>18</sup>

Para el caso de emulsiones O/W se recomienda para preparar emulsiones estables utilizar combinaciones de surfactantes hidrofílicos y lipofílicos.

El sistema de HLB no nos da cantidades de las mezclas de emulsificantes que se requieren para llevar a cabo la emulsión.

Para poder calcular el HLB total de una emulsión es necesario tener el HLB de los agentes emulsificantes dentro de la emulsión así como saber el porcentaje en el cual se están utilizando dentro de la formulación y posteriormente proceder a calcularlo como sigue:

$$HLB_{total} = [ (HLB_1)(\%_1) + (HLB_2)(\%_2) ] / 100 = \text{valor de HLB}$$

Posteriormente comparamos el valor de HLB total obtenido de este calculo y lo comparamos con los siguientes valores de HLB totales los cuales ya se encuentran determinados dependiendo del tipo de emulsión de que se trata.<sup>17</sup>

HLB (3-8) Emulsión W / O

HLB (8-18) Emulsión O / W

### 1.5.E CLASIFICACIÓN DE LOS EMULSIFICANTES

Los agentes emulsificantes son aquellos compuestos los cuales al ser utilizados en la elaboración de emulsiones van a brindarles estabilidad y con esto evitar la separación de las fases que componen a una emulsión.

Químicamente los emulsificantes son aditivos simples los cuales están formados por una cadena hidrocarbonada no polar con un grupo polar al final de la cadena.

La cadena hidrocarbonada es soluble en la fase oleosa, y el grupo polar en afin a la fase acuosa .( ver figura No. 2)<sup>17</sup>

Tomando en consideración lo anterior tenemos un compuesto atractivo para ambas fases.



Fig. 2 Estructura general de los emulsificantes<sup>17</sup>

Los emulsificantes se van a diferenciar unos de otros dependiendo de su comportamiento iónico, por lo que tomando en consideración esta característica, los emulsificantes se van a clasificar de la siguiente forma:

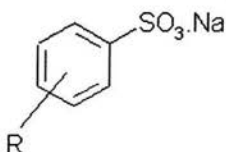
- Emulsificantes iónicos:
  - ✓ Emulsificantes aniónicos
  - ✓ Emulsificantes catiónicos
- Emulsificantes anfotéricos
- Emulsificantes No iónicos

### Emulsificantes iónicos

Los emulsificantes de tipo iónico están compuestos por un grupo lipofílico de tipo orgánico y un grupo hidrofílico. Estos se pueden dividir en aniónicos y catiónicos dependiendo de la naturaleza de su grupo activo. Los agentes emulsificantes aniónicos y catiónicos no se consideran compatibles entre sí.<sup>17</sup>

### Emulsificantes aniónicos

En solución se ionizan, pero considerando el comportamiento de sus grupos en solución, el grupo hidrófobo queda cargado negativamente.



Están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada que va de 10 a 14 átomos de carbono, y en su extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Representantes de este grupo son derivados del ión sulfato o de sulfonatos como es el dodecil sulfato de sodio o dodecil bencen sulfonato de sodio.

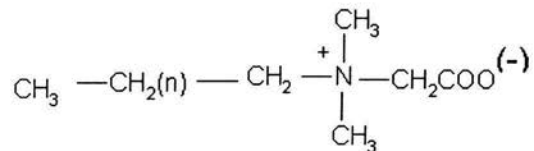
### Emulsificantes catiónicos

Son aquellos que en solución forman iones, resultando cargado positivamente el grupo hidrófobo de la molécula. Como representante de este grupo se encuentra el Bromuro de Cetil Amonio; en general, son compuestos cuaternarios de amonio o una amina grasa en medio ácido.

### Emulsificantes anfóteros

Los emulsificantes anfóteros o anfotéricos, como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos.

### **Alquil Dimetil Betaina**

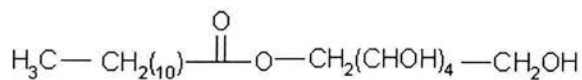


### Emulsificantes no iónicos

Se refieren principalmente a los derivados polioxietilenados y polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados de anhídridos del sorbitán alcanolamidas grasas etc.

Los emulsificantes no-iónicos tienen la ventaja de ser estables con la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y duras. Su naturaleza química los hace compatible con otros tensoactivos aniónicos, catiónicos y coloides cargados positiva y negativamente.

formula: Laurato de sorbitán



**1.5.F Componentes generales en la elaboración de una emulsión.**

Cuando se elabora una emulsión, los componentes que la forman van a variar dependiendo del tipo de emulsión que se quiera elaborar así como las características físicas que se desea para la emulsión tomando en consideración el uso de la misma, sin embargo entre ellas va a haber componentes los cuales siempre van a ser los mismos y caracterizan a una emulsión.<sup>18</sup> Dentro estos componentes podemos citar los siguientes:

- ✓ Principio Activo
- ✓ Fase acuosa
- ✓ Fase oleosa
- ✓ Emulsificantes
- ✓ Conservadores
- ✓ Humectantes

**1.5.G PROCESO DE ELABORACIÓN DE UNA EMULSIÓN**

En términos generales en el proceso de elaboración de una emulsión, el método de adición de las fases oleosa y acuosa, el porcentaje de cada uno de los componentes que se añaden, la temperatura de cada fase, la velocidad de agitación; así como el periodo de enfriamiento después de que se a realizado la mezcla van a tener un efecto en el tamaño de las gotas, la distribución, la viscosidad y la estabilidad de la emulsión final.

En lo que se refiere a las emulsiones O/W agua en aceite, generalmente lo que se hace es añadir la fase oleosa a la fase acuosa, sin embargo algunas personas prefieren llevar a cabo la adición de forma inversa, es decir añadir la fase acuosa a la fase oleosa.

Cuando el proceso se realiza de esta forma al inicio se tiene formada una emulsión W/O, la viscosidad incrementa así como el volumen de la fase acuosa hasta que se llega a un punto el cual es llamado punto de inversión donde finalmente se forma la emulsión O/W.



Esta forma de elaboración de una emulsión O/W no es muy recomendable para los casos en los cuales se elaboran lotes muy grandes de aproximadamente 1000 gal o más.

Cuando se prepara una emulsión W/O, la fase acuosa es añadida lentamente a la fase oleosa con una agitación constante. <sup>17</sup>

Generalmente durante el proceso de elaboración de las emulsiones se calientan las fases a unir a temperaturas muy parecidas para llevar a cabo la adición de una fase a la otra, en este caso la temperatura nunca debe de exceder de 85°C, ya que si se trabaja a temperaturas más altas esto propiciaría la degradación de los componentes utilizados en la emulsión. <sup>17</sup>

En lo que se refiere a la agitación, esta debe de ser uniforme y fuerte pero procurando el no añadir mucho aire a la emulsión, ya que esto puede provocar que cambie un poco el aspecto de la emulsión, y por lo tanto que no cumpla con las características físicas de apariencia que se plantearon originalmente. Esto se puede observar más claramente en el caso de las cremas en las cuales, la presencia de aire dentro de la preparación puede provocar una apariencia grumosa, además de dificultar la aplicación de la misma.

## 1.6 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética profesional, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.

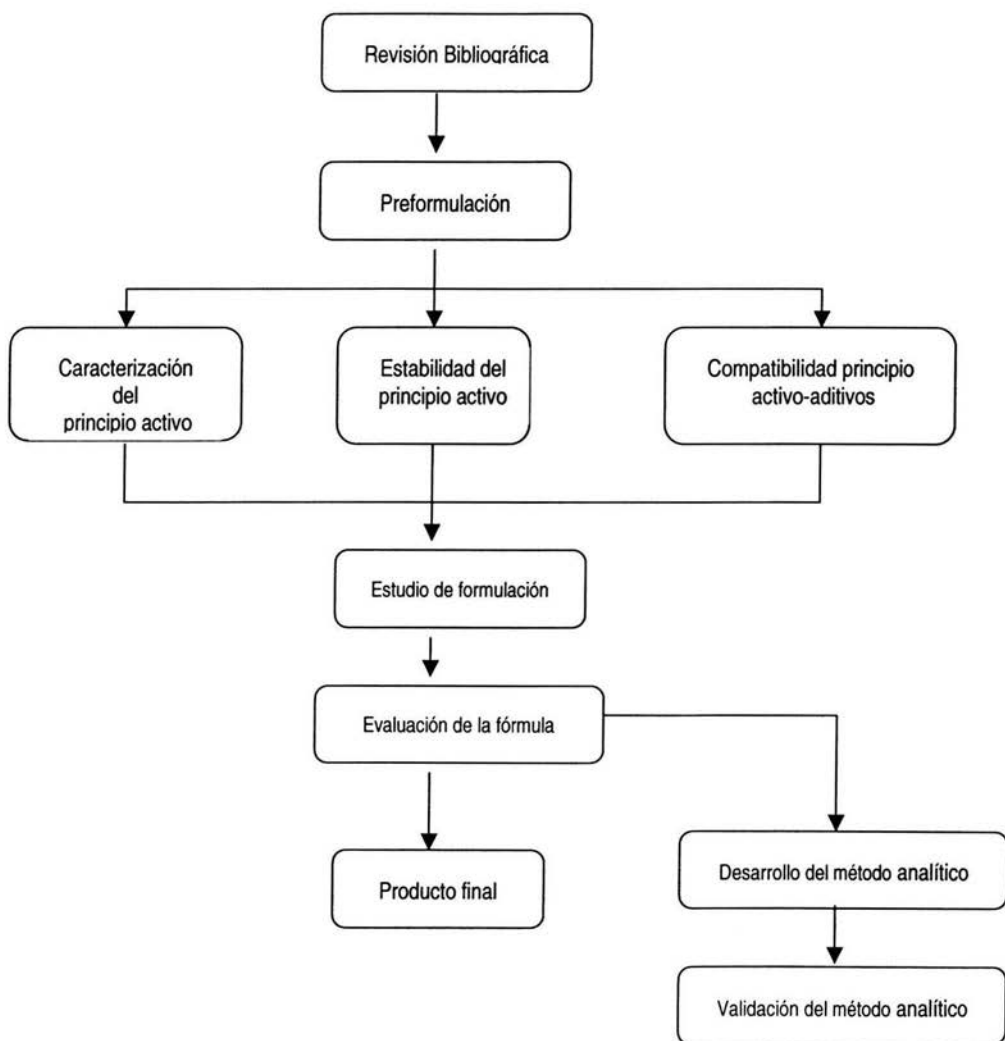


Diagrama 19

### 1.6.A Preformulación

Es el proceso dentro del desarrollo de medicamentos que involucra la aplicación de parámetros físicos, químicos y biológicos que permitan analizar las propiedades del principio activo así como de los componentes a utilizar, con la finalidad de detectar las posibles incompatibilidades que se puedan presentar al desarrollar el producto.

La finalidad de llevar a cabo los estudios de preformulación es diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación estable, eficaz, de fácil administración y segura que además cumpla con las características deseadas y con la finalidad para la cual se desea desarrollar el producto.

Para poder llevar a cabo los estudios de preformulación es necesario primero realizar una Búsqueda Bibliográfica. Gracias a esta revisión tendremos la información necesaria que nos permita conocer las propiedades físicas, químicas, farmacológicas y toxicológicas del principio activo y de los posibles excipientes a utilizar. Esta información será de mucha utilidad durante todo el proceso de desarrollo.

La siguiente etapa en el desarrollo esta conformada por los Estudios de Preformulación. Estos estudios nos permitirán comprobar las propiedades físico-químicas del fármaco.

En estas pruebas además de llevarse a cabo la caracterización del principio activo, se efectúan pruebas de degradación y pruebas de compatibilidad del fármaco con los excipientes, las cuales nos proporcionarán la información necesaria para llevar a cabo la formulación más adecuada así como la elección del proceso de manufactura más viable.

La importancia de estos estudios radica en que nos permite saber cual es la forma farmacéutica más conveniente para desarrollarse, así como el saber los posibles problemas que se puedan presentar durante el desarrollo y de esta forma saber como poder afrontarlos.<sup>20,21</sup>

### 1.6.B Formulación

En esta parte se debe de llevar a cabo la selección de los excipientes, esta selección se debe de llevar a cabo tomando en consideración la información derivada de

los estudios de preformulación. Como parte de la etapa de formulación también se lleva a cabo la selección de la forma farmacéutica a desarrollar, así como del proceso de manufactura más adecuado.<sup>20, 21</sup>

El primer paso es determinar la formulación tentativa para el desarrollo del producto, después de esto es necesario saber que tan óptimo es el sistema seleccionado. Para poder obtener la mejor formulación es necesario hacer uso de herramientas que nos permitan cumplir con esto. La herramienta con la que se cuenta es conocida como Diseño y análisis de experimentos, el cual por medio de técnicas estadísticas y matemáticas nos facilita esta tarea.<sup>20, 21</sup>

#### 1.6.C Evaluación

La importancia de esta etapa radica en que mediante ella podremos llevar a cabo la evaluación de nuestro producto, con la finalidad de saber si efectivamente el producto que estamos obteniendo cumple con las características para la cual está siendo diseñado.

Las pruebas para llevar a cabo esta evaluación se apoyan en gran parte en la gran diversidad de métodos analíticos y de validación existentes.

Es necesario que durante el proceso de desarrollo contemos con diferentes métodos que nos apoyen con el análisis del principio activo así como con los diferentes estudios como evaluación de los excipientes, estudios de cinética de descomposición, evaluación de la estabilidad del medicamento, establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso así como fecha de caducidad del producto.

#### 1.6.D Estabilidad

El objetivo de realizar estudios de estabilidad es el de contar con evidencia documentada de las características físicas, químicas microbiológicas y biológicas del medicamento, las cuales varían con el tiempo. Los factores que van a estar implicados en estos cambios son la temperatura, la humedad y la luz. Por esta razón y tomando en consideración estos factores es necesario establecer las condiciones de almacenamiento más adecuadas así como el período de caducidad.

En los estudios de estabilidad es importante considerar la durabilidad del principio activo, excipientes y producto final, este tiene que ser capaz de soportar las condiciones a las cuales podría estar expuesto tales como: calor, frío, luz, humedad, condiciones de transporte y almacenamiento así como su uso.

De acuerdo con la Norma Mexicana de Estabilidad de Medicamentos NOM 073-SSA1-1993, establece que se pueden realizar dos tipos de estudios.

Exposición del principio activo a condiciones aceleradas para conocer su periodo de vida en las condiciones de almacenaje.

Exposiciones a condiciones naturales, las cuales se realizan durante un período más prolongado el cual puede ser de dos a tres años, esto con la finalidad de confirmar las conclusiones a las que se llegaron en los ensayos anteriores.<sup>22</sup>

## 1.7 PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES

### **Cremophor GS 32**

#### **Naturaleza química:**

En un emulsificante no iónico el cual el fabricado a partir de la reacción de esteres de poliglicerol de composición definida con ácido esteárico.

#### **Descripción:**

Polvo blanco con una ligera coloración amarilla.

#### **Solubilidad:**

Es miscible en agua. Puede ser usado en solventes con un amplio rango de polaridad. Es recomendado para ser utilizado con diferentes aceites vegetales.

#### **Valor de HLB:**

9/±1

#### **Aplicación:**

Esta caracterizado por tener una buena compatibilidad con polietilenglicol. Puede se usado en cremas para cuerpo y cara recomendadas para piel reseca o grasa así como en protectores solares. Dependiendo del tipo y la cantidad de aceite usado, es excelente en preparaciones de tipo O/W siendo utilizado en un porcentaje de 2-5%. Este emulsificante tiene la capacidad de dar estabilidad a una emulsión sin necesidad de tener que formar una mezcla de este emulsificante con otro. <sup>24</sup>

### **Alcohol Cetoestearílico**

#### **Naturaleza química:**

Es una mezcla de alcoholes estearílicos y cetílicos con pequeñas cantidades de algunos otros alcoholes. Las proporciones en las cuales generalmente se encuentran estos alcoholes son: alcohol estearílico de 50-70%, alcohol cetoestearílico 20-35%.

#### **Valor de HLB:**

13

#### **Aplicación:**

Se utiliza como un emoliente, agente emulsificante así como un agente que ayuda a incrementar la viscosidad. <sup>23</sup>

**Vaselina líquida**

Naturaleza química:

Es una mezcla purificada de hidrocarburos saturados los cuales tienen la fórmula general



Descripción:

Líquido oleoso translucido.

Aplicación:

Base oleosa. <sup>23</sup>

**Propilenglicol**

Estructura química:



Descripción:

Líquido oleoso translucido.

Aplicación:

El propilenglicol tiene muchas funciones, una de las primeras y muy importante es que puede actuar como un conservador, también puede ser usado como un emulsificante dentro de emulsiones y un humectante. <sup>23</sup>

**Melaleuca alternifolia**

Se ha reportado en diversos artículos científicos y de investigación que este aceite posee actividad antimicótica y antibacteriana.

En este caso actúa como principio activo y conservador. <sup>25, 26, 27, 28, 29</sup>

---

# Capítulo 2

## **PARTE EXPERIMENTAL**



## 2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 2.1 PREFORMULACION

#### 2.1.A Caracterización del principio activo

El principio activo a utilizar durante el desarrollo de esta formulación es un aceite esencial. Debido a las características que este posee el proceso de caracterización consistió en llevar a cabo las siguientes pruebas:

- ✓ Descripción
- ✓ Pruebas de degradación

##### 2.1.A.1 Descripción

Esta parte consistió en describir las propiedades físicas del aceite esencial como olor, color y apariencia general.

Para dar la descripción del aceite se realiza el siguiente procedimiento:

Colocar 5mL del Aceite del Árbol del Té en un vaso de precipitados de 50mL, para después proceder a analizar su olor, color y apariencia general.

##### 2.1.A.2 Pruebas de degradación

El objetivo de estas pruebas es exponer el principio activo en condiciones de acidez, basicidad y oxidación para determinar las condiciones a las cuales éste presenta descomposición por hidrólisis y oxidación.

Las condiciones a las cuales va a ser sometido el principio activo se obtienen mediante la utilización de las siguientes soluciones: Ácido Clorhídrico (HCl 0.1 M), Hidróxido de Sodio (NaOH 0.1 M) y Peróxido de Hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%).

### Procedimiento

En 3 frascos viales ámbar perfectamente limpios y secos colocar 2 mL de cada uno de los reactivos, posteriormente agregar 0.5 mL del Aceite Esencia del Árbol del Té, cerrar perfectamente e identificar cada uno de los frascos viales con el nombre del reactivo y la fecha de elaboración de la prueba. Después de realizar este procedimiento guardar los frascos en una gaveta por un período de 1 semana y después de transcurrido este tiempo llevar a cabo la evaluación de cada una de las muestras mediante una cromatografía en capa fina (CCF).

Para realizar el análisis se sigue el siguiente procedimiento:

Primero preparar el medio de elución. El medio de elución va a estar formado por una mezcla de Hexano-Acetato de Etilo (7:3). Después de realizar el medio de elución, proceder a colocar en la cromatoplaque (de sílica gel) las muestras y la referencia. La referencia será el aceite esencial puro.

Después de aplicar cada una de las muestras (referencia y muestras) a una distancia de 1.0 cm de la base y ser identificadas en la cromatoplaque (de sílica gel), ésta se coloca dentro del medio de elución y se espera a que eluya el medio. Durante esta parte el proceso de elución debe realizarse por triplicado con la finalidad de asegurar que las muestras corran perfectamente a través de la cromatoplaque.

Al término de la elución observar la cromatoplaque bajo luz U.V. y con ayuda de un lápiz, marcar las manchas observadas.

Las manchas de las muestras deben de coincidir en color, tamaño y R.f. de la referencia, de no ser así probablemente existe algún producto de degradación el cual debe ser detectado.

El Rf (relación al frente) representa la distancia recorrida por la fase móvil con respecto a la distancia recorrida por el componente de la mezcla retenido. Sus valores siempre oscilan entre 0 y 1.

El cálculo se realiza siguiendo la siguiente fórmula:

$$Rf = \frac{Do}{Dfm}$$

Donde:

Do = Distancia recorrida por un compuesto desde el origen.

Dfm = Distancia recorrida por el frente de la fase móvil.

Ver resultados en las tablas No. 21 No. 22

## 2.2 FORMULACION

Durante esta etapa se realizaron diferentes pruebas que ayudarían a obtener la formulación final la cual deberá tener las siguientes características: ser blanca, brillante, humectante, de fácil aplicación y estable ante los cambios de temperatura y que contenga el Aceite Esencial del Árbol del Té.

Para llevar a cabo el desarrollo de la crema se utilizó una base de crema<sup>24</sup> la cual estaba integrada por los siguientes componentes:

Excipientes para elaborar 100 g de crema

<i>Excipientes</i>	<i>Cantidad</i>
--------------------	-----------------

### *I*

Alcohol Cetoestearílico	7.0 g
Emulsificante * <sup>1</sup>	3.0 g
Vaselina líquida	12.0 g
Parabenos * <sup>2</sup>	0.2 g

### *II*

Agua	68.8 g
------	--------

### *III*

Propilenglicol	8.0 g
Principio Activo * <sup>3</sup>	1.0 g

Tabla No. 11 Componentes de la base de crema

\*<sup>1</sup> Durante el proceso de desarrollo de la formulación se varió el tipo de emulsificante así como el porcentaje utilizado.

\*<sup>2</sup> Los parabenos (Metilparabeno y Propilparabeno) no fueron utilizados en la formulación ya que se reportaba en la bibliografía que el Metilparabeno podía ser inactivado por aceites esenciales, y como debe de usarse la mezcla de ambos parabenos no se consideró en la formulación. Para esta función se considera el mismo principio activo debido a las propiedades que este posee.

\*<sup>3</sup> Durante el desarrollo de la formulación se varió el porcentaje utilizado, ya que durante los lotes de prueba se utilizaron cantidades menores de aceite con la finalidad de no desperdiciar mucho aceite esencial. Para los lotes importantes se utilizará la concentración de 3.0 g de aceite por cada 100 g de crema. Esta concentración es a la cual se debe de utilizar el aceite para poder ejercer una posible actividad antibacteriana y antimicótica.

La primer parte de la fase de formulación consistió en la elección del emulsificante a utilizar.

Los emulsificantes propuestos en esta parte del proceso fueron:

1. Cremophor A6 + Cremophor A25
2. Cremophor GS32

Debido a que no se pudo conseguir el Cremophor A25 se procedió a utilizar únicamente el Cremophor A6. Cabe mencionar que en la bibliografía se reportaba que era necesario utilizar ambos Cremophor (A6 y A25) para llevar a cabo la formulación, sin embargo, esta prueba se realizó con la finalidad de observar que tan inestable podía comportarse la crema, así como las características físicas que presentaba al utilizarse sólo un Cremophor.

La bibliografía reportaba que el Cremophor GS32 por si mismo podía dar estabilidad a la emulsión sin necesidad de la presencia de otro agente emulsificante.<sup>24</sup>

Las primeras formulaciones propuestas fueron dos. A continuación se indican los excipientes utilizados así como las cantidades para cada caso.

Para las pruebas las cantidades de crema elaboradas fueron 50 g.

**2.2.A Prueba de formulación No. 1****Formulación 1 Cremophor A6**

Para 50 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	3.5 g
Cremophor A6	1.5 g
Vaselina líquida	6.0 g

**II**

Agua	34.5 g
------	--------

**III**

Propilenglicol	4.0 g
Principio Activo	0.5 g

Tabla No. 12 Prueba de formulación No. 1  
Formulación No. 1

**Formulación 2 Cremophor GS32**

Para 50 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	3.5 g
Cremophor GS32	1.5 g
Vaselina líquida	6.0 g

**II**

Agua	34.5 g
------	--------

**III**

Propilenglicol	4.0 g
Principio Activo	0.5 g

Tabla No. 13 Prueba de formulación No. 1  
Formulación No. 2

**Procedimiento**

1. Calentar en un vaso de precipitados de 150 mL el Alcohol Cetosteárico, el Cremophor (A6 o GS32 según sea el caso) y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
2. En un vaso de precipitados de 50 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador magnético.
4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.
5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con ayuda de un agitador de vidrio.

Después de llevar a cabo el proceso de fabricación realizar las siguientes pruebas:

- ✓ Descripción de las características organolépticas de cada uno de los lotes y realizar las anotaciones correspondientes.

NOTA: debido a que la cantidad de crema elaborada en cada caso era muy pequeña no se determinó la prueba de viscosidad.

*Ver resultados en la tabla No. 23*

La primera prueba fue hecha para observar las características de cada una de las cremas y así saber en que forma influía el tipo de emulsificante utilizado.

**2.2.B Prueba de formulación No. 2**

En esta prueba se elaboraron 2 lotes de 200 g cada uno. En uno de los lotes se utilizó como emulsificante el Cremophor A6 y en el otro lote se utilizó como emulsificante el Cremophor GS32.

**Formulación 1 Cremophor A6**

Para 200 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	14.0 g
<b>Cremophor A6</b>	6.0 g
Vaselina líquida	24.0 g

**II**

Agua	138.0 g
------	---------

**III**

Propilenglicol	16.0 g
Principio Activo	2.0 g

Tabla No. 14 Prueba de formulación No. 2  
Formulación No. 1

**Formulación 2 Cremophor GS32**

Para 200 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	14.0 g
<b>Cremophor GS32</b>	6.0 g
Vaselina líquida	24.0 g

**II**

Agua	138.0 g
------	---------

**III**

Propilenglicol	16.0 g
Principio Activo	2.0 g

Tabla No. 15 Prueba de formulación No. 2  
Formulación No. 2

Procedimiento

1. Calentar en un vaso de precipitados de 400 mL el Alcohol Cetosteárico, el Cremophor (A6 o GS32 según sea el caso) y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
2. En un vaso de precipitados de 150 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador ultraturrax con una fuerza de mediana intensidad.
4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.
5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con ayuda de un agitador de vidrio.

Durante esta segunda prueba de formulación, se reafirmaron las características de la crema. También se determinan los factores importantes a considerar durante el proceso de fabricación de la crema.

Después de llevar a cabo el proceso de fabricación de la crema se procedió a realizar las siguientes pruebas a cada uno de los lotes:

- ✓ Descripción de las características organolépticas de cada una de las cremas.
- ✓ Determinación de la viscosidad a cada una de las cremas.
- ✓ Determinación del pH.

*Ver resultados en las. tablas No. 24 y No. 25*

**2.2.C Prueba de formulación No. 3**

En esta prueba se realizaron 2 lotes de 200 g de crema. En un lote se utilizó Cremophor A6 y en el otro se utilizó el Cremophor GS32.

Para este caso se utilizaron las mismas cantidades que en la prueba de Formulación No. 2.



A continuación se describe el procedimiento de fabricación que se siguió durante esta prueba:

Procedimiento

1. Calentar en un vaso de precipitados de 400 mL el Alcohol Cetosteárico, el Cremophor (A6 o GS32 según sea el caso) y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
2. En un vaso de precipitados de 150 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador ultraturrax con una fuerza de mediana intensidad.
4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.
5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con ayuda de un agitador de vidrio. Es necesario dejar de agitar la crema en el momento que esta solidifica.

Los factores importantes a considerar durante el proceso de manufactura se enuncian a continuación:

- ✓ Durante el proceso de mezclado la intensidad del ultraturrax debe de ser de mediana intensidad.
- ✓ El proceso de mezclado debe de terminar en el momento en que queden incorporadas completamente todas las fases.
- ✓ Se deja de agitar la crema en el momento en el que ésta solidifica.
- ✓ La agitación final que se realiza con el agitador de vidrio ayuda a obtener una mejor apariencia de la crema.

Después de llevar a cabo el proceso de fabricación de la crema se procede a realizar las siguientes pruebas a cada uno de los lotes:

- ✓ Descripción de las características organolépticas de cada una de las cremas.
- ✓ Determinación de la viscosidad a cada una de las cremas.

- ✓ Determinación del pH.
- ✓ Determinación de las Pruebas de Ciclado Térmico.

A continuación se detalla el procedimiento para realizar las Pruebas de Ciclado Térmico.

### **2.2.C.1 Pruebas de ciclado térmico**

Estas pruebas consisten en someter cada uno de los lotes fabricados a condiciones extremas de temperatura durante un periodo de tiempo determinado con la finalidad de evaluar si son estables físicamente, es decir, que mantengan sus características físicas y químicas iniciales durante un periodo de tiempo.

Mediante estas pruebas se puede determinar la formulación más estable con base en el resultado del ciclado térmico obtenido.

En estas pruebas es necesario poner el producto en aquellos envases que se consideran ser el envase primario del producto.

El proceso de ciclado térmico para la prueba de formulación No. 3 se realizó de la siguiente forma:

Cada uno de los lotes fabricados fueron sometidos a la prueba para evaluar su estabilidad térmica en 2 tipos de envase. (ver tabla No. 17)

Los lotes fueron expuestos a 40°C (horno) y 4°C (refrigeración) por un periodo de una semana alternando las temperaturas cada 24 horas.

A continuación se muestran las temperaturas a las que fueron sometidos los productos durante los periodos de tiempo determinados, así como la descripción de cada uno de los envases primarios.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVASE	DIA	TEMPERATURA	TIEMPO DE EXPOSICIÓN
Envase de vidrio esmerilado de forma circular en forma de tarro con tapa con exterior en color dorado, interior de plástico	1	40 °C	24 horas
	2	4°C	24 horas
	3	40 °C	24 horas
	4	4°C	24 horas
	5	40 °C	24 horas
	6	4°C	24 horas
	7	40°C	24 horas
Envase cilíndrico de base plana de PET en color azul opaco, con atomizador	1	40 °C	24 horas
	2	4°C	24 horas
	3	40 °C	24 horas
	4	4°C	24 horas
	5	40 °C	24 horas
	6	4°C	24 horas
	7	40°C	24 horas

Tabla No. 17 Prueba de formulación No. 3  
Características de la prueba de Ciclado Térmico

Características observadas durante el período de Ciclado Térmico :

- ✓ Características organolépticas (color, olor y apariencia a simple vista)
- ✓ Estabilidad física (si se observaba indicio de separación de la emulsión)
- ✓ Características al tacto (percepción de facilidad de dispersión y sensación de humectación en la piel)

Ver resultados en las. tablas No. 26, No. 27 y No. 28

#### **2.2.D Prueba de Formulación No. 4**

Los resultados derivados de todas la pruebas de formulación 1 a 3 dieron muchos datos los cuales, ayudaron a decidir utilizar como agente emulsificante el Cremophor GS32.

De la crema obtenida anteriormente con el Cremophor GS32 no fue aceptable su consistencia fluida ya que se deseaba como característica final una consistencia sólida,

además después de finalizada la prueba de Ciclado Térmico se observó una ligera separación de la crema.

Por lo tanto en esta prueba de formulación se realizaron las siguientes variantes para eliminar las características no deseadas:

Alcohol Cetoestearílico: Aumentó de 7.0 g a 9.0 g con la finalidad de hacer más sólida la crema.

Cremophor GS 32: Aumentó de 3.0 g a 5.0 g con la finalidad de evitar la separación de las fases durante el proceso de ciclado térmico y con esto aumentar la estabilidad de la formulación.

Aceite del árbol del Té: En esta ocasión ya será utilizado en la concentración para ejercer el posible efecto terapéutico deseado, dicha concentración es de 3.0 g de aceite por cada 100 g de crema.

El porcentaje de 100 % fue equilibrado disminuyendo la cantidad de agua presente en la formulación.

Excipientes para elaborar 100 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	9.0 g
Cremophor GS32	5.0 g
Vaselina líquida	12.0 g

**II**

Agua	63.0 g
------	--------

**III**

Propilenglicol	8.0 g
Principio Activo	3.0 g

Tabla No. 18 Prueba de formulación No. 4  
Componentes de la formulación

Procedimiento

1. Calentar en un vaso de precipitados de 250 mL el Alcohol Cetoestearílico, el Cremophor GS32 y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
2. En un vaso de precipitados de 100 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador ultraturrax con una fuerza de mediana intensidad.
4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.
5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con ayuda de un agitador de vidrio. Es necesario dejar de agitar la crema en el momento que esta solidifica.

Después de llevar a cabo el proceso de fabricación de la crema se procedió a realizar las siguientes pruebas a cada uno de los lotes:

- ✓ Descripción de las características organolépticas de cada una de las cremas.
- ✓ Determinación del pH.
- ✓ Determinación de la Prueba de Ciclado Térmico.

**Ver resultados en las. tablas No. 29 y No. 30**

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Prueba de formulación No. 4, la crema obtenida cumple con todas las características organoléptica deseadas para el producto. Todas las pruebas realizadas dieron resultados sumamente satisfactorios, por lo que la formulación final será la obtenida en la prueba de formulación No. 4.

Después de establecer la formulación se procedió a realizar la reproducibilidad del procedimiento de manufactura.

**2.2.E Reproducibilidad**

Este proceso consiste en realizar 3 lotes de 150 g cada uno, tomando en consideración para la formulación, las cantidades obtenidas durante la prueba de Formulación No. 4.

Para poder realizar la reproducibilidad es necesario hacer el proceso de los lotes bajo las mismas condiciones y siguiendo la formulación al pie de la letra. Posteriormente realizar a cada lote las mismas pruebas y hacer las anotaciones correspondientes.

Para 150 g de crema

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidad</b>
--------------------	-----------------

**I**

Alcohol Cetoestearílico	13.5 g
Cremophor GS32	7.5 g
Vaselina líquida	18.0 g

**II**

Agua	94.5 g
------	--------

**III**

Propilenglicol	12.0 g
Principio Activo	4.5 g

*Tabla No. 19 Reproducibilidad  
Componentes de la formulación*

**Procedimiento**

1. Calentar en un vaso de precipitados de 250 mL el Alcohol Cetoestearílico, el Cremophor GS32 y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.
2. En un vaso de precipitados de 150 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de  $75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  cuidando no rebasarla.

3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador ultraturrax con una fuerza de mediana intensidad.
4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.
5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con un ayuda de un agitador de vidrio. Es necesario dejar de agitar la crema en el momento que esta solidifica.

Después de llevar a cabo el proceso de fabricación de la crema se procedió a realizar las siguientes pruebas a cada uno de los lotes:

- ✓ Descripción de las características organolépticas de cada una de las cremas.
- ✓ Determinación de la viscosidad.
- ✓ Determinación del pH.
- ✓ Determinación de la Prueba de Ciclado Térmico.

### **2.2.E.1 Pruebas de ciclado**

Cada uno de los lotes fabricados fueron sometidos a la Prueba de Ciclado Térmico para evaluar su estabilidad térmica en 2 tipos de envase.

Los lotes fueron expuestos a 40°C (horno) y 4°C (refrigeración) por un periodo de un mes alternando las temperaturas cada 24 horas.

La tabla No. 20 explica las características de cada uno de los envases primarios utilizados. También da la temperatura a la que se sometieron las muestras al inicio de las pruebas de ciclado.

La tabla sólo ejemplifica como se realizó el proceso durante los primeros 7 días, pero ese mismo procedimiento se siguió durante el mes que duraron las pruebas de ciclado térmico.

Se utilizaron 6 envases de cada tipo (2 para cada lote), estos fueron marcados con la fecha de inicio del estudio así como con el número de lote al que pertenecían.

Un envase de cada lote fue sometido a las Pruebas de Ciclado Térmico, y los otros fueron utilizados para quedarse a temperatura ambiente y dar una referencia de las características organolépticas originales

Y poder comparar si se presentó algún cambio durante el periodo que duró esta prueba.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVASE	DIA	TEMPERATURA	TIEMPO DE EXPOSICIÓN
<i>Envase de vidrio esmerilado de forma circular en forma de tarro con tapa con exterior en color dorado, interior de plástico blanco</i>	1	4°C	24 horas
	2	40°C	24 horas
	3	4°C	24 horas
	4	40°C	24 horas
	5	4°C	24 horas
	6	40°C	24 horas
	7	4°C	24 horas
<i>Envase cilíndrico de base plana de PET en color azul opaco, con atomizador</i>	1	4°C	24 horas
	2	40°C	24 horas
	3	4°C	24 horas
	4	40°C	24 horas
	5	4°C	24 horas
	6	40°C	24 horas
	7	4°C	24 horas

*Tabla No. 20 Reproducibilidad Características de la prueba de ciclado Térmico*

Durante el periodo de las pruebas de ciclado térmico se observó si había algún cambio en:

- ✓ Características organolépticas (color, olor y apariencia a simple vista)
- ✓ Estabilidad física (si se observaba indicio de separación de la emulsión)
- ✓ Características al tacto (percepción de facilidad de dispersión y sensación humectación en la piel)

**Ver resultados en las. tablas No. 31, No. 32, No. 33 No. 34, No. 35 y No. 36**



## **2.3 PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS**

Estas pruebas fueron la parte experimental final. Se realizaron con la finalidad de probar la posible actividad antimicótica del Aceite Esencial utilizado y de la crema elaborada.

Para la realización de estas pruebas se utilizó al microorganismo *Trichophyton mentagrophytes*, el cual es un agente etiológico implicado en las micosis superficiales, las cuales son una afección muy común en nuestros días.

La primera parte de las pruebas consistió en llevar a cabo la resiembra de la cepa siguiendo el siguiente procedimiento:

### **2.3.A Resiembra de la Cepa original**

La cepa fue sembrada en agar papa-zanahoria inclinado, el cual favorece el crecimiento de la forma esporulada del microorganismo. Esta forma de crecimiento asegura la resiembra.

Características:

- ✓ La inclinación del agar se encontraba totalmente cubierta por el microorganismo.
- ✓ Tenía una apariencia polvosa de color blanco.

Se prepararon 3 tubos de medio Micosel y tres tubos de agar Sabouraud.

Cada uno de los tubos es sembrado por picadura y posteriormente se incubaron a una temperatura de 29°C durante un periodo de 7 a 15 días. Durante este tiempo se observaron los tubos cada tercer día para ver el desarrollo de crecimiento de la cepa.

Días antes de completarse el periodo de resiembra se prepararon los medios de cultivo para llevar a cabo las pruebas.

Medios de cultivo utilizados para las pruebas microbiológicas:

- ✓ Agar Micosel
- ✓ Agar Sabouraud

Se seleccionaron estos medios ya que son los más comunes para el crecimiento de los hongos. Se utilizó el medio Micosel (Sabourad + antibióticos) ya que este contiene antibióticos los cuales van a evitar el crecimiento bacterias. Se sembró en ambos medios para asegurar la resiembra.

### ***Características de la cepa de resiembra:***

Debido a que durante la resiembra se sembró en otro tipo de medio diferente al de la cepa original, prevalece ahora la forma algodonosa del hongo. Hongo algodonoso de color blanco.

Se prepararon 25 tubos de agar Sabouraud y 25 tubos de agar Micosel. Cada uno de los tubos tiene aproximadamente 20 mL de medio de cultivo.

Después de preparar los tubos estos son refrigerados para posteriormente llevar a cabo la elaboración de las cajas para la realización de las pruebas.

## **2.3.B Procedimiento**

### **2.3.B.1 Preparación de las cajas con aceite y crema**

1. Se funden los tubos con los medios de cultivo utilizando para este procedimiento una autoclave.
2. Se marcan cada una de las cajas indicando según el caso si tienen crema o aceite.
3. Posteriormente se coloca en cada una de las cajas aproximadamente 1 g de crema o 1 mL de aceite según sea el caso.
4. Se vierte el medio de cultivo en cada una de las cajas y se mezcla tanto la crema o el aceite con el medio de cultivo hasta que queden completamente incorporados, y se realizan movimientos circulares para distribuir el medio por toda la caja.
5. Se cierran las cajas y se dejan solidificar.

2.3.B.2 Preparación de las cajas sin muestra de prueba

1. Se funden los tubos con los medios de cultivo utilizando para este procedimiento una autoclave.
2. Se marcan cada una de las cajas indicando el medio de cultivo.
3. Se vierte el medio de cultivo y se hacen movimientos circulares con la finalidad de que el medio de cultivo quede completamente distribuido por toda la caja.
4. Se cierran las cajas y se dejan solidificar.

A continuación se enlistan el número de cajas preparadas diferenciando cuales de ellas tienen aceite, cuales de ellas tienen crema y cuales sólo el medio de cultivo.

10 cajas de AGAR MICOSEL + CREMA  
10 cajas de AGAR MICOSEL + ACEITE  
5 cajas de AGAR MICOSEL  
10 cajas de AGAR SABOURAUD + CREMA  
10 cajas de AGAR SABOURAUD + ACEITE  
5 cajas de AGAR SABOURAUD

2.3.B.3 Procedimiento de siembra

Antes de llevar a cabo la siembra de las cajas se realiza la identificación de cada una de ellas para la posterior observación y anotación de los resultados.

A continuación se enlistan el número de cajas sembradas, la cepa con la cual fueron sembradas y en número de controles positivos y negativos.

Sembradas de la cepa resemebrada en AGAR MICOSEL:

- ✓ 3 cajas de AGAR MICOSEL + CREMA
- ✓ 3 cajas de AGAR MICOSEL + ACEITE
- ✓ 2 cajas de AGAR MICOSEL
- ✓ 3 cajas de AGAR SABOURAUD + CREMA
- ✓ 3 cajas de AGAR SABOURAUD + ACEITE
- ✓ 2 cajas de AGAR SABOURAUD

Sembradas de la cepa resemebrada en AGAR SABOURAUD:

- ✓ 3 cajas de AGAR MICOSEL + CREMA
- ✓ 3 cajas de AGAR MICOSEL + ACEITE
- ✓ 2 cajas de AGAR MICOSEL
- ✓ 3 cajas de AGAR SABOURAUD + CREMA
- ✓ 3 cajas de AGAR SABOURAUD + ACEITE
- ✓ 2 cajas de AGAR SABOURAUD

Controles Negativos

- ✓ 4 cajas de AGAR MICOSEL + CREMA
- ✓ 4 cajas de AGAR MICOSEL + ACEITE
- ✓ 1 cajas de AGAR MICOSEL
- ✓ 4 cajas de AGAR SABOURAUD + CREMA
- ✓ 4 cajas de AGAR SABOURAUD + ACEITE
- ✓ 1 cajas de AGAR SABOURAUD

Controles positivos de la cepa en medio sin crema y aceite

- ✓ 2 cajas de AGAR MICOSEL
- ✓ 2 cajas de AGAR SABOURAUD

1. Se delimita y prepara la zona de trabajo limpiando con hipoclorito.
2. Se toman los tubos con las cepas y se les añade 1 mL de caldo BHI y se resuspende la cepa.
3. Se añaden 4 gotas de la cepa resuspendida a cada una de las cajas y se realizan movimientos circulares para distribuirla por toda la superficie de la caja.
4. Se incuban las cajas a 29°C y se observa a partir del tercer día si hay inhibición o crecimiento del microorganismo.

**NOTA:** La razón por la cual se sembraron cajas de la cepa resemebrada en cada medio es para asegurar que no hay diferencia en sembrar en un medio u otro.

**Ver resultados en las. tablas No. 37, No. 38 No. 39, No. 40 y No. 41**

---

# Capítulo 3

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 3.1 PREFORMULACIÓN

##### 3.1.A Caracterización de principio activo

##### 3.1.A.1 Descripción

	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>ACEITE ESENCIAL DEL ÁRBOL DEL TÉ</b>	Líquido color amarillo pálido a amarillo translúcido, olor fresco alcanforado agradable de apariencia aceitosa	Líquido aceitoso de color amarillo translúcido de olor fresco alcanforado agradable

Tabla No. 21 Determinación de las características organolépticas

Mediante esta determinación se conocen las características físicas del principio activo lo que permitirá en una experimentación posterior la identificación a simple vista del mismo.

##### 3.1.A.2 Pruebas de degradación

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis por cromatografía en capa fina de cada uno de los principios activos.

<b>CONDICIONES</b>	<b>R<sub>f</sub></b>
Acetite esencial del Árbol del Té (Sustancia de Referencia)	0.4
HCl 0.1M	0.4
NaOH 0.1 M	0.4
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.4

Tabla No. 22 Análisis Cromatográfico del Aceite esencial del Árbol del Té después de un periodo de exposición de una semana

### 3.2 FORMULACIÓN

#### 3.2.A Prueba de formulación No. 1

ESPECIFICACIÓN	EMULSIFICANTE (CREMOPHOR A6)	EMULSIFICANTE (CREMOPHOR GS32)
Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel	Crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado agradable de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel	Crema brillante, blanca, de consistencia un poco fluida, con Olor fresco alcanforado, con un aspecto no uniforme lo que dificultó su aplicación, hubo sensación de humectación al aplicarse sobre la piel

Tabla No. 23 Prueba de formulación No. 1

Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire

Los problemas que se pudieron observar durante esta primera prueba se encontraron en la formulación en la cual se utilizó como emulsificante el Cremophor GS32. Los problemas básicamente radicarón en lo que fue la presencia de aire en la emulsión, lo que daba una apariencia de no uniformidad, esto se puede deber a que durante el proceso de fabricación no se llevó a cabo una agitación uniforme y hubo un momento en el cual se dejó de agitar la mezcla. Esto puede compararse con la otra formulación en la cual nunca se dejó de agitar la mezcla y hubo una agitación uniforme durante el proceso de fabricación.

#### 3.2.B Prueba de formulación No. 2

ESPECIFICACIÓN	EMULSIFICANTE (CREMOPHOR A6)	EMULSIFICANTE (CREMOPHOR GS32)
Crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel	Crema blanca, brillante, de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado, y sensación de humectación sobre la piel, de aspecto no uniforme lo que dificultó la aplicación de la misma	Crema brillante blanca, de consistencia un poco fluida, con olor fresco alcanforado, Uniforme, de fácil aplicación, sensación de humectación al aplicarse sobre la piel

Tabla No. 24 Prueba de formulación No. 2

Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire

Condiciones para la medición de la viscosidad

Velocidad: 20 rpm

Aguja: No. 5

Temperatura ambiente

<i>Viscosidad</i>	<i>CREMOPHOR A6 (Pa)</i>	<i>CREMOPHOR GS32(Pa)</i>
1	49.8	62.0
2	49.0	63.0
3	49.0	63.0
4	49.0	62.0

*Tabla No. 25 Prueba de formulación No. 2  
Medición de la viscosidad*

**Determinación de pH: 6.8**

Al igual que durante la primera prueba de formulación No. 1 hubo apariencia de no uniformidad, pero ahora en la formulación en la cual se usó como emulsificante el Cremophor A6. Durante el proceso de fabricación en este caso hubo un momento en el cual la agitación no fue del todo constante, a lo que se atribuye la presencia de aire en la crema.

A partir de estos resultados así como los obtenidos en la primera prueba de formulación podemos suponer, que la presencia de una apariencia no uniforme no se debe al emulsificante, ya que se presentó en ambos casos, y que el posible factor importante dentro del proceso de fabricación es la agitación.

A partir de las pruebas de formulación No. 1 y No. 2 se determinaron los factores importantes a considerar durante el proceso de fabricación de la emulsión los cuales se enuncian a continuación.

- ✓ Durante el calentamiento de las fases, este no debe de rebasar de 75°C, ya que puede provocar descomposición de los excipientes utilizados.
- ✓ Durante el proceso de mezclado la intensidad del agitador ultraturrax debe de ser de mediana intensidad para no incorporar aire a la emulsión.



- ✓ El proceso de mezclado debe de terminar en el momento en que queden incorporadas completamente las fases.
- ✓ Durante el proceso de enfriamiento se debe de agitar con un agitador de vidrio, de manera uniforme y no vigorosa para evitar la incorporación de aire a la crema y además obtener una mejor apariencia de la crema.
- ✓

**3.2.C Prueba de formulación No. 3**

<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>EMULSIFICANTE (CREMOPHOR A6)</b>	<b>EMULSIFICANTE (CREMOPHOR GS32)</b>
<i>Crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>	<i>Crema blanca brillante, uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>	<i>Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia un poco fluida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>

Tabla No. 26 Prueba de formulación No. 3

*Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire*

Los resultados obtenidos en cuanto a la apariencia y características físicas de la crema obtenida fueron muy satisfactorios.

La crema que usa como emulsificante al Cremophor A6 cumple por completo con las características deseadas dentro de la especificación planteada.

La crema elaborada con Cremophor GS32 cumple con casi todas las características deseadas, lo único con lo que no cumple es con ser más fluida y no tan sólida como se desea.

A pesar de que la crema con Cremophor A6 cumple completamente con las características deseadas es importante realizar la prueba de ciclado a ambas formulaciones para observar de que manera influye en la estabilidad de la emulsión el emulsificante utilizado.

Condiciones para la medición de la viscosidad

Velocidad: 20 rpm

Aguja: No. 5

Temperatura ambiente

Viscosidad	CREMOPHOR A6 (Pa)	CREMOPHOR GS32(Pa)
1	69.5	55.0
2	69.0	55.5
3	70.5	55.0

Tabla No. 27 Prueba de formulación No. 3  
Medición de la viscosidad

Pruebas de ciclado

*Características del material de empaque*

*Frasco No. 1*

Envase de vidrio esmerilado de forma circular en forma de tarro con tapa exterior en color dorado, interior de plástico blanco.

*Frasco No. 2*

Envase cilíndrico de base plana de PET en color azul opaco con atomizador.

	Cremophor A6		Cremophor GS32	
	Frasco No.1	Frasco No. 2	Frasco No. 1	Frasco No. 2
<b>Condiciones al inicio del estudio</b>	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme, de consistencia un poco fluida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme, de consistencia un poco fluida, con olor fresco alcanforado
<b>Condiciones al final del estudio</b>	Después de las primeras 24 horas de exposición al calor (40°C), la emulsión se rompió separándose completamente las fases	Después de las primeras 24 horas de exposición al calor (40°C), la emulsión se rompió separándose completamente las fases	Durante todo el periodo de Ciclado térmico permaneció estable, pero un día después de finalizada la prueba se observó una muy ligera separación de la emulsión caracterizada por presencia de un poco de agua en la superficie	Durante todo el periodo de ciclado térmico permaneció estable, pero un día después de finalizada la prueba se observó una muy ligera separación de la emulsión caracterizada por presencia de un poco de agua en la superficie

Tabla No. 28 Prueba de formulación No. 3  
Pruebas de ciclado térmico

A partir de las pruebas de ciclado pudimos observar que aquella en la cual se utilizó como emulsificante el Cremophor A6 no es estable cuando es expuesta a cambios bruscos de temperatura. En este caso se usó únicamente el Cremophor A6 ya que no fue posible conseguir el Cremophor A25.

Podemos suponer que el que la emulsión no fuera estable se debió a que no se pudieron utilizar ambos emulsificantes en la formulación tal como se reportaba en la bibliografía.

En el caso en el cual se utilizó el Cremophor GS32 la crema fue estable a los cambios bruscos de temperatura durante el periodo de ciclado de 7 días sin embargo un día después del término del estudio se observó la presencia de una ligera separación de la emulsión caracterizada por presencia de un poco de agua en la superficie.

**Determinación de pH: 6.8**

**3.2.D Prueba de formulación No. 4**

<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>EMULSIFICANTE (CREMOPHOR GS32)</b>
<i>Crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>	<i>Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>

Tabla No.29 Prueba de formulación No. 4

*Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire*

A partir de los cambios realizados a la formulación se obtuvo una crema con las características deseadas.

El aumento del alcohol cetosteárico de un 7 a un 9% dentro de la formulación ayudó a mejorar la consistencia dando una crema más sólida. Además de mejorar la consistencia de la crema se mantuvieron las características ya obtenidas anteriormente.

	<b>Cremophor GS32</b>	
	<b>Frasco No.1</b>	<b>Frasco No. 2</b>
<b>Condiciones al inicio del estudio</b>	Crema blanca brillante Uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado
<b>Condiciones al final del estudio</b>	Crema blanca brillante Uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante Uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado

Tabla No. 30 Prueba de formulación No. 4  
Pruebas de ciclado térmico

Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire

La prueba de ciclado térmico dio resultados favorables. La emulsión fue estable aún después de finalizado el estudio. Este cambio favorable se atribuye al aumento de la concentración del emulsificante que fue de un 3% a un 5% dentro de la formulación. Este cambio se decidió en base a la concentración recomendada para el emulsificante que es de (2%-5%).

Con este aumento en la concentración del emulsificante mejoramos la estabilidad de la emulsión.

#### **Determinación de pH: 6.8**

Los cambios realizados durante la prueba de formulación No. 4 nos ayudaron a encontrar la formulación final debido a que los componentes utilizados así como las cantidades manejadas nos dieron como resultado una crema con las características físicas deseadas además de ser estable al ser expuesta a cambios bruscos de temperatura.

### **3.2.E Resultados de la reproducibilidad del proceso**

Con base a la formulación final se realizaron 3 lotes de crema.

A continuación se encuentran los resultados de las pruebas realizadas a cada uno de los lotes.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

ESPECIFICACIÓN	LOTE No. 1	LOTE No. 2	LOTE No. 3
Crema blanca, brillante, Uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel	Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel <b>Determinación de pH: 6.8</b>	Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel <b>Determinación de pH: 6.8</b>	Crema blanca, brillante, uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel <b>Determinación de pH: 6.8</b>

Tabla No 31 Reproducibilidad del proceso  
Características de los lotes

Uniforme = sin presencia de aire No uniforme = con presencia de aire
---

Como se puede observar a partir de los resultados obtenidos, todos los lotes cumplieron con las mismas características entre ellos, así como con las características de la especificación. Con esto se puede decir que el procedimiento es el adecuado para llevar a cabo la fabricación de lotes los cuales cumplan con las características especificadas.

### Condiciones para la medición de la viscosidad

Velocidad: 20 rpm

Aguja: No. 5

Temperatura ambiente

Viscosidad	LOTE No. 1 (Pa)	LOTE No. 2 (Pa)	LOTE No. 3 (Pa)
1	41.0	41.5	41.0
2	42.0	42.0	41.5
3	42.0	41.5	42.0

Tabla No. 32 Reproducibilidad  
Medición de la viscosidad

Al comparar las mediciones obtenidas para cada uno de los lotes se puede observar que los valores de viscosidad obtenidos son muy similares entre si, esto porque las características físicas de consistencia son las mismas. El intervalo de viscosidad para la crema es de (41.0 - 42.0 Pa).

	<b>LOTE No. 1</b>	
	<b>Frasco No. 1</b>	<b>Frasco No. 2</b>
<b>Condiciones al inicio del estudio</b>	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado
<b>Condiciones al después del estudio</b>	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado

Tabla No. 33 Reproducibilidad  
Pruebas de ciclado térmico

	<b>LOTE No. 2</b>	
	<b>Frasco No. 1</b>	<b>Frasco No. 2</b>
<b>Condiciones al inicio del estudio</b>	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado
<b>Condiciones al después del estudio</b>	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado

Tabla No. 34 Reproducibilidad  
Pruebas de ciclado térmico

	<b>LOTE No. 3</b>	
	<b>Frasco No. 1</b>	<b>Frasco No. 2</b>
<b>Condiciones al inicio del estudio</b>	Crema blanca, brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca, brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado
<b>Condiciones al después del estudio</b>	Crema blanca, brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado	Crema blanca, brillante uniforme de consistencia sólida, con olor fresco alcanforado

Tabla No. 35 Reproducibilidad  
Pruebas de ciclado térmico

Uniforme = sin presencia de aire  
No uniforme = con presencia de aire

Mediante el estudio de ciclado térmico pudimos observar que los lotes elaborados son estables al ser expuestos a cambios bruscos de temperatura. Durante todo el estudio cada lote conservó las características físicas iniciales. Aún después de finalizado el estudio las cremas permanecen estables y siguen conservando sus características.

Adicionalmente se dejaron muestras de cada uno de los lotes a temperatura ambiente los cuales al igual que las muestras utilizadas en el estudio conservaron sus características originales.

Antes y después del estudio se llevaron a cabo pruebas como sensación de humectación así como facilidad de aplicación en la piel, las cuales fueron satisfactorias en ambos casos. La piel en ningún caso quedó aceitosa, sólo humectada.

A continuación se tiene la tabla de las características finales de la crema:

<b>CARACTERÍSTICAS FÍSICAS</b>	<i>Crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel</i>
<b>VISCOSIDAD</b>	41 - 42 Pa
<b>pH</b>	6.8
<b>HLB</b>	11.56

Tabla No. 36 Reproducibilidad  
Características del producto Terminado

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**3.2.F Resultados de las pruebas microbiológicas.**

Cajas sembradas con cepa resemebrada en Agar Micosel

Controles positivos

MEDIO	CAJA No. 1	CAJA No. 2
<b>Agar Micosel</b>	✓	✓
<b>Agar Sabouraud</b>	✓	✓

✓ = presencia de crecimiento  
X = ausencia de crecimiento

Tabla No. 37 Pruebas Microbiológicas  
Control positivo

Cajas sembradas con cepa resemebrada en Agar Sabouraud

Controles positivos

MEDIO	CAJA No. 1	CAJA No. 2
<b>Agar Micosel</b>	✓	✓
<b>Agar Sabouraud</b>	✓	✓

✓ = presencia de crecimien  
X = ausencia de crecimient

Tabla No. 38 Pruebas Microbiológicas  
Control positivo

La finalidad de sembrar en Agar Micosel fue el de asegurar la cepa para llevar a cabo las pruebas de crecimiento a la crema y al aceite, ya que si por alguna razón la cepa resemebrada en agar Sabouraud se viera afectada por el crecimiento de algún otro microorganismo se iba a contar con la resiembra realizada en agar Micosel.

Posteriormente la siembra con cepas resemebradas en ambos medios de cultivo fue con la finalidad de verificar que no afecta en ningún momento el medio del cual proviene la cepa resemebrada.

Características de la cepa:

Crecimiento de colonias algodonosas de color blanco sobre toda la superficie del Agar.



Controles Negativos

MEDIO	CAJA No. 1	CAJA No. 2	CAJA No. 3	CAJA No. 4
<b>Agar Micosel + crema</b>	X	X	X	X
<b>Agar Micosel + aceite</b>	X	X	X	X
<b>Agar Micosel</b>	X	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + crema</b>	X	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + aceite</b>	X	X	X	X
<b>Agar Sabouraud</b>	X	X	✓	X

Tabla No. 39 Pruebas Microbiológicas  
Control negativo

✓ = presencia de crecimiento  
X = ausencia de crecimiento

A partir de los resultados obtenidos en esta parte de la prueba pudimos observar que el único caso en el cual se observó crecimiento fue en una caja control de Agar Sabouraud.

El microorganismo que se desarrolló en la caja tenía las siguientes características:

Hongo algodonoso gris claro pegado al medio de cultivo y en la parte de arriba tenía color negro con esporas. Las características de esta colonia son parecidas a las de *Aspergillus niger* por lo que podríamos suponer que pudo haber sido este hongo.

Cajas sembradas con cepa resemebrada en Agar Micosel

MEDIO	CAJA No. 1	CAJA No. 2	CAJA No.3
<b>Agar Micosel + crema</b>	X	X	X
<b>Agar micosel + aceite</b>	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + crema</b>	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + aceite</b>	X	X	X

Tabla No. 40 Pruebas Microbiológicas  
Inhibición o crecimiento del microorganismo

✓ = presencia de crecimiento  
X = ausencia de crecimiento

Cajas sembradas con cepa resebrada en Agar Sabouraud

MEDIO	CAJA No. 1	CAJA No. 2	CAJA No.3
<b>Agar Micosel + crema</b>	X	X	X
<b>Agar micosel + aceite</b>	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + crema</b>	X	X	X
<b>Agar Sabouraud + aceite</b>	X	X	X

Tabla No. 41 Pruebas Microbiológicas  
Inhibición o crecimiento del microorganismo

✓ = presencia de crecimiento  
X = ausencia de crecimiento

Los resultados obtenidos para ambos casos fueron satisfactorios ya que pudimos observar que tanto la crema como el aceite son efectivos en la inhibición del crecimiento de la cepa de *Trichophyton mentagrophytes*.

Con esto observamos que el aceite es efectivo en la inhibición de crecimiento dando como resultado, al ser utilizado en la crema, un producto el cual cumpla con la misma función.

Estos resultados también nos dieron información importante en cuanto a la formulación, ya que podemos decir que los componentes utilizados en la crema desarrollada no afectan de ninguna manera el efecto antimicótico del aceite.

Estos resultados nos dan la pauta para determinar el uso que podría darse a la crema desarrollada.

---

# Capítulo 4

# CONCLUSIONES

## 4. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos durante el desarrollo experimental realizado, se llegó a las siguientes conclusiones.

- Se logró desarrollar una crema con Aceite esencial del Árbol del Té, la cual pueda ser utilizada para el tratamiento de afecciones de tipo micótico.
- A partir de los estudios de preformulación se pudo determinar las características físicas del aceite, además de observar que el aceite es estable al ser expuesto en medio ácido, básico y en presencia de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$  al 30%).
- Mediante la fase de formulación se determinaron los factores importantes a considerar durante la fabricación de la crema, para que esta cumpla con las características deseadas.
- La crema desarrollada cumple con las características deseadas: es blanca, brillante, humectante, de fácil aplicación, con olor fresco alcanforado, estable, uniforme, con un pH de 6.8, viscosidad (41-42 Pa).
- Las pruebas de ciclado permitieron determinar a corto plazo la estabilidad física del producto, demostrando de esta forma que el producto es térmicamente estable.
- Aunque el producto fue estable en los dos envases utilizados durante el estudio de ciclado térmico, el envase de vidrio esmerilado es el mejor, ya que además de dar estabilidad al producto le da presentación al mismo.
- Mediante las pruebas microbiológicas se determinó la eficacia del Aceite Esencial del Árbol del Té y de la crema desarrollada, los cuales fueron efectivos inhibiendo el crecimiento de la cepa de *Trichophyton mentagrophytes*, el cual es un agente implicado en diferentes tipos de micosis superficiales.

- Se propuso un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO), para la fabricación de una crema, en la cual se indican los componentes para lograr una fácil incorporación de los mismos, así como los factores que se deben de cuidar al momento de la fabricación.
- Mediante este trabajo se ofrece como propuesta un producto que pueda ser utilizado en el tratamiento de Micosis Superficiales.

---

# Апexo

# ANEXO

## CALCULO DE HLB

### Alcohol Cetoestearílico

HLB = 13

Gramos utilizados por cada 100 g de crema = 9 g

% = 64

### Cremophor GS32

HLB = 9

Gramos utilizados por cada 100 g de crema = 5 g

% = 36

$HLB_{total} = [ (HLB_1)(\%_1) + (HLB_2)(\%_2) ] / 100 = \text{valor de HLB}$

$HLB_{total} = [ (HLB \text{ Alcohol Cetoestearílico})(64\%) + (HLB \text{ Cremophor GS32})(36\%) ] / 100 =$

$HLB_{total} = [ (13)(64\%) + (9)(36\%) ] / 100 =$

$HLB_{total} = (832 + 324) / 100 = 1156 / 100 = 11.56$

*HLB (3-8) Emulsión W / O*

*HLB (8-18) Emulsión O / W*

**HLB TOTAL= 11.56 Se trata de una emulsión O/W aceite en agua**

## PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN

## Tecnología Farmacéutica

Fabricación de Crema con Aceite esencial del Árbol del Té ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )		PNO DE FABRICACIÓN																					
		PNO:	Pág: 1 de 4																				
Escrita por: M. C. HUERTA R.	Revisada por: E. HERNANDEZ G.	Aprobada por: A. BRITO M.	En vigor: Noviembre, 2003 Sustituye a: Nuevo																				
<p><b>1.0 TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE:</b> 100 g</p> <p><b>2.0 DESCRIPCIÓN:</b> Crema blanca brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, agradable, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel.</p> <p><b>3.0 FORMULACIÓN</b></p> <p>Cada 100 g de crema contienen:</p> <table> <thead> <tr> <th>Excipientes</th> <th>cantidad (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>I</b></td> </tr> <tr> <td>Alcohol cetosteárico</td> <td>9.0</td> </tr> <tr> <td>Cremophor GS 32</td> <td>5.0</td> </tr> <tr> <td>Vaselina líquida</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>II</b></td> </tr> <tr> <td>Agua</td> <td>63.0</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>III</b></td> </tr> <tr> <td>Propilenglicol</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>Aceite Esencial del Árbol del Té</td> <td>3.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4.0 MATERIAL Y EQUIPO</b></p> <p><b>4.1 MATERIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vaso de precipitados de 250 mL</li> <li>• 1 vaso de precipitados de 100 mL</li> <li>• 6 vasos de precipitados de 50 mL</li> </ul>				Excipientes	cantidad (g)	<b>I</b>		Alcohol cetosteárico	9.0	Cremophor GS 32	5.0	Vaselina líquida	12.0	<b>II</b>		Agua	63.0	<b>III</b>		Propilenglicol	8.0	Aceite Esencial del Árbol del Té	3.0
Excipientes	cantidad (g)																						
<b>I</b>																							
Alcohol cetosteárico	9.0																						
Cremophor GS 32	5.0																						
Vaselina líquida	12.0																						
<b>II</b>																							
Agua	63.0																						
<b>III</b>																							
Propilenglicol	8.0																						
Aceite Esencial del Árbol del Té	3.0																						



**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN**

**Tecnología Farmacéutica**

<i>Fabricación de Crema con Aceite esencial del Árbol del Té (<i>Melaleuca alternifolia</i>)</i>		<b>PNO DE FABRICACIÓN</b>	
		<b>PNO:</b>	<b>Pág: 2 de 4</b>
Escrita por: M. C. HUERTA R.	Revisada por: E. HERNANDEZ G.	Aprobada por: A. BRITO M.	<b>En vigor: Noviembre, 2003</b> <b>Sustituye a: Nuevo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 espátulas de acero inoxidable</li> <li>• 2 espátulas de cromo-níquel</li> <li>• 2 agitadores de vidrio</li> <li>• 1 probeta graduada de 100 mL</li> <li>• 1 pipeta Pasteur con bulbo</li> <li>• 2 termómetros</li> <li>• 1 piseta</li> </ul> <p><b>4.2 EQUIPO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 balanza analítica</li> <li>• 1 balanza granataria</li> <li>• 2 parrillas eléctricas</li> <li>• 1 agitador ultraturrax</li> </ul> <p><b>5.0 SEGURIDAD</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de la crema con Aceite Esencial del Árbol del Té debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería, ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p>			

## PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN

### Tecnología Farmacéutica

<i>Fabricación Crema con Aceite esencial del Árbol del Té (<u>Melaleuca alternifolia</u>)</i>		<b>PNO DE FABRICACIÓN</b>	
Escrita por: M. C. HUERTA R.		PNO: <span style="float: right;">Pág: 3 de 4</span>	
Revisada por: E. HERNANDEZ G.		Aprobada por: A. BRITO M. <span style="float: right;">En vigor: Noviembre, 2003</span>	
		<b>Sustituye a: Nuevo</b>	
<p><b>6.0 PROCEDIMIENTO</b></p> <p><b>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado.</li> <li>b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.</li> <li>c) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.</li> <li>d) Verificar el pesado de cada una de las materias primas e identificarlas.</li> <li>e) Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado.</li> <li>f) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</li> </ul> <p><b>6.2 MANUFACTURA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</li> <li>b) Identificar el cubículo de manufactura asignado.</li> <li>c) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</li> </ul> <p><b>6.3 PROCESO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Calentar en un vaso de precipitados de 250 mL el Alcohol Cetosteárilico, el Cremophor GS32 y la Vaselina Líquida (Parte I) a una temperatura de 75°C ±2° C cuidando no rebasarla.</li> <li>2. En un vaso de precipitados de 150 mL calentar el agua (Parte II) a una temperatura de 75°C ±2° C cuidando no rebasarla.</li> <li>3. Añadir el agua a la Parte I (Parte I/II) agitando vigorosamente con ayuda de un agitador ultraturrax con una fuerza de mediana intensidad.</li> <li>4. A parte, en un vaso de precipitados de 50 mL calentar ligeramente el Propilenglicol y el Aceite Esencial (Parte III) e incorporarla a la Parte I/II sin dejar de agitar hasta incorporación de las fases.</li> </ol>			

**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN**

**Tecnología Farmacéutica**

Fabricación Crema con Aceite esencial del Árbol del Té ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )		<b>PNO DE FABRICACIÓN</b>	
		PNO:	Pág: 4 de 4
Escrita por: M. C. HUERTA R.	Revisada por: E. HERNANDEZ G.	Aprobada por: A. BRITO M.	En vigor: Noviembre, 2003 Sustituye a: Nuevo
<p>5. Retirar de la parrilla y dejar enfriar a temperatura ambiente agitando ligeramente con ayuda de un agitador de vidrio de forma suave y constante. Dejar de agitar la crema en el momento que esta solidifica.</p> <p><b>7.0 DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</b></p> <p><u>Descripción</u> : crema blanca, brillante, uniforme, de consistencia sólida, de olor fresco alcanforado, de fácil aplicación y sensación de humectación sobre la piel.</p> <p><u>Viscosidad</u>: (41.0 - 42.0 Pa)</p> <p><u>pH</u>: 6.8</p> <p>Nota: uniforme significa sin presencia de aire en la crema y no uniforme con presencia de aire en la crema.</p> <p><b>8.0 OBSERVACIONES</b></p> <p>Se deben de considerar como importantes durante el proceso de fabricación los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el calentamiento de las fases, este no debe de rebasar de <math>75^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}</math>, ya que puede provocar descomposición de los excipientes utilizados.</li> <li>• Durante el proceso de mezclado la intensidad del agitador ultraturrax debe de ser de mediana intensidad.</li> <li>• El proceso de mezclado debe de terminar en el momento en que queden incorporadas completamente las fases.</li> </ul>			

---

# **Bibliografia**

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Fitzpatrick., Dermatology in General Medicine, 5th Edition, 1999 Vol II Superficial Fungal Infection: Dermatophytosis, Tinea Nigra, Chapter 206, pp. 2.337-2.357.
2. Arenas R., Micología Médica Ilustrada Dermatofitosis, interamericana- Mc Graw Hill, México. 1993 , pp. 57-75.
3. Aly R., Ecology and Epidemiology of Dermatophyte Infections. J Am Acad Dermatol 1994, Vol 31 (3 pt 2), pp. 21-25.
4. Macura A., Dermatophyte Infections. Int J Dermatol 1993; 32(5), pp. 313-323.
5. Dahl M., Clinical Inmunodermatology. 3<sup>rd</sup> ed. St Louis, Mosby, 1996.
6. Warren, N., Taxonomy and introduction Dermatologic Clinics, 1996, 14(1), pp. 1-7.
7. Weitzman J., Padhye A., Gross Dermatophyte and Microscopic. Dermatologic Clinics, 1996, 14(1), pp. 9-22.
8. López MR., Méndez Tovar LJ., Técnicas de Diagnóstico en Micología Cutánea Dermatología Rev Mex, 1999, 43, pp. 541-547.
9. Asawanonda P., Wood's Light in Dermatology Int J Dermatol 1999, 38, pp. 801-807.
10. Babel D., How Identify Fung, J Am Acad Dermatol, 1994, 31 (3 part 2), pp. 108-111.
11. Fridling M. Dermatophytosis of the Feet., Dermatol Clin, 1996, 14(1), pp. 33-40.
12. Leyva J. Méndez P. Arenas R., Pie de Atleta. Datos actuales sobre su causa en la Ciudad de México. Dermatología Rev Mex, 1998, 42 (2), pp. 58-62.
13. Midgley G., Moore MK., Cook JC., et al. Micology of Nail Disorders, J Am Acad Dermatol, 1994, 31 (3 pt 2), pp. 68-74.

14. Elewski B., Tinea Capitis, Dermatol Clin, 1996, 14 (1), pp. 23-31.
15. Bonifaz A., Micología Médica Básica, Editorial Méndez Cervantes, 1a edición, 1990, México D.F., pp. 70-73.
16. Becner Paul, Emulsions Theory and Practice, Reinbold Publishing Corporation, New York, USA, 1965.
17. Herbert A., Liederman, Martín M., Rieger, Gilbert S., Banker, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol I pp. 50-53, 200-226.
18. Problem Solver and Reference Manual Presented to the Pharmaceutical Industry, A.R. Gennaro, PhD, Editor, Thomas A., Wheatley, Technical Director, FMC Corporation-Pharmaceutical Division, 1998.
19. Farias B.V.A., Tesis, Desarrollo de una solución oral en spray de Clorhidrato de Lidocaína y Cloruro de Cetilpiridinio, 2003, Facultad de Química, UNAM.
20. Remington, Farmacia, 19ª Edición, 1995, Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, pp. 1735-1748, 2291-2308.
21. Roman F., Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., México D.F. pp. 246-295.
22. SS. NOM-073-SSA-1-1993, "ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS"
23. Handbook of Pharmaceutical excipients, The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1983, p.p. 60, 92, 241.
24. Manual de BASF, materias primas para formas farmacéuticas.

## ARTÍCULOS

25. Martha D. Smith, Patricia L. Navilliat, "A New Protocol for Antimicrobial Testing of Oils", Journal of Microbiological Methods, 28(1997) 21-24
26. J. Faoagali, N. George and J.F. Leditschke, "Does tea tree oil have a place in the topical treatment of burns?", vol 23, No. 4 pp. 349-351, 1997.
27. Michael F. Russell, Ian A. Southwell, "Monoterpenoid accumulation in 1, 8-cineole, terpinolene and terpinen-4-ol Chemotypes of *Melaleuca alternifolia* seedlings", Phytochemistry, 1997.
28. Laura E. Homer, David N. Leach, David Lea, L. Slade Lee, Robert J. Henry, Peter R. Baverstock, "Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae)", Biochemical Systematics and Ecology, 28 (2000), 367-382.
29. Ian Southwell, Robert Lowe, "Tea Tree - The Genus *Melaleuca*", Harwood Academic Publishers, The Netherlands, 1999.

## PÁGINAS DE INTERNET

30. [www.esenciales.com.ar](http://www.esenciales.com.ar)
31. <http://webs.yolsinectis.com.ar/fitomedicina/RevFitocosmeticasolotxt.html>