

4  
24<sup>o</sup>



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**MICROENCAPSULACION DEL ALUMINIO POR  
COACERVACION SIMPLE DE GELATINA PARA SU  
LIBERACION SOSTENIDA EN UNA FORMULACION  
ANTITRANSPIRANTE**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**CLAUDIA AMEZCUA VEGA**

ASESORES: Q.F.B. DAVID QUINTANAR GUERRERO

Q.F.B. F. ADRIANA GANEM RONDERO

COASESOR: Q.F.B. ABELARDO CHAVEZ MCNTES

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR

DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA: Microencapsulación del aluminio por coacervación simple de gelatina para su liberación sostenida en una formulación antitranspirante.

que presenta la pasante: Claudia Amézcua Vega  
con número de cuenta: 8708276-8 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 1 de Febrero de 1996

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Guadalupe Reboljar Barrera</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Rafael Villalobos García</u>	

*DEDICATORIA*

*Especialmente a mis padres:  
Fabián y María Eugenia por todo  
su cariño, apoyo y confianza.*

*A mis hermanos: Sandra y Fab  
a la Nana, por todos los  
momentos que hemos  
compartido.*

*Y a todos y cada uno de mis amigos  
por su linda amistad y gran ayuda en  
todos esos momentos.*

## AGRADECIMIENTOS

*A los Profes: David y Adriana  
por su confianza y amistad.*

*A los latosos: Abelardo, Rafael y Sergio  
por su gran apoyo, amistad y confianza .*

*A la sección de Microscopía electrónica  
en especial al Dr. Eliseo Hernández y al  
Técnico Rodolfo Robles por su ayuda  
en el estudio realizado.*

*A la Dra. Susana Mendoza, por las  
facilidades prestadas para la realización  
del trabajo experimental.*

\* 5 4X0. 000 4M, 000M  
4X4X0 4000 4. 4M  
000M 4000

## INDICE

INDICE	I
INDICE DE FIGURAS	IV
INDICE DE TABLAS	VI
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
<b>I. GENERALIDADES</b>	
1.0 SUDOR	3
1.1 GLANDULAS SUDORIPARAS	4
1.1.1 <i>Glándulas Ecrinas</i>	7
1.1.2 <i>Glándulas Apócrinas</i>	11
1.2 MICROORGANISMOS PRESENTES EN LA AXILA HUMANA Y SU RELACION CON EL SUDOR	16
1.3 DESODORANTES Y ANTITRANSPIRANTES	20
1.3.1 <i>Desodorantes</i>	20
1.3.1.1 <i>Mecanismos de acción de los desodorantes</i>	21
1.3.2 <i>Antitranspirantes</i>	27
1.3.2.1 <i>Clasificación de las sales de aluminio</i>	31
1.3.2.2 <i>Mecanismo de acción de los antitranspirantes</i>	32
1.4 PRESENTACIONES COSMETICAS	36
1.5 MICROENCAPSULACION	41
1.6 DISOLUCION	50

1.7	MODELOS MATEMATICOS	52
II. PARTE EXPERIMENTAL		
2.1	EQUIPO	55
2.2	REACTIVOS	55
2.3	METODOS	
2.3.1	<i>Preparación de soluciones</i>	56
2.3.2	<i>Determinaciones previas</i>	57
2.3.3	<i>Determinación de aluminio</i>	57
2.3.4	<i>Validación del método analítico</i>	57
2.3.5	<i>Determinación de la constante de velocidad de disolución intrínseca</i>	58
2.3.6	<i>Preparación de microcápsulas de cloruro de aluminio/gelatina</i>	59
2.3.6.1	<i>Determinación del contenido de cloruro de aluminio en las microcápsulas</i>	59
2.3.6.2	<i>Evaluación del tamaño de partícula</i>	59
2.3.6.3	<i>Estudio de liberación</i>	60
2.3.7	<i>Preparación y evaluación de los sistemas en barra</i>	
2.3.7.1	<i>Barra antitranspirante convencional</i>	60
2.3.7.2	<i>Barra antitranspirante con microcápsulas preparadas In situ</i>	61
2.3.7.3	<i>Barra antitranspirante con microcápsulas adicionadas</i>	62
2.3.7.4	<i>Estudio de disolución</i>	62
2.3.7.5	<i>Estudio de microscopía</i>	62
2.3.8	<i>Formulación con dosis inicial y dosis de mantenimiento (DIDM)</i>	63
2.3.8.1	<i>Estudio de disolución</i>	64
2.3.8.2	<i>Prueba de entrapamiento de cloruro de aluminio</i>	64

### III. RESULTADOS

3.1 DETERMINACIONES PREVIAS	65
3.2 VALIDACION DEL METODO ANALITICO	66
3.3 DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA	67
3.4 APARIENCIA Y CARACTERISTICAS DE LA MICROCAPSULAS	68
3.4.1 <i>Contenido del principio activo en las microcápsulas</i>	70
3.4.2 <i>Perfil de disolución de las microcápsulas</i>	70
3.5 PERFIL DE LIBERACION DE LOS SISTEMAS PREPARADOS EN LA BARRA ANTITRANSPIRANTE	72
3.6 EVALUACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LAS MICROCAPSULAS PREPARADAS IN SITU	76
3.7 PERFIL DE DISOLUCION DE LA FORMULACION DIDM	78
3.7.1 <i>Prueba de entrapamiento de cloruro de aluminio</i>	81
IV. DISCUSION	83
V. CONCLUSIONES	87
APENDICE I	88
APENDICE II	93
REFERENCIAS	98

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Glándulas sudoríparas	5
Figura 2.	Glándula sudorípara	6
Figura 3.	Glándulas sudoríparas: ecrina y apócrina	7
Figura 4.	Glándula ecrina rodeada de células mioepiteliales	8
Figura 5.	Glándula ecrina con células mioepiteliales	9
Figura 6.	Glándula ecrina de la región axilar	9
Figura 7.	Glándula ecrina	10
Figura 8.	Glándulas apócrinas	12
Figura 9.	Secreción de una glándula apócrina	13
Figura 10.	Glándula apócrina de la región axilar	13
Figura 11.	Transformación de la testosterona por <i>Corynebacterium</i> spp	19
Figura 12.	Estructuras y serie metabólica del Androst-16-ona	20
Figura 13.	Agentes antimicrobianos desarrollados después del hexaclorofeno	25
Figura 14.	Estructura molecular del $AlCl_3$	31
Figura 15.	Desdoblamiento molecular de un polímero cuando se incrementa la eficiencia del solvente	44
Figura 16.	Estructuras que presentan las microcápsulas	45
Figura 17.	Etapas del proceso de coacervación	46
Figura 18.	Microencapsulación por coacervación simple	47
Figura 19.	Microencapsulación por coacervación compleja	48
Figura 20.	Modelo de la capa estacionaria	51
Figura 21.	Modelo propuesto por Higuchi para la liberación de activos dispersos en bases lipofílicas	54
Figura 22.	Espectro de absorción del Eriocromo cianina y del complejo Al - Eriocromo cianina	65

Figura 23.	Estabilidad del complejo formado Al - Eriocromo cianina a temperatura ambiente	66
Figura 24.	Perfil de disolución del cloruro de aluminio	67
Figura 25.	Microfotografía de microcápsulas de gelatina que contienen cloruro de aluminio	68
Figura 26.	Microfotografía de microcápsulas preparadas con el método de coacervación simple	69
Figura 27.	Perfil de disolución del cloruro de aluminio en microcápsulas de gelatina	71
Figura 28.	Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo para microcápsulas con cloruro de aluminio	71
Figura 29.	Gráfica del $\ln(1-R)$ contra el tiempo, para microcápsulas con cloruro de aluminio	72
Figura 30.	Perfiles de liberación de los sistemas preparados	73
Figura 31.	Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo, para los sistemas en barra	74
Figura 32.	Gráfica del $\ln(1-R)$ contra el tiempo, para los sistemas en barra	75
Figura 33.	Gráfica de la cantidad liberada por unidad de área contra la raíz cuadrada del tiempo, para los sistemas en barra	76
Figura 34.	Microfotografía de la barra convencional	77
Figura 35.	Microfotografía de microcápsulas preparadas in situ en la barra antitranspirante	77
Figura 36.	Microfotografía de microcápsulas preparadas in situ	78
Figura 37.	Perfil de liberación del sistema convencional y DIDM	79
Figura 38.	Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra el tiempo, para la formulación DIDM	79
Figura 39.	Gráfica del $\ln(1-R)$ contra el tiempo, para el sistema DIDM	80
Figura 40.	Gráfica de $Q$ contra $t^{1/2}$ , para el sistema DIDM	81
Figura 41.	Perfil de disolución del sistema DIDM recién preparado y 30 días después	82

## INDICE DE TABLAS

Tabla I.	Esteroides identificados en la axila	15
Tabla II.	Comparación porcentual del contenido de lípidos y colesterol de la secreción apócrina y extractos obtenidos de la superficie de la piel	16
Tabla III.	Lista de ingredientes activos y su categoría asignada	29
Tabla IV.	Lista de los ingredientes activos de la categoría I, que han sido aprobados, indicando la concentración a la que pueden ser empleados	30
Tabla V.	Actividad antitranspirante de los ésteres de escopolaminas al 0.1% en agua	35
Tabla VI.	Proporción de ventas anuales de productos antitranspirantes	36
Tabla VII.	Compuestos utilizados en barras anhidras	40
Tabla VIII.	Películas recubridoras para microencapsular	43
Tabla IX.	Valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca, solubilidad y flujo para cloruro de aluminio	67
Tabla X.	Análisis de mallas para microcápsulas de cloruro de aluminio	69
Tabla XI.	Porcentaje de cloruro de aluminio contenido en las microcápsulas	70
Tabla XII.	Valor del exponente "n" encontrado para los sistemas In situ y con adición de microcápsulas	73
Tabla XIII.	Valor de la constante de primer orden determinada en cada uno de los sistemas preparados	75
Tabla XIV.	Valor de las constantes de Higuchi	76

## INTRODUCCION

El olor que posee el cuerpo humano es una característica completamente individual, como lo son, las huellas digitales y el sonido de la voz, pero, el mal olor axilar siempre ha sido una preocupación para el hombre, porque forma parte de su aceptación social.

Por más de cien años se han venido formulando preparaciones cosméticas, tales como, los desodorantes y antitranspirantes que han servido para eliminar el molesto olor axilar; éstos productos juegan un papel muy importante dentro de la Industria Cosmética, porque son los productos del cuidado personal más vendidos anualmente; es por eso, que ésta industria continuamente se encarga de desarrollar y mejorar los productos en cuestión de calidad, seguridad y efectividad satisfaciendo de esta forma las necesidades del consumidor.

Todo esto, de alguna manera ha provocado que estos productos del cuidado personal requieran en nuestros días una tecnología más atractiva, novedosa y sobre todo muy eficaz - Un sistema de liberación prolongada-. Se han reportado algunos estudios de liberación lenta en estos productos, en los cuales, microencapsulan fragancias, pero ninguno ha microencapsulado activos antitranspirantes, por lo tanto, en este trabajo se reporta el diseño y evaluación de un sistema de liberación prolongada para Cloruro de aluminio obtenido por un proceso de microencapsulación por coacervación simple.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

- ◆ Desarrollar y evaluar *In vitro*, un sistema de liberación prolongada para cloruro de aluminio activado por solvente, a partir de microcápsulas de gelatina dispersas en una barra antitranspirante.

### PARTICULARES:

- ◆ Desarrollar y validar un método analítico para la determinación de cloruro de aluminio.
- ◆ Determinar la cinética de liberación *In vitro* de microcápsulas de cloruro de aluminio dispersas en una barra antitranspirante.
- ◆ Formular una barra antitranspirante de liberación prolongada mediante un proceso de microencapsulación por coacervación simple de gelatina.
- ◆ Comparar el perfil de liberación de una formulación convencional y la propuesta.
- ◆ Determinar el posible mecanismo de liberación del cloruro de aluminio en la formulación propuesta.

## I. GENERALIDADES

### 1.0 SUDOR

El sudor es un líquido incoloro, ligeramente turbio de sabor salado, posee una gravedad específica baja (1.004) y tiene un olor particular que se debe a los ácidos grasos que contiene. Los elementos ordinarios del sudor que Fabre y cols. (17) encontraron en 1000 partes son:

Agua .....	995.573
Sustancias sólidas .....	4.437
Grasas .....	0.013
Lactatos .....	0.317
Sudoratos .....	1.562
Mat. extractivas .....	0.005
Urea .....	0.044
Cloruro de Sodio .....	2.230
Cloruro de Potasio .....	0.024
Fosfato de Sodio .....	Trazas
Sulfatos alcalinos .....	0.011
Fosfatos térreos .....	Trazas

La pérdida de ésta humedad en el ser humano se realiza de dos maneras:

- 1) A través de la transpiración insensible, en la cual una pequeña cantidad de agua constantemente se desplaza por difusión pasiva a través de la epidermis hacia la superficie corporal, desde donde es evaporada; es decir es la evaporación imperceptible o invisible de agua en forma de vapor a través de la piel y
- 2) La transpiración perceptible o notable; la cual se refiere a la excreción de un fluido acuoso palpable.

Esta forma de transpirar, depende principalmente de ciertos factores como son:

- a) El estrés mental y emocional, tales como: miedo, conmoción, vergüenza, dolor, entre otros.

b) Influencias autonómicas (metabólicas, neurológicas, farmacodinámicas)

c) Efectos del clima y/o el ejercicio muscular

d) Raza y sexo.

(7) (51)

La cantidad total del sudor segregado normalmente en un día se evalúa en 500 g, pero esta cifra puede variar de modo considerable, dependiendo de la influencia de cada uno de los factores mencionados. (26) (51)

Las dos formas de transpiración realizan una función fisiológicamente importante porque controlan la temperatura del cuerpo, mantienen la plasticidad e hidratación de la piel (actividad cosmética) y eliminan los desechos.

La transpiración es la secreción de las glándulas sudoríparas, no es una función autonómica, sino que está regulada por las necesidades orgánicas del sistema nervioso; por ejemplo, una elevación de 0.2 - 0.5 °C en la temperatura de la sangre, un estado emocional, ya sea náusea o asfixia, provoca un estímulo para producir sudor. Las glándulas sudoríparas están distribuidas en toda la piel, a excepción de lechos ungueales, el borde de los labios, tímpano, glándula de pene y clítoris. Se hallan en singular abundancia en la palma de las manos, en la planta de los pies (sitios en que suele haber cerca de 500 por cm<sup>2</sup>), en las axilas y en la frente. Sappley y cols. (52) calcularon que existen en el cuerpo humano cerca de dos millones de glándulas sudoríparas.

### 1.1. GLANDULAS SUDORIPARAS

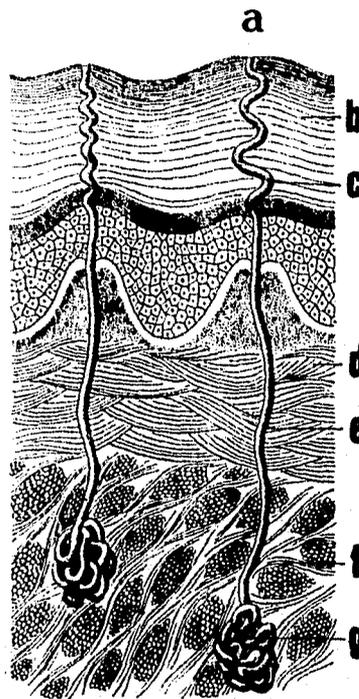
Las glándulas sudoríparas son tubulares simples. Su cuerpo glandular en forma de ovillo, constituye el glomérulo. Este se encuentra situado en la parte más profunda de la dermis, mientras que su conducto excretor atravieza la piel desembocando en la superficie, mediante un poro sudoríparo. (Fig. 1)

El glomérulo se halla generalmente situado en el tejido conjuntivo y puede ser bastante grande, como se encuentra en la región axilar, donde alcanza de 1 hasta 3 mm de diámetro.

El conducto excretor es continuación del conducto glomerular; siguiendo una dirección más o menos rectilínea, atravezando la dermis y la epidermis el cual, termina en un

conducto fundibular. Al llegar a la dermis, se hace generalmente flexuoso, abriéndose en las depresiones interpapilares. (Fig. 2)

Las glándulas sudoríparas se clasifican en: glándulas apócrinas y ecrinas; las cuales difieren principalmente en su desarrollo ontogénico, morfológico, topográfico y funcional. (Figs. 2 y 3)



*Fig. 1. Glándulas sudoríparas. (a) poro sudoríparo, (b) epidermis, (c) conducto excretor porción flexuosa, (d) dermis, (e) conducto excretor porción recta, (f) tejido celular y (g) glomérulo sudoríparo. (52)*

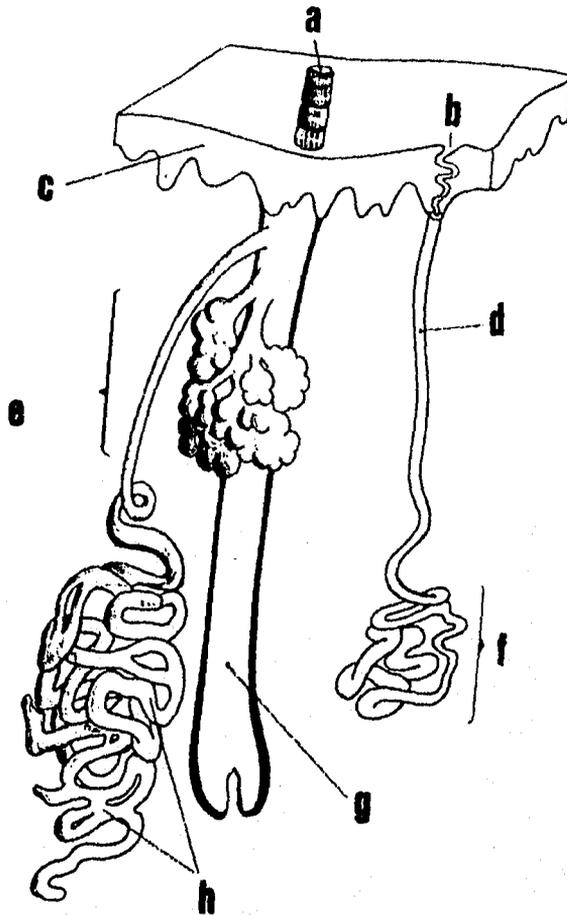


Fig. 2. Glándula sudorípara. (a) tallo del pelo, (b) poro, (c) epidermis, (d) conducto excretor, (e) glándula sebácea, (f) glándula ecrina, (g) folículo piloso y (h) glándula apócrina. (?)



Fig. 3. Glándulas sudoríparas: ecquinas y apócrinas. (a) ducto de la glándula, (b) glándulas ecquinas, (c) glándula apócrina inactiva y (d) glándula apócrina activa. (233 x) (26)

### 1.1.1. GLANDULAS ECRINAS

Son glándulas tubulares simples, distribuidas en todo el cuerpo a excepción de los labios y órganos sexuales. Se ha calculado que en algunas áreas el número de éstas es de 600 cm<sup>2</sup>. (67)

Estas glándulas se desarrollan entre el 4º y 5º mes de vida embrionaria. Cada una consta de una parte secretora y un conducto excretor. La parte secretora que se encuentra enrollada sobre sí misma, está situada inmediatamente por debajo de la dermis; en el tejido subcutáneo; tiene células secretoras que son de dos tipos: la mayor parte de ellas son cuboides, las cuales son más anchas en su base que en la superficie de la luz. Existen entre éstas células canaliculos, los cuales conducen el sudor a la luz. El

otro tipo de células, menos frecuente, son más estrechas en su base que en su superficie de la luz. Existen además células fusiformes que pueden presentar ramificaciones que están dispuestas oblicua y longitudinalmente alrededor de las porciones secretoras de los túbulos para cubrirlos; suelen denominarse células mioepiteliales y se cree que sus contracciones ayudan a expulsar el sudor. (26) (Figs. 4 y 5)

El conducto excretor asciende hasta la superficie de la piel, desde la porción secretora de la glándula. La luz del conducto es más angosto que la de la porción secretora, característica inusitada; porque la mayoría de las glándulas poseen conductos con diámetros mayores que el de sus unidades secretoras.

El conducto de la glándula sigue un trayecto hasta cierto punto helicoidal en la dermis y se abre en un poro sudoríparo en la cresta de un reborde epidérmico. (Figs. 6 y 7)



Fig. 4. Glándula eccrina rodeada de células mioepiteliales. (a) ducto y (b) células mioepiteliales. (52)



a

*Fig. 5. Glándula ecrina con células mioepiteliales.  
(a) células mioepiteliales (1900 x) (25).*

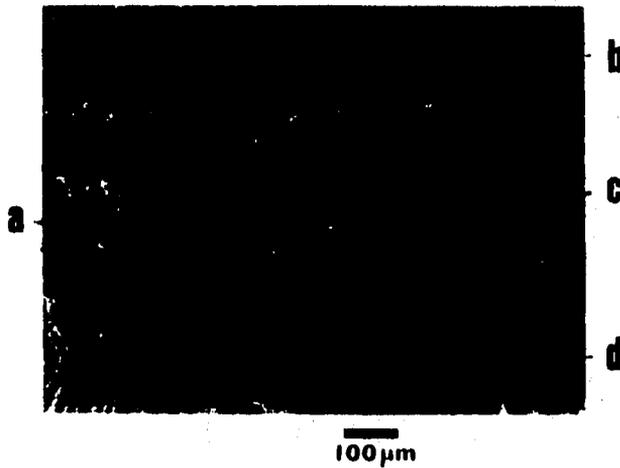


a

b

c

*Fig. 6. Glándula ecrina de la región axilar. (a) células mioepiteliales,  
(b) ducto de la glándula y (c) glándula ecrina. (26)*



*Fig. 7. Glándula ecrina. Posee un epitelio cuboide simple, el núcleo celular es esférico, característica singular. La actividad contráctil de las células mioepiteliales provoca que las secreciones sean expulsadas por el conducto de la glándula. (a) ducto, (b) dermis, (c) células secretoras y (d) tejido conectivo. (612 x) (26)*

Estas glándulas secretan un fluido ácido (pH de 4.0 - 6.8) que tiene aproximadamente la siguiente composición porcentual: (51)

#### Parte Orgánica

Agua	99.0200 %
Ac. acético	0.0096 %
Ac. propiónico	0.0062 %
Ac. caprílico y capiónico	0.0046 %
Ac. láctico	0.1000 %
Ac. cítrico	0.0400 %
Ac. ascórbico	0.0400 %
Urea y ác. úrico	Trazas

#### Parte Inorgánica

Cloruro de Sodio	0.7000 %
Potasio	Trazas
Calcio	Trazas
Magnesio	Trazas
Hierro	Trazas
Cobre	Trazas

La solución amortiguadora de ácido láctico/lactato es la responsable de mantener el pH de la piel entre 4.2 - 6.0; encontrándose un pH aproximadamente de 4.7 para los hombres y 6.0 para las mujeres.

#### 1.1.2. GLANDULAS APOCRINAS

Las glándulas apócrinas se localizan únicamente en la región axilar, (fig. 10) pubiana, en el pecho, área anogenital, conducto auditivo externo y en forma modificada en los párpados; son similares a las glándulas ecrinas, excepto, por su gran tamaño, su conexión a los folículos pilosos, además de producir una secreción más viscosa y su inervación a nervios adrenérgicos (simpático). (Figs. 2,6 y 9)

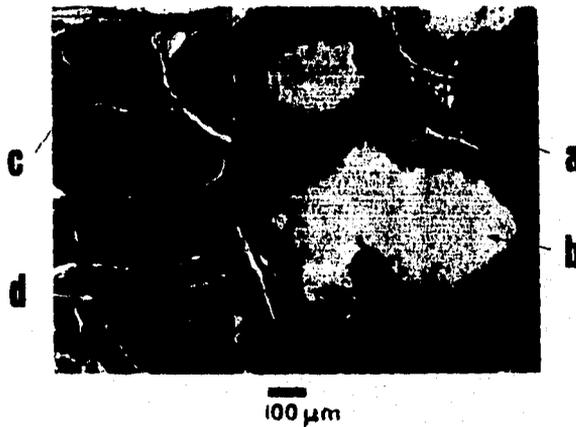
Estas glándulas se encuentran en mayor cantidad en las mujeres que en los hombres y se pueden considerar como caracteres sexuales secundarios debido a que se desarrollan durante la pubertad (15), en la mujer, éstas presentan cambios periódicos a consecuencia del ciclo menstrual. (26)

Las glándulas apócrinas, al igual que las ecrinas poseen una porción secretora y un conducto los cuales están enrollados.

La porción secretora es relativamente grande y tiene una luz amplia, la cual está cubierta por una capa de células cuboides; aunque se cree que secretan en forma más o menos continua, la secreción no es abundante. (Fig. 9)

En momentos de excitación o de crisis emocional la secreción puede ser exprimida debido a la contracción de células mioepiteliales inervadas por el sistema nervioso autónomo que rodea a la porción secretora.

Los conductos son similares a los de las glándulas ecrinas pero su vaciamiento es hacia los folículos pilosos.



*Fig. 8. Glándulas apócrinas. Se caracterizan por su gran tamaño, se localizan principalmente en la región axilar y púbica. Estas glándulas producen una secreción rica en materia orgánica. (a) epitelio secretor, (b) lumen de la glándula, (c) ducto y (d) colágeno. (162 x). (26)*



*Fig. 9. Secreción de una glándula apócrina (1900 x) (26)*



*Fig.10. Glándula apócrina de la región axilar (833 x) (26)*

La secreción apócrina es inodora, turbia y viscosa, éstas dos últimas características, se deben a que además de contener los elementos del sudor ecrico, éste tiene:

- a) Una mezcla compleja de ácidos grasos, formada por: ácido propanoico, el cual está implicado con el olor del sudor; ácido butanoico y otros ácidos grasos de cadena corta, los cuales pueden esterificarse y conjugarse.
- b) Esteroides, como: colesterol, ésteres de colesterol, testosterona, dihidroepiandrosterona (DHA), sulfatos de androsterona (Androstenol) y el  $5\alpha$ -androst-16-en-3-ona. (37) (57). Todos éstos compuestos han sido identificados y cuantificados, (tablas I y II) utilizando para ello, desde las técnicas más sencillas como fué la cromatografía en papel en 1954 hasta las técnicas más sofisticadas como las de radioinmunoanálisis. (25)
- c) Proteínas (10 %) (41)
- d) Lipoproteínas
- e) Sales Férricas
- f) Amoníaco
- g) Carbohidratos
- h) Enzimas, tales como;  $\beta$ -glucuronidasa, 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa,  $5\alpha$ -reductasa y estereasas. (12) (31)
- i) Derivados de la desintegración del material epitelial.

Tabla I. Esteroides identificados en la axila.

Esteroides	Método analítico	Referencia
Secreción apócrina:	GC-MS	(40)
Colesterol		
Sulfato de androsterona		
Sulfato de dihidroepiandrosterona		
Sudor axilar:		
Androst-4-ene-3,17-diona	TLC-RT	(39)
Sulfato de DHA		(39,68)
Pregn-5-ene-3 $\beta$ ol-20-ona		(6)
Androst-16-en-3 $\alpha$ ol	GC-MS	(5)
Androst-16-en-3-ona	GC-MS	(3,23)
Androst-5,16-dien-3 $\alpha$ -ol	GC-MS	
Androst-4,16-dien-3-ona		

GC: Cromatografía de gas  
MS: Espectrometría de masas

RT: Detector radioactivo  
TLC: Cromatografía en capa fina

**Tabla II. Comparación porcentual del contenido de lípidos y colesterol de la secreción apócrina y extractos obtenidos de la superficie de la piel. (41)**

	Composición porcentual		
	Secreción apócrina	Extracto de la superficie de la piel	
		Axilar	Facial
Colesterol	76.2	8.9	1.5
Esteres de colesterol	0.9	8.8	3.0
Esteres	3.6	21.2	26.0
Escualeno	0.2	13.4	12.0
Glicéridos y ácidos grasos	19.2	47.4	57.2
Lípidos totales	20µg/µl	60µg/cm <sup>2</sup>	100µg/cm <sup>2</sup>

### 1.2. MICROORGANISMOS PRESENTES EN LA AXILA HUMANA Y SU RELACION CON EL OLORES

La transpiración axilar se debe a la secreción de las glándulas ecrinas y apócrinas; pero los compuestos químicos que contienen las secreciones apócrinas son transformados por los microorganismos presentes en la piel produciendo el "mal olor".

El cuerpo humano produce una gran variedad de olores; de todos esos olores, el olor axilar es el más intenso y fácil de reconocer, un hecho es que existe una gran variedad de productos desodorantes y antitranspirantes que enmascaran o eliminan éste. (57) La axila humana es un órgano especializado que presenta una gran área superficial (150 cm<sup>2</sup> aprox.), temperatura (37 °C), humedad, pH (de 6 a 8.5), así como también una combinación de nutrientes, tales como; agua, electrolitos y minerales (Cobre, Hierro, Magnesio, Zinc y Calcio) provenientes de las glándulas ecrinas y elementos ricos en proteínas y lípidos de las glándulas apócrinas; ideales para el desarrollo bacteriano; es decir, que el grado de humedad, los nutrientes y la anatomía axilar, producen un ambiente

semicluído con una mínima evaporación de agua, lo cual resulta un ecosistema ideal para el crecimiento bacteriano.

Se han realizado diversos estudios para la identificación de las bacterias presentes en la axila humana; (25) en la mayoría de éstos se han empleado técnicas sencillas para remover a los microorganismos de la superficie de la piel (se toma una muestra axilar con un apósito estéril, humedecido con una sol. amortiguadora). En estudios recientes han utilizado Triton X - 100 (p-tert-alquilfenoxipolioxietilén éter) u otros detergentes para remover a dichos gérmenes.

Strauss y Kligman (64) determinaron que los microorganismos que predominaron en un grupo de 29 voluntarios fueron cocci y coryneformes coagulasa - negativa. Shehadeh y Kligman (60) también encontraron bacterias coryneformes y cocci coagulasa - negativa como los microorganismos más abundantes en la región axilar, además determinaron  $10^6$  bacterias/cm<sup>2</sup>. Marples y Williamson (44) reportaron cocci y diphtheroides coagulasa - negativa, los cuales clasificaron como lipofílicos. Kloos y Mussetwhite (39) observaron que el 70% de la microflora axilar es coryneformes, y que las especies de *Corynebacterium* son los microorganismos predominantes. Aly y Maibach (1) encontraron, que la microflora axilar está formada por coryneformes, y que la mayoría de éstos (78%) no son lipofílicos. Jackman y cols. (74) realizaron un estudio en 163 hombres y 122 mujeres y determinaron que, el 64% de los hombres de estudio presentaron coryneformes y el 27% una flora coccal; mientras que en las mujeres los resultados obtenidos fueron a la inversa. Ellos concluyeron, que los géneros de coryneformes que predominan en la región axilar son: 83% *Corynebacterium*, 5% *Brevibacterium* y el 12 % de otros coryneformes, también reportaron la cantidad total de coryneformes:  $1.26 \times 10^6$ /cm<sup>2</sup>, (25) (41) y que el número de microorganismos puede modificarse, dependiendo de factores tales como: el status socio-económico, ideosincracia y el sexo. (25) Leyden (41), por su parte encuentra en 205 voluntarios, que existe un equilibrio entre los microorganismos aerobios y anaerobios presentes en la región axilar, con un número total de 500,000 a 1,000,000/cm<sup>2</sup>; además de que existe una mínima variación de microorganismos de un día a otro. El realizó una comparación entre la microflora axilar que se desarrolla en la axila derecha con la de la izquierda, determinando que no hay diferencia significativa entre ambas axilas; además, encontró en todos los voluntarios *Micrococcae*; *St. epidermidis* en un 51%, 29% de *St. saprophyticus* y solamente un 10 % de *St. aureus*.

No todas las especies de bacterias que se encuentran en la piel tienen la habilidad para generar el olor axilar.

La microflora que provoca el olor axilar son los coryneformes aerobios, la especie de *C. xerosis* es el principal agente causal del "mal olor". Leyden (41) reporta que existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de coryneformes aerobios y la intensidad del olor axilar.

Las bacterias que generan el "mal olor", tienen potentes enzimas capaces de transformar los componentes de la secreción apócrina.

Labows (40) estudió el metabolismo de pregnenolona, testosterona y  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), de coryneformes axilares. DHT fué obtenido a partir del primero de los esteroides; la testosterona fué transformada a  $17\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androst-3-ona. Renie y Gower (57) evaluaron el metabolismo de coryneformes empleando como sustrato testosterona. Los principales metabolitos que obtuvieron fueron el  $5\alpha$  y  $5\beta$ -dihidrotestosterona ( $5\alpha$  y  $5\beta$ -DHT), androstenediona y  $5\alpha$  y  $5\beta$ -androstenediona. El porcentaje de testosterona metabolizada va desde el 13.7% al 99.8%. Concluyeron que los coryneformes producen una mayor cantidad de androstenediona, de  $5\alpha$ -DHT y de  $5\alpha$ -androstenediona; además de que éstas bacterias presentan la enzima  $5\alpha$ -reductasa y que son las únicas que metabolizan a la testosterona. Gower, Nixon y Jackman (25), incubaron bacterias coryneformes aisladas de la axila, en esteroides obtenidos de las secreciones apócrinas; observando que varios coryneformes axilares transforman a la testosterona en  $5\beta$ -DHT y 4-androstenediona, indicando la presencia de enzimas bacterianas tales como: 4-ene- $5\beta$ -reductasa y la 17-hidroxiesteroide oxidasa; también, reportaron que el  $5\beta$ -androst-3,17-diona se produce en gran cantidad. (Fig. 11)

Los metabolitos de testosterona han sido identificados y semicuantificados, mediante Rayos X. (25)



transformar pregnenolona en androst-16-ene; en donde la pregnenolona es el primer sustrato y es convertido en androstadienol; compuesto que es subsecuentemente modificado a androstadienona, androstenona y androstenol. La reducción a androstenol ( $\alpha$  y  $\beta$ ) se controla por el sistema enzimático y el por el cofactor NADH o NADPH. (24) (Fig. 12)

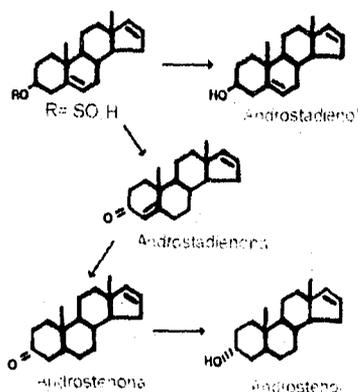


Fig.12. Estructuras y serie metabólica del androst-16-ona. (24))

### 1.3 DESODORANTES Y ANTITRANSPIRANTES

Las sustancias que ocasionan el "mal olor" axilar, cada día son de mayor interés para los cosmetólogos, debido a la gran cantidad de productos que existen en el mercado con la intención de eliminar este.

Existen varios procesos que resultan ser bastante obvios, que sirven y han servido para controlar el olor axilar como son:

- a) Reducir las secreciones de las glándulas apócrinas

- b) Eliminar las secreciones de las glándulas sudoríparas (apócrinas y ecrinas) de una manera rápida y sencilla
- c) Impedir el crecimiento bacteriano y
- d) Absorber los olores del cuerpo.

Esto a provocado la aparición de ciertas preparaciones, tales como los desodorantes y antitranspirantes que llevan a cabo alguno de estos procesos.

### 1.3.1 DESODORANTES

Desde tiempos remotos, al ser humano siempre le ha preocupado su higiene personal; como ocurrió en Francia en el siglo XVIII, en el cual la gente usaba grandes cantidades de agua de colonia, para enmascarar los olores corporales por otras más agradables; esto constituyó uno de los métodos más populares de deodorancia.

Fue hasta el año de 1914 cuando apareció el primer producto con acción desodorante: Odo-ro-no, que se presentó en las revistas con la leyenda "limpio y delicado"; para 1919 Odo-ro-no introdujo en sus anuncios el siguiente concepto: "el olor del cuerpo es ofensivo y conmocional"; y la persecución de este concepto por los anuncios fue prácticamente lo que ocasionó la adopción de las actitudes de hoy en día.

(15)

Los desodorantes son preparaciones, que modifican, reducen, eliminan e impiden el desarrollo de los olores del cuerpo, o una combinación de estos. (10) (72)

La acción de los desodorantes principalmente es suprimir el olor resultante que provocan las bacterias a partir de la secreción axilar.

El mecanismo de acción desodorante, varía de acuerdo a los componentes activos que contenga; es decir el efecto desodorante se lleva a cabo de diferentes maneras:

#### 1.3.1.1 MECANISMOS DE ACCION DE LOS DESODORANTES

##### 1) Modificación del Olor

Involucra un cambio o una modificación del mal olor por uno más agradable y se le

conoce bajo el nombre de Enmascaramiento, o bien reduce la intensidad del olor a uno más aceptable, determinándose como Neutralización.

a) Enmascaramiento del olor: Consiste en reemplazar el mal olor por una agradable fragancia, para ello se emplean sustancias que presentan efectos enmascarantes como los terpenos ( $\alpha$  - ionona,  $\alpha$  - metilionona, citral, formato de geranil y acetato de geranil). A estas sustancias se les conoce como "reodorantes". Los reodorantes se emplean en concentraciones de 10 a 2000 p.p.m. Los factores más importantes que se deben de considerar para que un compuesto sea un reodorante efectivo son: que se volatilice completamente y que presente una gran capacidad enmascaradora a bajas concentraciones.

b) La Neutralización, es un fenómeno en el cual dos o más olores son mezclados y dan como resultado un olor menor, que el de sus componentes de manera individual. (8)

## 2) Absorción del olor

El efecto de absorción del olor se ha reportado en algunos desodorantes - fragancias, en los cuales sus componentes reducen la presión parcial de vapor en un 10% más que el requerido por la Ley de Raoult. El inconveniente que presentan estos productos es que su acción desodorante aún no ha sido explicada detalladamente. (41)

## 3) Efectos Bioquímicos

Existen sustancias que desprenden oxígeno y están dotadas de enérgicas propiedades oxidantes y antisépticas, que actúan como desodorantes, debido a su acción química desnaturalizante sobre ciertos componentes de la secreción glandular cutánea, destruyendo al mismo tiempo los agentes responsables de la fermentación. Los oxidantes más utilizados son: el perborato de sodio y aluminio. (69)

## 4) Fragancias Antimicrobianas

Son fragancias que no solamente reducen el olor de la transpiración por el efecto enmascarante, sino que también controlan el olor mediante una acción antimicrobiana. (65)

#### 5) Eliminación Física o Mecánica del olor

Killian y Panzarella (38) encontraron que un simple baño con agua y jabón reduce la "capacidad de transpiración que desarrolla el mal olor". Blank (4) también reconoció, que el baño elimina el olor y menciona - una higiene adecuada no solo reduce el número total de bacterias cutáneas, sino que también elimina a las sustancias olorosas -.

#### 6) Eliminación Química del olor

Uno de los ingredientes desodorantes más utilizados desde 1883, patentado por Slocumb y Day (63) y más tarde por Smith (41) es el bicarbonato de sodio. El mecanismo de acción desodorante del bicarbonato de sodio consiste en neutralizar químicamente a los ácidos grasos de cadena corta que provocan el mal olor axilar.

Las desventajas que presenta el bicarbonato de sodio en las formulaciones para desodorantes según Marschner (41); es su solubilidad limitada, la incompatibilidad con otros ingredientes, la inestabilidad y la apariencia antiestética que otorga a los productos. Debido a los problemas observados con el bicarbonato se obtuvo otro compuesto: el glicolato de zinc, que actúa de manera semejante al bicarbonato de sodio además de inhibir el crecimiento bacteriano.

Otras sustancias desodorantes que presentan la acción de neutralizar químicamente el olor axilar son: carbonato de zinc, magnesio y óxidos de lantano.

#### 7) Otros Absorbentes del olor

Ciertas resinas acrílicas intercambiadoras de iones, constituyen un grupo de polielectrolitos sintéticos insolubles, que tienen afinidad por el amoníaco, los ácidos grasos y otros componentes del sudor apócrino, en donde ejercen su acción desodorante cuando se aplican sobre la piel.

Las resinas catiónicas débilmente ácidas son empleadas en desodorantes en forma de polvos, excipientes cremosos y emulsionantes no iónicos; son estables a pH ácidos, y pueden asociarse a los desodorantes astringentes como el fenol y el sulfato de aluminio.

#### 8) Agentes Antimicrobianos

Los antimicrobianos y los agentes bacteriostáticos son muy efectivos contra las bacterias axilares; con ellos se han desarrollado formulaciones dentro de los productos desodorantes, algunos de los ingredientes que antiguamente se utilizaron fueron: el ácido

bórico, ác. benzoico, cloroamina T, clorotimol, salicilato de zinc, sulfocarbolato de zinc, sulfuro de zinc y peróxido de zinc. Estos compuestos fueron designados porque poseen características deodorizantes y/o por sus propiedades antimicrobianas. (29)

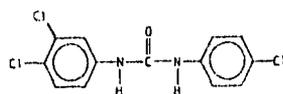
Uno de los agentes antimicrobianos más importantes, es el hexaclorofeno (2,2'-metilenebis (3,4,6, - triclofenol) ), descubierto en 1941 (41); y presenta las siguientes propiedades:

- 1) Es un desodorante efectivo
- 2) No reacciona con otros compuestos
- 3) Es muy estable
- 4) No provoca irritación sobre la piel
- 5) Es económico

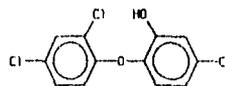
La introducción del hexaclorofeno, trajo como consecuencia el desarrollo de varios compuestos antimicrobianos (fig.13), entre los más importantes son: 3,4,4'-triclorocarbanilo (Triclorocarban o TCC), el 2,4,4'-tricloro - 2'- hidroxidifenil eter (Triclosan), 3,3',4',5 - dibromosalicitanilida (Diclorofenol ) (Bitionol) , disulfuro de tetrametiluram (Tiram) y el zinc 2- mercatopiridina - 1- oxido; así como también, compuestos de amonio cuaternario que fueron propuestos como antimicrobianos para productos desodorantes. (51).

Después de varios años de empleo, se demostró que el hexaclorofeno era un compuesto neurotóxico; éste hecho provocó que la FDA hiciera una revisión exhaustiva de los ingredientes antimicrobianos utilizados en los desodorantes y por lo tanto:

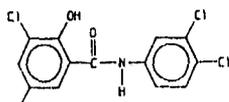
- 1) Se redujo el número de agentes antimicrobianos empleados en las formulaciones de los productos desodorantes,
- 2) Se propusieron normas estrictas de seguridad para la utilización de los agentes antimicrobianos,
- 3) Se aumentaron los costos para el desarrollo de nuevos bacteriostáticos.



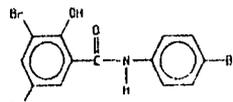
3,4,4'-Triclorocarbaniida



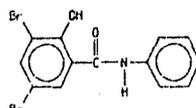
2,4,4'-Tricloro-2'-hidroxidifenil éter



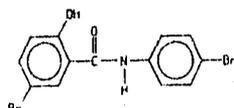
3,3',4',5-Tetraclorosalicilaniida



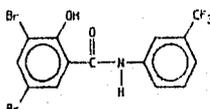
3,4,5-Tribromosalicilaniida



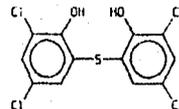
3,5-Dibromosalicilaniida



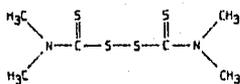
4,5-Dibromosalicilaniida



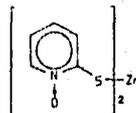
3,5-Dibromo-3'-trifluorometilsalicilaniida



2,2'-Tiobis(4,6-diclorofenol)



Disulfuro de tetrametiluram



2-Mercaptopiridina-1-óxido de zinc

Fig. 13. Agentes antimicrobianos desarrollados después del hexaclorofeno. (41)

Los bacteriostáticos que sobrevivieron únicamente a las normas impuestas por la FDA fueron: el triclorocarban, el triclosan y compuestos antitranspirantes tales como: las sales de aluminio, zirconio y el tetraclorhidróxido de glicina.

El triclorocarban es efectivo para microorganismos gram - positivos incluyendo al micrococci y diptheroides, causantes del mal olor axilar. Su acción antimicrobiana, según Hamilton (28), involucra cambios en la estructura de la membrana bacteriana, provocando la ruptura de enlaces hidrógeno e inactivando a los grupos enzimáticos.

El triclosan es el agente antimicrobiano más popular y utilizado en los desodorantes, es efectivo para bacterias gram- positivas y gram - negativas. Las concentraciones que se emplean de éste compuesto en desodorantes son bajas (0.03 a 0.3 %), debido a su fijación sobre la piel.

Regös y Hitz (55) (55a) estudiaron el mecanismo de acción del triclosan, describiéndolo de la siguiente manera:

"La acción del bacteriostático a bajas concentraciones interfiere con la formación de aminoácidos, uracil y otros nutrientes. En altas concentraciones lesiona la membrana; provocando así muerte celular."

Meincke y cols. (47) (47a) mencionan que el punto de acción del triclosan es sobre la pared celular debido a su naturaleza lipofílica e hidrofóbica del agente antimicrobiano.

## 9) Otros Compuestos

### a) Derivados de Acidos Grasos

Kabara (36) encontró que los ác. grasos así como sus derivados presentan una excelente actividad antimicrobiana, la cual describe como:

"Los ácidos grasos saturados de cadenas largas, presentan una gran actividad antimicrobiana, así como también los ác. grasos insaturados como son el ác. linoleico y el palmitoleico".

### b) Compuestos de Amonio Cuaternario

Son compuestos derivados del hidróxido de amonio, en el cual, los cuatro átomos de hidrógeno son reemplazados por radicales orgánicos y el oxhidrilo puede permanecer invariado o bien sustituirse por un radical alílico o cualquier otro anión. Estos compuestos son adecuados para la preparación de productos antimicrobianos, ya que algunos resultan ser excelentes germicidas.

El modo de acción de estas sustancias, se lleva a cabo, cuando se absorben por la membrana bacteriana, produciendo lisis celular. El mecanismo de acción se ve favorecido por el poder humectante y penetrante que poseen; además disminuyen la tensión superficial de las soluciones. Algunos de estos compuestos son; cloruro de octo-decetil-9-dimetilbencil amonio y el cloruro de alquil dimetil-3,4-diclorobencil amonio.

#### 10) Lo nuevo en desodorantes: Encapsulación de agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos cambian su forma convencional logrando un efecto especial. Fang (18) encapsuló un germicida catiónico en una matriz polimérica para un producto desodorante, logrando con ello que el germicida presentara una liberación controlada y por lo tanto una acción prolongada.

### 1.3.2 ANTITRANSPIRANTES

A diferencia de los productos desodorantes que son considerados como cosméticos (por que únicamente enmascaran, eliminan o reducen el olor axilar), los compuestos antitranspirantes son considerados por la FDA (Bureau of Drugs/OTC) como fármacos, debido a que afectan la funcionalidad de un órgano del cuerpo. (10)

Un producto es considerado como un antitranspirante si reduce el sudor por lo menos un 20% en el 50% de una población, de aquí que su acción principal es la de reducir las secreciones producidas por las glándulas sudoríparas.

Los antitranspirantes se han formulado durante años y siempre con el propósito de provocar efectos inhibitorios en las glándulas sudoríparas; una gran cantidad de agentes químicos han sido investigados para lograr dicho efecto; tal es el caso de las sales metálicas como las de Aluminio, Zinc, Hierro, Plomo, Cromo y Mercurio; cloruro de magnesio, sulfatos, acetatos o sulfocarbonatos, alcoholes, aldehídos, anticolinérgicos y antiadrenérgicos; obviamente los usos de algunos de estos compuestos como

antitranspirantes han sido limitados y no aprobados, debido a sus efectos generalmente tóxicos.

La era moderna de las antitranspirantes comenzó, cuando Stillians observó, que una solución de cloruro de aluminio hexahidratado al 25 % reducía la excesiva sudoración; es interesante mencionar que actualmente la formulación de Stillians es utilizada porque posee uno de los compuestos más efectivos como antitranspirante, además de no ser tóxico y alergénico (41); aunque, sus aplicaciones frecuentemente se ven limitadas, debido, a que altas concentraciones de éste activo pueda provocar irritación sobre la piel de algunos usuarios. Estos hechos desencadenaron el desarrollo de nuevos compuestos con aluminio, de ahí surgen, el clorhidrato o clorhidróxido de aluminio y el clorhidrato de aluminio/zirconio; actualmente al uso de éstos compuestos se ha incrementado significativamente, por su gran efectividad y aspecto.

Por su parte, la FDA estableció las condiciones bajo las cuales, los compuestos antitranspirantes puedan ser utilizados sin ningún riesgo. (Tablas III y IV). (9) (10) (41).

En conformidad con la OTC Drug Review Regulation, la FDA también reportó tres categorías para los productos antitranspirantes:

Categoría I. " Condiciones en las cuales, los antitranspirantes son considerados como fármacos y son generalmente reconocidos como seguros y efectivos".

Categoría II. " Condiciones en las cuales, los antitranspirantes son considerados como fármacos y no son generalmente reconocidos como seguros y efectivos".

Categoría III. " No se tienen los suficientes datos para hacer una clasificación final".

Por lo tanto, los productos antitranspirantes que sean de las categorías II y III no se permite su venta en el mercado. (Tablas III y IV)

Durante los procesos de revisión, la OTC expresó; que la transpiración es una función natural del cuerpo y el uso de un antitranspirante sobre todo el cuerpo puede afectar al sistema termoregulador, por lo tanto, concluyeron que los antitranspirantes podrían permitirse, si su uso es únicamente sobre la región axilar. (9) (10)

Tabla III. Lista de ingredientes activos y su categoría asignada (9)

Activo	Presentación	
	No-aerosol	Aerosol
Bromhidrato de aluminio	II (S,E)	II (S,E)
Clorhidrato de aluminio	I	I
Diclorhidrato de aluminio	I	I
Sesquiclorhidrato de aluminio	I	I
Clorhidrex PG de aluminio	I	I
Sesquiclorhidrex PG de aluminio	I	I
Diclorhidrex de aluminio	I	I
Clorhidrex PEG de aluminio	I	I
Diclorhidrex PEG de aluminio	I	I
Sesquiclorhidrex PEG de aluminio	I	I
Cloruro de aluminio (15% acuoso)	I	III (S)
Cloruro de aluminio (sól. alcohólica)	II (S)	II (S)
Clorato de aluminio	III (S,E)	III (S,E)
Clorhidrato de aluminio y zirconio	I	II (S)
Triclorhidrato de aluminio zirconio	I	II (S)
Tetraclorhidrato de aluminio zirconio	I	II (S)
Pentaclorhidrato de aluminio zirconio	I	II (S)
Octaclorhidrato de aluminio zirconio	I	II (S)
Triclorhidrex Gly de aluminio zirconio	I	II (S)
Tetraclorhidrex Gly de aluminio zirconio	I	II (S)
Pentaclorhidrex Gly de aluminio zirconio	I	II (S)
Octaclorhidrex Gly de aluminio zirconio	I	II (S)
Buffer de sulfato de aluminio	I	III (S)
Alum de potasio	III (S,E)	III (S,E)
Clorhidrox lactato de sodio aluminio	III (E)	III (S,E)

S: Seguro

E: Poco efectivo

I,II y III : Categoría asignada

PG/PEG : Propilen glicol/ polipropilen glicol

Gly : Glicina

Tabla IV. Lista de los ingredientes activos de la categoría 1, que han sido aprobados, indicando la concentración a la que pueden ser empleados.

Activo	Concentración	Rango	
		Al:Cl	Al:Zr
Clorhidrato de aluminio	25% o menor, calculada en base a compuestos anhidros, omitiéndose el cálculo de algún componente buffer.	2.1>, pero incluye 1.9:1	
Diclorhidrato de aluminio		1.25>, incluye 0.9:1	
Sesquiclorhidrato de aluminio		1.90>, pero incluye 1.25:1	
Clorhidrex PG de aluminio		2.10>, pero no incluye 1.9:1	
Diclorhidrex PG de aluminio		1.25>, incluye 0.9:1	
Sesquiclorhidrex PG de aluminio		1.90>, pero no incluye 1.25:1	
Triclorhidrato de aluminio zirconio	20% o menor, calculada en base a compuestos anhidros básicos, omitiéndose el cálculo de algún compuesto buffer	2.10>, pero no incluye 1.5:1	2.0<, pero no incluye 6.0:1
Tetraclorhidrato de aluminio zirconio		1.5>, incluye 0.9:1	2.0<, pero no incluye 6.0:1
Pentaclorhidrato de aluminio zirconio		2.1>, pero no incluye 1.5:1	6.0<, incluye 10:1
Octaclorhidrato de aluminio zirconio		1.5>, incluye 0.9:1	6.0<, incluye 10:1
Triclorhidrex gly de aluminio zirconio		2.1>, pero no incluye 1.5:1	2.0<, pero no incluye 6.0:1
Tetraclorhidrex gly de aluminio zirconio		1.5>, incluye 0.9:1	2.0<, pero no incluye 6.0:1
Pentaclorhidrex gly de aluminio zirconio		2.1>, pero no incluye 1.5:1	6.0<, incluye 10:1
Octaclorhidrex gly de aluminio zirconio		1.5>, incluye 0.9:1	6.0<, incluye 10:1
Cloruro de aluminio	15% o menor, calculada en base a la forma hexahidratada en sol. acuosa en forma no aerosólica		
Buffer de sulfato de aluminio	8% de sulfato de aluminio 8% de lactato de aluminio sódico en forma no aerosólica		

### 1.3.2.1 CLASIFICACION DE LAS SALES DE ALUMINIO

Como anteriormente se mencionó; las sales de aluminio son los ingredientes activos más importantes que contienen los antitranspirantes que actualmente se encuentran en el mercado, esto se debe a que poseen una gran capacidad de inhibir las secreciones de las glándulas sudoríparas.

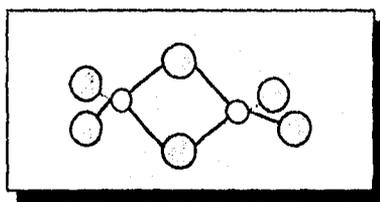
Las sales de aluminio se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. Sales Simples de Aluminio
2. Sales Básicas de Aluminio
3. Sales Básicas de Aluminio-Zirconio
4. Sales Complejas de Aluminio

#### 1. Sales Simples de Aluminio

Incluyen al cloruro de aluminio hexahidratado y al sulfato de aluminio.

Cloruro de aluminio hexahidratado ( $AlCl_3 \cdot 6 H_2 O$ ), son cristales deliquescentes blancos o amarillentos inodoros. (Fig. 14)



○ Aluminio

○ Cloro

Fig. 14. Estructura molecular del  $AlCl_3$

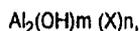
Principalmente se utiliza como astringente del 10 al 25%; White (71) menciona que el cloruro de aluminio hexahidratado es utilizado al 2% en solución alcohólica como un antitranspirante para el tratamiento de hiperhidrosis. Scholes (58), observó que una solución alcohólica de cloruro de aluminio al 20% era efectiva contra la hiperhidrosis axilar en 64 de 65 pacientes sin irritaciones sobre la piel. Otros de los usos son; para

preservar la madera, como desinfectante, en la fabricación de tintes, en refineras de aceite crudo, en la manufactura de papel pergamino y como reactivo.

Sulfato de Aluminio ( $Al_2(SO_4)_3$ ), puede presentar una forma octahidratada ( $Al_2(SO_4)_3 \cdot 8 H_2O$ ) también llamado "Alum o Alum de Potasio", su solubilidad en agua es del 12 % y es insoluble en alcohol.

## 2. Sales Básicas de Aluminio

También se les conoce como "Halides Básicas de Aluminio" y presentan la siguiente fórmula general:



en donde,  $m + n = 6$

Este grupo lo forman tres compuestos: el clorhidrato de aluminio ( $Al_2(OH)_5Cl$ ), también conocido como 5/6 básico, es el compuesto más utilizado comercialmente en los productos antitranspirantes, el sesquiclorhidrato de aluminio ( $Al_2(OH)_4.5Cl_{1.5}$ ) o 3/4 básico y el diclorhidrato de aluminio ( $Al_2(OH)_4Cl_2$ ) o 2/3 básico.

## 3. Sales Básicas de Aluminio Zirconio

Son sales complejas que se emplean en los antitranspirantes y generalmente son sintetizadas por reacciones hidrolíticas de clorhidrato de aluminio con clorhidratos básicos de zirconio o clorhidróxidos de zirconil.

## 4. Sales Complejas de Aluminio

Estas sales comprenden al clorhidrex PG de aluminio, que es un complejo formado por clorhidrato de aluminio y propilenglicol, así como también al clorhidrex PEG de aluminio, un complejo de clorhidrato de aluminio con polipropilenglicol (PEG) y al clorhidroxilactato de sodio aluminio; los cuales han sido patentados como activos antitranspirantes.

### 1.3.2.2 MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTITRANSPIRANTES

Por más de 30 años, el mecanismo de acción de los antitranspirantes se ha investigado; Sulzberger y cols. (66) propusieron que existía una carga negativa en la parte terminal de

los ductos sudoríparos y de alguna manera permita el transporte de las secreciones a la superficie de la piel. Ellos dedujeron, que al aplicarse una carga electropositiva, y en este caso proporcionada por las sales metálicas, como las de aluminio, neutralizaría la carga negativa existente, inhibiéndose así la sudoración. Posteriormente ésta teoría fué descartada debido a la falta de evidencias e información.

Así como ésta teoría existen muchas otras acerca de los mecanismos de acción de los antitranspirantes, por lo que la OTC tuvo que hacer una revisión y las más aceptadas actualmente son:

a. Teoría " Tapón de Queratina"

Shelley y Hurley (61) (61a), proponen que los iones del aluminio, así como los de zirconio se unen a los grupos COOH de queratina, provocando un "tapón" que obstruye el flujo del sudor a la superficie de la piel.

b. Teoría " Manguera Agujerada" (Leaky Hose)

Papa y Kligman (49) (49a) mencionan que las sales de aluminio, pncipalmente el  $AlCl_3$  altera la permeabilidad de los ductos sudoríparos; provocando que el agua de la transpiración se dirija hacia el tejido dérmico en vez de difundir hacia la superficie de la piel.

c. Teoría del " Sello Superficial"

Reller y Luedders (56) (56a) sugirieron que el cloruro de aluminio, así como el clorhidrato de aluminio forman un gel totalente inerte, (como resultado de su neutralización), que sirve como sello oclusivo en la superficie de la piel, evitando la salida de la transpiración.

A parte de su acción antitranspirante, las sales de aluminio presentan un efecto antibacteriano que contribuye a prevenir el mal olor del cuerpo; por lo tanto, podemos decir, que éstas sales actúan principalmente de tres formas:

- 1) Impiden el flujo del sudor hacia la superficie de la piel
- 2) Eliminan algunas bacterias responsables de la descomposición del sudor

3) Aglutinan ciertas sustancias olorosas que se liberan como producto de la descomposición del sudor.

También se creó, (porque no se ha demostrado experimentalmente) (11) que las sales de aluminio constriñen los capilares sanguíneos, reduciéndose así la secreción de las glándulas sudoríparas.

Otros mecanismos antitranspirantes también han sido estudiados, pero apartir de compuestos no metálicos como el de sustancias anticolinérgicas, antiadrenérgicas, aldehídos e inhibidores metabólicos.

#### d. Anticolinérgicos

Los agentes anticolinérgicos son los antitranspirantes más efectivos que se conocen, debido a que tienen una gran capacidad de inhibir la secreción de las glándulas sudoríparas, por su inervación colinérgica.

En 1964, MacMillan y cols. (43) determinaron que ciertos ésteres, particularmente, los ésteres de escopolaminas presentan una gran actividad antitranspirante. (Tabla V)

#### e. Antiadrenérgicos

Las glándulas ecrinas están inervadas por fibras colinérgicas y parasimpáticas, en donde el mediador principal del sudor es la acetilcolina, que es liberada por éstas fibras; sin embargo se conoce que las catecolaminas, particularmente, adrenalina y noradrenalina son capaces de inhibir la secreción del sudor, cuando son administradas por vía intradérmica. (2) (27)

Goodall (21) examinó algunos agentes antiadrenérgicos, que presentan una actividad antitranspirante muy elevada, entre ellos: dibenzalina, reserpina, prisco, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de hexametonio y nitrato de sodio.

Tabla V. Actividad antitranspirante de los ésteres de escopolaminas al 0.1% en agua (41)

Excelente actividad	Gran actividad	Moderada actividad	Inactivo
Butirato	Acetato	Undecanoato	Oleato
Valerato	Propionato	Laurato	
Nonanoato	Hexanoato	Estearato	
Decanoato	Octanoato	Ciclopentilpropionato	
Privalato	Isopropilacetato		
Isovalerato	2-etilbutirato		
Benzoato	2- etil-3- metilbutirato		
2,4-diclorobenzoato	4-metilpentanoato		
	Ciclohexilpropionato		
	Naftoato		

#### f. Desnaturalizadores de Proteínas

En 1936, Ichihashi (41) reportó, que la aplicación de una solución del 5 al 10% de formaldehído sobre diferentes partes del cuerpo, incluyendo la palma de las manos, la planta de los pies y la región axilar, provoca una inhibición del sudor de manera prolongada; más tarde, Gordon y Malbach (22), obtuvieron resultados similares cuando aplicaron formaldehído, pero, en diferentes formas de dosificación. El mecanismo de acción del formaldehído (y aldehídos en general) fué propuesto por otros investigadores y mencionan que éste actúa desnaturalizando a las proteínas del estrato córneo, obstruyendo a los ductos sudoríparos.

#### g. Inhibidores Metabólicos

Uno de los inhibidores metabólicos más importantes es el Ouabain.

El Ouabain es un inhibidor de la enzima Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPasa, responsable de la producción de energía que se requiere para el transporte de sodio, potasio y agua, durante la secreción del sudor; es por eso, que un inhibidor metabólico puede ser considerado como un antitranspirante. (41)

#### 1.4 PRESENTACIONES COSMETICAS

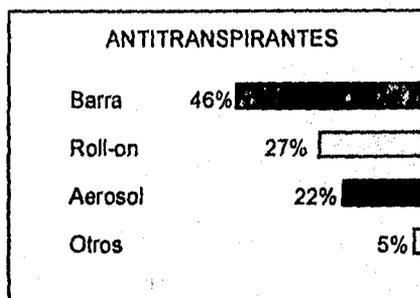
Los desodorantes y antitranspirantes son los productos para el cuidado personal que predominan en el mercado, estos ocupan el tercer sitio de ventas (641,000,000 unidades, lo que representa \$1.4 billones de dólares) anuales, aventajados únicamente por la categoría de los jabones y shampoos.

Quizás, ningún otro producto para el cuidado personal (incluyendo a los desodorantes) ha sufrido tantos cambios como los antitranspirantes; éstos últimos se han manifestado principalmente con los ingredientes activos, vehículos, excipientes, sistemas de liberación, empaques y presentaciones (11) éstas últimas incluyen:

- 1) Cremas
- 2) Aerosoles
- 3) Roll-ons
- 4) Barras

Actualmente, mediante un análisis de mercado realizado en los Estados Unidos de Norteamérica, se determinó que la presentación en Barra o "Stick" es la preferida por personas de 18 a 34 años de edad, ocupando el primer sitio en ventas seguida por los "roll-ons" y los aerosoles. (20) (Tabla VI)

Tabla VI. Proporción de ventas anuales de productos antitranspirantes



Debido a esto, se consideró importante destacar únicamente a las presentaciones que más demanda tienen, es decir, presentaciones en barra y "roll-on".

### 1) Cremas

Las cremas son emulsiones que contienen bajas proporciones de aceites y grasas, los activos que se emplean en ellas, generalmente son sales astringentes que se caracterizan por sufrir hidrólisis ácida y ser emulsores estables en medios ácidos, por lo que pueden considerarse como verdaderos antitranspirantes. La diferencia entre las cremas antitranspirantes y las desodorantes es que estas últimas contienen un germicida. La presentación en crema ofrece a los consumidores un producto que controla la humedad axilar con una sencilla aplicación.

### 2) Aerosoles

Los antitranspirantes en aerosol son una forma adecuada para un producto de este tipo, generalmente contienen una solución alcohólica y un bactericida, aunque también puede incluir sales de aluminio o bien, otro compuesto que presente propiedades antitranspirantes.

Las primeras formulaciones antitranspirantes en aerosol tuvieron ciertos problemas, debido, a la reacción de corrosión que causaban los compuestos de aluminio a los envases (51) (72), por lo que se tuvo que disminuir la concentración de las sales de aluminio y dispersarlas en vehículos anhidros, por otro lado, estos hechos fueron suficientes, para que se desarrollaran nuevos compuestos astringentes, tales como, las sales de zirconio que aparecieron hasta 1950; ésto originó que los antitranspirantes y desodorantes en aerosol fueran los productos de mayor venta y efectividad, sobre todo por la sensación "seca" que proporcionaban al consumidor.

A mediados de 1970 por primera vez en la historia de éstos productos, ocurrió una disminución drástica en las ventas y no fué precisamente por la introducción de nuevas formulaciones o presentaciones, sino, por dos razones que concernían a:

- 1) La seguridad de las sales de aluminio y zirconio en aerosoles,
- 2) Por el uso de propelentes clorofluorhidrocarbonados que causan daño sobre la capa protectora de Ozono.

Actualmente, éstos productos siguen en decadencia, debido a que es difícil quitarle la idea al consumidor de que ya no son nocivos, porque, sus componentes fueron

sustituidos por otros más seguros y no contaminantes, tales como el butano, dimetileter, propano e isobutano. (29)

### 3). Roll-ons

El "roll-on" es una loción viscosa que se encuentra envasada con un aplicador de forma esférica que permite al líquido dispersarse sobre la piel de manera uniforme. Los líquidos que se emplean para este tipo de presentación cosmética, deben ser fluidos, pero, con cierta viscosidad para evitar pérdidas del producto a causa del diseño que tiene el aplicador. En estos productos, la glicerina y el propilenglicol son muy utilizados, porque previenen la cristalización de los activos.

Los "roll-ons" se clasifican en dos grupos: "roll-on" en crema y "roll-on" claros.

#### 1. "Roll-on" crema

Es una emulsión o/w que no contiene alcohol, es altamente humectante y la viscosidad que presenta es muy adecuada

En este producto se utilizan el monoestearato de glicerilo, ésteres de polioxietileno y éteres con agentes emulsificantes catiónicos, aniónicos ( tales como; lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de trietanolamina y el aril sulfonato ) y no iónicos (spanes y derivados de polioxietilénicos, conocidos también como tweens).

Los "roll-on" en crema que son preparados con emulsificantes catiónicos generalmente tienen una consistencia más suave que los elaborados con emulsificantes aniónicos; sin embargo, un emulsificante no iónico puede combinarse con un catiónico o un aniónico para ofrecerle al producto antitranspirante una consistencia y textura más adecuada, pero, frecuentemente el consumidor se quejaba de ésta formulación, porque, al aplicarse el producto sobre la piel, dejaba una sensación pegajosa durante el período de secado (59); por lo tanto, se tuvo que crear un nuevo sistema "roll-on" en crema, y el resultante fué un sistema w/o. Este tipo de emulsión superó a los convencionales "roll-on o/w , porque al aplicarse no deja la sensación grasosa ni pegajosa y el tiempo de secado es mucho más rápido.

#### 2. "Roll-on" claros

Dentro de su formulación, los "roll-on" claros están constituidos de gomas como, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y resinas poliox que sirven como agentes viscosantes; un

vehículo acuoso o hidroalcohólico que contiene al activo antitranspirante y agentes solubilizantes tales como; aceites, alcoxiatos alquilfenólicos y otros surfactantes. Se ha observado, que si alguno de estos compuestos no es adicionado, el producto que originalmente es claro, va adquiriendo lentamente una cierta turbidez. (20)

Una de las ventajas que presenta éste producto, es la sensación fresca que deja sobre la piel cuando es aplicado.

#### 4) Barras

La presentación en barra surgió en 1934 y desde entonces, éstos productos han tenido grandes modificaciones en su composición. Las primeras barras tuvieron una apariencia y aplicación muy desagradable, ésta última dejaba una sensación grasosa bastante inadecuada. (9) Hasta 1980, las barras reaparecen con una mejor apariencia, no dejaban la sensación grasosa al ser aplicadas, el secado era muy rápido y eficaz. (11) Todo esto provocó que las barras adquirieran una gran popularidad, que actualmente persiste, ya que estos productos son los más vendidos anualmente, tanto en forma desodorante como en antitranspirante.

La barra es una suspensión que se caracteriza por tener una naturaleza anhidra; se basa principalmente, en la gelificación de un alcohol con el estearato de sodio y un humectante.

Otras formas en barra (las cuales, no son importantes comercialmente), están en solución y/o en polvos compactos. (11)

Las barras anhidras tradicionalmente contienen del 15 al 25% de componentes activos; debido a que se trata de una suspensión, es requisito que los ingredientes activos tengan un tamaño de partícula menor de 10 micras, ya que de esto dependerá la posible sedimentación de la sal.

Los compuestos que se utilizan en una suspensión en barra, se clasifican generalmente como, gelantes, emolientes y aditivos.

Los gelantes son compuestos que presentan un p.f. de 37 a 60 °C, el alcohol estearílico es el agente gelante/solidificante comúnmente utilizado en suspensiones en barras anhidras, sin embargo, hay una gran variedad de alcoholes grasos que pueden emplearse solos o en combinación con el alcohol estearílico. En la tabla VII, se muestran los compuestos más utilizados en barras anhidras.

Tabla VII. Compuestos utilizados en barras anhidras. (9)

Gelantes	Emolientes	Otros
Alcohol estearílico	Ciclometicona	Talco
Aceite de ricino deshidrogenado	PPG-14 butil éter	Dióxido deTi.
Distearato 8-PEG	Dimeticona	Silica
Estearato de gliceril	Di-Isopropil adiposo	Fragancias
Estearato 100-PEG	Estearato de isocetil linoleil	Germicidas
Estearato 100	Alcohol C-C bencilico	Almidón
Estearida MEA	Diocilil adiposo	Polisacáridos
Acido estearico		Dextrina
Parafina		Alantoina
Ozokerita		
Ceras sintéticas		
Poliuretano		
Alcohol cetílico		
Triestearato de glicerol		
Alcohol cetílico		

Los agentes gelantes pueden presentar una co-funcionalidad: emoliente y surfactante; inclusive los compuestos que tienen propiedades surfactantes contribuyen a mejorar la uniformidad del producto; los compuestos más utilizados son: el sorbitan, ésteres grasos y de oxietileno, estearatos de propilenglicol y polioxietileno.

Los silicones cíclicos, son compuestos volátiles que se emplean para mejorar el aspecto y dar una sensación de "sequedad" a la piel una vez que ha sido aplicado el producto.

Los aditivos que generalmente se utilizan en las formulaciones en barra son: talco, sílica, dióxido de titanio y algunas fragancias; éstos compuestos contribuyen respectivamente a dar las propiedades de: suspensión y blanqueador, suspensión y decolorante, fragancia y antioxidante. (11)

Las fragancias empleadas en las barras desodorantes, así como en la de los antitranspirantes debe ser seleccionada cuidadosamente, debido, a que algunos compuestos que tienen las fragancias, no son compatibles con los elementos que forman la base sólida de la barra y esto puede provocar efectos adversos al producto terminado, por ejemplo; los ésteres de ácidos grasos, particularmente los ácidos grasos de cadena corta, como; los ésteres de glicerol, pueden causar hidrólisis y provocar efectos indeseables en las fragancias de los productos.

Los Polioles, tales como, el glicerol y el propilenglicol pueden solubilizar a las fragancias dando como resultado, un producto inodoro.

Algunos surfactantes tienen la capacidad para atrapar agua, provocando con ello, la inestabilidad de la fragancia. (20)

Los derivados de lanolina, también pueden causar efectos indeseables a las notas de las fragancias utilizadas.

Los emolientes pueden ocasionar daños severos a las fragancias, debido a la actividad superficial que presentan.

Como se observa, los activos antitranspirantes imponen considerables limitaciones en el uso de las fragancias; Geria y cols. (20) realizaron un estudio del comportamiento de los grupos químicos que contienen éstas, al combinarse con las sales de aluminio, zirconio y otros compuestos que contienen los antitranspirantes y los desodorantes. Ellos reportaron, que la mayoría de los aldehídos alifáticos saturados son estables, por lo tanto son los compuestos más importantes y utilizados en las fragancias; los éteres generalmente son estables, pero, se deben adicionar en concentraciones elevadas para asegurar su estabilidad. Las cetonas son grupos químicos adecuados para las fragancias, sin embargo, algunos grupos aromáticos pueden causar decoloración a los productos, si se emplean en grandes cantidades. Los nitrilos, particularmente los compuestos aromáticos se emplean frecuentemente en los antitranspirantes en lugar de los aldehídos, porque presentan una mayor estabilidad. (54)

Se utiliza del 1 al 2% de fragancia en las barras, siendo las más solicitadas: madera, oriental, menta, floral, citral, herbal y lima.

Por lo tanto, se puede observar, que el proceso de manufactura de una barra antitranspirante está diseñado totalmente, en base a las características físicas, químicas y fisicoquímicas de las materias primas.

### **1.5 MICROENCAPSULACION**

La microencapsulación es uno de los procesos comúnmente utilizado para producir formas farmacéuticas de liberación controlada, desde hace más de dos décadas se han

logrado enormes progresos en el desarrollo de esta tecnología y en su aplicación a diversos fármacos y a otros compuestos. (16)

El término microencapsulación se puede definir como, la aplicación de capas delgadas a partículas pequeñas de sólidos o gotas de líquidos y dispersiones. (42). Las microcápsulas presentan un tamaño de partícula entre 1 y 2000  $\mu\text{m}$ , también se les conoce con el nombre de "gránulos recubiertos", "pellets" y "microesférulas". Las aplicaciones más importantes dentro del ámbito cosmético son:

- a) La obtención de sistemas de liberación controlada (comúnmente utilizado)
- b) Protección de sustancias sensibles a las condiciones ambientales (luz y humedad)
- c) Evitar la evaporación de sustancias volátiles (esencias)

Son dos, los componentes que constituyen principalmente a las microcápsulas; los materiales del núcleo y del recubrimiento.

#### 1. Materiales del Núcleo

Está constituido por uno o más Principios activos (sólidos o líquidos) solos o en combinación con otros aditivos, tales como; antioxidantes, antisépticos, estabilizadores, diluentes y sustancias modificadoras de la liberación.

En los núcleos líquidos el Principio activo suele estar disuelto o suspendido en vehículos polares y no polares, en los sólidos (que se utilizan más que los líquidos), presentan la ventaja, de que su tamaño puede ser controlado fácilmente ya que un núcleo muy pequeño puede generar problemas de agregación durante la producción y un núcleo grande causa problemas por su rápida sedimentación, por lo tanto, la forma del núcleo es muy importante, debido a que es más fácil depositar una capa uniforme a una partícula esférica regular, que, a la que no lo es.

#### 2. Materiales de Recubrimiento

La capa de recubrimiento puede estar formada por: películas recubridoras y/o plastificantes, dependiendo del proceso de microencapsulación.

##### a) Películas recubridoras

Estos materiales generalmente tienen un Peso molecular alto, pueden emplearse solos o en combinación con otros aditivos para formar la película recubridora. Los materiales de

recubrimiento que se utilizan comúnmente para microencapsulación se muestran en la tabla VIII.

Tabla VIII. Películas recubridoras para microencapsular (16)

Acacia
Polímeros acrílicos y copolímeros
Poliacrilamida
Poliacrilidextrano
Cianacrilato de polialquil
Metacrilato de polimetil
Agar y agarosa
Albúmina
Alginatos
Alginato de calcio
Alginato de sodio
Monoestearato de aluminio
Polímero de carboxivinil
Derivados de celulosa
Acetato de celulosa
Acetato de butirato de celulosa
Acetato de ftalato de celulosa
Nitrato de celulosa
Etilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilmetilcelulosa
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
Metilcelulosa
Carboximetilcelulosa de sodio
Alcohol cetílico
Dextrano
Gelatina
Aceite de ricino deshidrogenado
12-hidroxiestearil alcohol
Gluteno
Monogliceril o dipalmitato
Mono, digliceril o triestearato
Mineral alcohol

Este tipo de películas, generalmente requieren de solventes orgánicos e inorgánicos para disolverse; se ha observado que al incrementarse la disolución de las partículas recubridoras en el solvente, éste se acompaña de un incremento progresivo de la viscosidad, como resultado de la gran dispersidad de las moléculas. (Fig. 15)

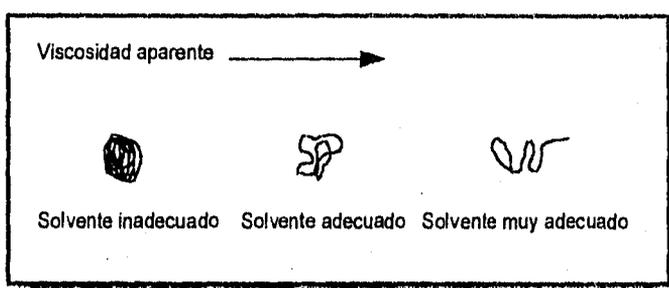


Fig 15. Desdoblamiento molecular de un polímero, cuando se incrementa la eficiencia del solvente. (16)

#### b) Plastificantes

Los plastificantes fueron definidos por Mellan, como sustancias no volátiles, con un punto de ebullición elevado y cuando son adicionados a otras sustancias, cambian sus propiedades físicas y químicas de éstas (16). Los plastificantes normalmente se agregan a las películas recubridoras con el objeto de incrementar su resistencia e impartirles una cierta flexibilidad.

Los ésteres de ftalato, de ác. grasos y derivados de glicol, son considerados como plastificantes externos, porque modifican las propiedades fisicoquímicas de algunos polímeros cuando son adicionados a éstos, en cambio, un plastificante interno realiza cambios únicamente químicos a los polímeros, entre ellos se encuentran los acrílicos y vinil copolímeros, los cuales generalmente requieren de una pequeña cantidad de un plastificante externo. Este tipo de plastificación, no es considerada importante.

Dependiendo del proceso de manufactura, las microcápsulas pueden presentar

diferentes estructuras, la esférica mononuclear es la estructura más comúnmente observada. (Fig. 16).

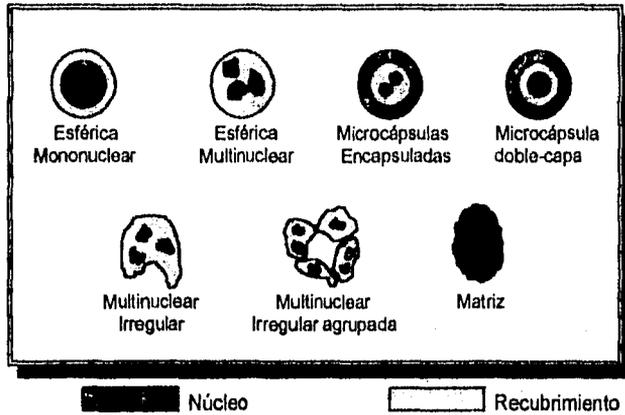


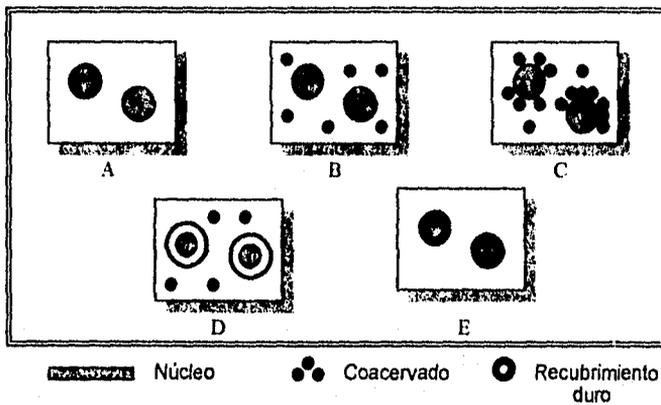
Fig. 16. Estructuras que presentan las microcápsulas. (16)

Los métodos para preparar microcápsulas se pueden clasificar en: (42)

1. **Métodos mecánicos:** Estos, generalmente requieren de un equipo especial para llevar a cabo el proceso. La microencapsulación está determinada por fenómenos físicos o químicos.
2. **Métodos electrostáticos:** Esta técnica consiste en microencapsular un líquido o una suspensión mediante una deposición electrostática.
3. **Polimerización Interfacial:** Es la formación de una película polimérica, que encapsula a las sustancias que forman el núcleo, mediante la reacción que llevan a cabo varios monómeros en la interfase de dos líquidos inmiscibles.
4. **Separación de fases o coacervación:** Este proceso es uno de los más versátiles, económicos, con una gran aplicación y se puede desarrollar satisfactoriamente a

nivel laboratorio, es por eso, que se ha considerado importante describirlo:

El término coacervado, proviene del Latín "acervus" que significa montón o agregado; éste último fué introducido por Bungenberg de Jong y Kruyt, para describir el proceso de separación de fases entre un líquido y un soluto coloidal (16). En la fig. 17 se esquematizan las etapas que se llevan a cabo durante una coacervación.



- A. Dispersión de las partículas del núcleo en la solución polimérica con agitación.
- B. Coacervación: presencia de gotas coloidales, favorecidas por medio de uno o más agentes.
- C. Deposición de las gotas coacervadas sobre la superficie de las partículas del núcleo.
- D. Unión de las gotas coacervadas para formar el recubrimiento.
- E. Entrecruzamiento y endurecimiento de la capa recubridora.

Fig. 17. Etapas del proceso de coacervación.

Existen dos tipos de coacervación: Simple y Compleja.

### Coacervación simple:

Es un proceso sencillo, que involucra el uso de un solo coloide, por ejemplo, gelatina en agua, para formar un coacervado mediante la deshidratación del coloide con un agente hidrofílico (tales el caso de algunos alcoholes y sales) para que las moléculas deshidratadas tiendan agregarse con moléculas circundantes. La fig. 17 muestra las etapas que se llevan a cabo durante la coacervación.

En la fig. 18 se presenta un proceso de microencapsulación por coacervación simple.

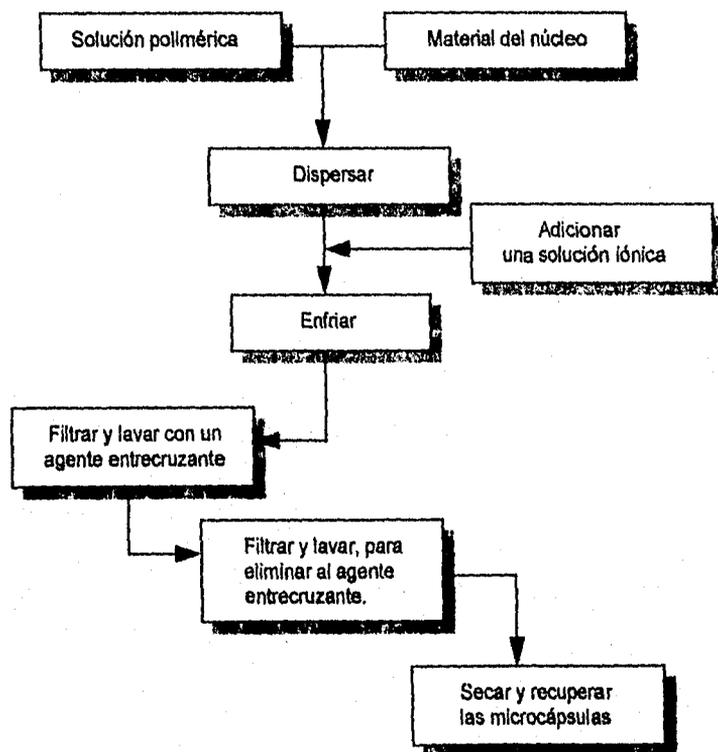


Fig. 18. Microencapsulación por coacervación simple

### Coacervación Compleja

En éste proceso se emplean dos o más coloides dependientes del pH para formar un coacervado, por ejemplo, gelatina y goma acacia en solución acuosa. La coacervación se realiza por la deshidratación que sufren los coloides en el sistema cuando sus cargas son neutralizadas. Ver fig. 19

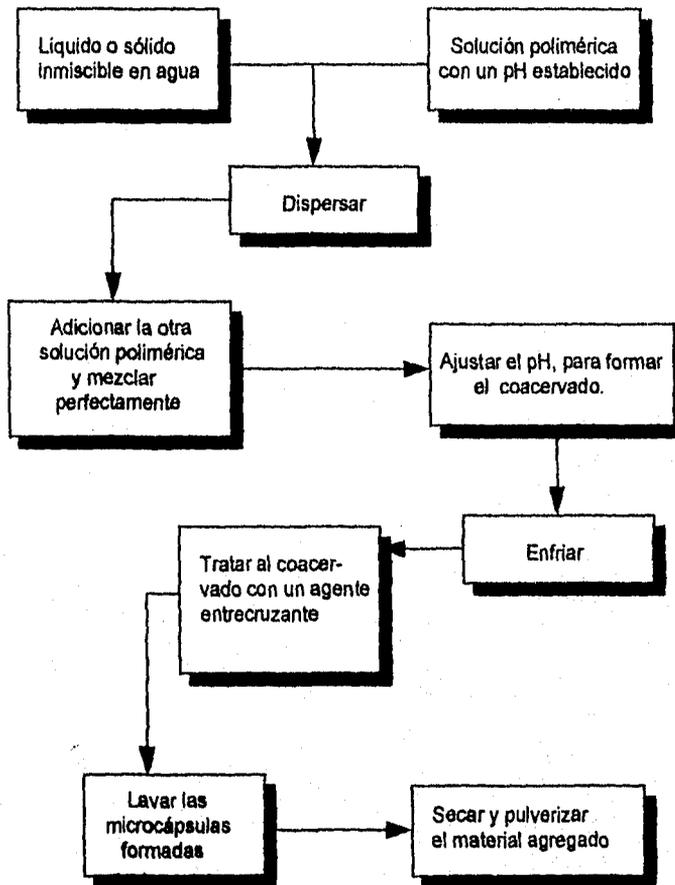


Fig. 19. Microencapsulación por coacervación compleja. (16)

Se ha observado, que durante el proceso de microencapsulación (sin importar cual sea), se presentan problemas de agregación, la liberación del núcleo no es reproducible y cada producto a microencapsular requiere de una designación individual. (42)

Debe quedar claro, que todos los materiales que se utilizan en éste proceso son seguros; porque no son tóxicos, ni reaccionan con la superficie de la piel.

Actualmente, la microencapsulación en la Industria Cosmética se ha desarrollado y aplicado en una gran variedad de cosméticos y productos para el tocador, sin perder su objetivo principal; crear sistemas de liberación controlada.

Esta avanzada tecnología se ha aplicado en los productos desodorantes y antitranspirantes. Miles (48) microencapsuló una fragancia para un producto antitranspirante, el proceso consistió en, disolver los materiales poliméricos (principalmente polisacáridos) en agua, para formar la fase externa, después, adicionó la fragancia para que constituyera la fase interna del sistema. En este punto, se produjeron numerosas esferas con fragancia de un tamaño de 0.1 a 0.4  $\mu\text{m}$ . Posteriormente el sistema fué sometido a una corriente de aire caliente para remover el agua de la fase externa. Una vez secas las microcápsulas, se dispersaron en una base sólida para antitranspirantes, formulada principalmente con materiales aceitosos y ceras; por último, se adicionó el activo antitranspirante. El reportó, que los materiales que forman la base son incapaces de disolver a las microcápsulas, es decir, las microcápsulas permanecieron intactas dentro de la base antitranspirante.

Miles (48), también observó, que un producto con éstas características, cuando es aplicado sobre la piel, el material hidrofóbico (materiales utilizados dentro de la formulación para antitranspirantes), previenen la liberación inmediata de la fragancia encapsulada. Con el tiempo el efecto de los materiales hidrofóbicos se reduce, provocando que las microcápsulas queden en contacto directo con la humedad generada por la transpiración, llevándose a cabo la disolución o hidratación que permite la liberación de la fase interna. En los períodos en donde la transpiración es baja, solamente la superficie de algunas microcápsulas estarán en contacto con la humedad, para liberar solamente lo necesario de la fragancia, en períodos de excesiva transpiración, una gran

cantidad de microcápsulas serán disueltas, provocando la liberación de mayor fragancia. La combinación de una microencapsulación con una formulación antitranspirante, da como resultado un antitranspirante de extra-protección para el consumidor, porque presenta un efecto por mucho más tiempo.

## 1.6. DISOLUCION

La disolución, se puede definir, como la pérdida de la cohesión de un sólido bajo la acción de un líquido, que conduce a la dispersión homogénea en estado molecular o iónico. También se puede entender como un fenómeno de difusión controlada, en donde las moléculas del soluto viajan, desde la superficie del sólido al seno de la solución, teniendo como paso limitante, el atravesar una película líquida inmóvil. (45)

Noyes y Whitney (45) fueron los primeros en obtener una relación matemática entre la velocidad de disolución y el gradiente de solubilidad de un sólido; su trabajo se basa principalmente en aspectos fisicoquímicos de la disolución y la ecuación que proponen gira sobre los tratados matemáticos modernos del fenómeno de la disolución. La ecuación de Noyes y Whitney es:

$$dc/dt = K ( C_s - C_t )$$

en donde:

$dc/dt$  = Velocidad de disolución del fármaco  
 $K$  = Constante de proporcionalidad o de disolución  
 $C_s$  = Concentración de saturación  
 $C_t$  = Concentración a un tiempo  $t$

Existen tres teorías que explican el proceso de disolución; pero solo dos de ellas son consideradas como importantes:

### 1. Teoría de la Película o de la Capa Estacionaria

Se considera un sólido sumergido en un líquido; en donde el sólido se deja disolver. Se llevan a cabo dos etapas consecutivas, primero la solución del sólido a nivel de interfase,

que forma una capa delgada estática alrededor de la partícula, y segundo; la difusión desde ésta capa hacia el cuerpo del líquido. Se considera que la concentración de la sustancia en la superficie del cristal es igual a la concentración de saturación por estar en un estado estacionario, por lo tanto se puede aplicar la primera Ley de Fick a la ecuación de Noyes y Whitney. (Fig. 20) (45) Esta modificación fué propuesta por Nerst y Brunner, en donde:

$$dW/dt = DS/h (C_s - C_t)$$

- $dw/dt$  = Velocidad de disolución (masa y tiempo)
- $D$  = Coeficiente de difusión
- $h$  = Grosor de la capa estática de difusión
- $S$  = Area superficial del soluto
- $C_s$  = Concentración de saturación
- $C_t$  = Concentración a un tiempo  $t$

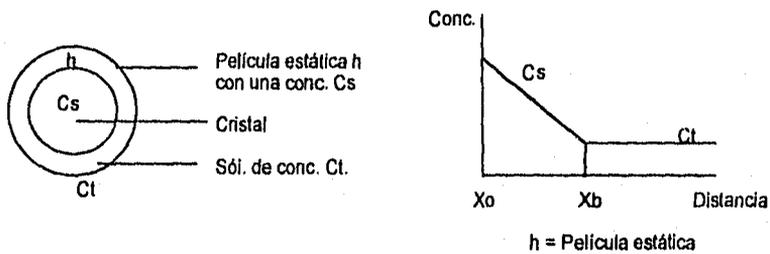


Fig. 20. Modelo de la capa estacionaria

Hixon y Crowell calcularon la variación de la superficie de las partículas en función de la variación de su tamaño, comparando a las partículas con esferas y transformando los volúmenes en unidades de masa. La ecuación propuesta por Hixon y Crowell, es la siguiente:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = Kt$$

en donde:

- $W_0$  = Cantidad inicial
- $W$  = Cantidad remanente

K = Constante de Hixon y Crowell  
t = Tiempo

## 2. Teoría de la Penetración o de Renovación de Superficie

Cuando la velocidad de disolución en la superficie es relativamente lenta, limita la velocidad de difusión y por lo tanto, la concentración en la interfase es menor que la concentración de saturación. Esto hizo que Danckwerts (45), estudiara y descartara la posibilidad de la existencia de una capa de difusión estacionaria, él consideró que la turbulencia que es producida por la agitación o el movimiento espontáneo de las moléculas en el fluido, se extiende a la superficie y no exista una capa limitante alrededor; además, propuso, que la superficie fuera renovada continuamente con un nuevo líquido, que esté en contacto con el sólido, basándose en que las moléculas deben solvarse y que la difusión del solvente del resto de la solución a través de la capa estacionaria a la superficie sea el paso limitante. Toor Marchelo estableció que las Teorías de Película y de Renovación de superficie no son aspectos separados, es decir, que la Teoría de Renovación se aplica hasta que se establezca un estado estacionario, en donde, la Teoría de Película es aplicable.

### 1.7 MODELOS MATEMATICOS

Para poder explicar la liberación de los fármacos contenidos en matrices poliméricas, Peppas (50) desarrolló una ecuación semiempírica, la cual, tiene una gran aplicación dentro del análisis de los sistemas de liberación controlada, siempre y cuando se conserven condiciones "sink" durante el proceso. La ecuación de Peppas se define como:

$$M/M_{\infty} = K t^n$$

en donde:

Mt = Cantidad liberada a un tiempo t

M<sub>∞</sub> = Cantidad liberada a un tiempo infinito

$M_t/M_\infty$  = Fracción liberada del fármaco

t = Tiempo de liberación

K = Constante que involucra las características estructurales y geométricas del dispositivo de liberación

n = Indica el mecanismo de liberación del fármaco

Por otra parte, Higuchi estudia la velocidad de liberación de los fármacos dispersos, como sólidos que se encuentran en una matriz inerte. Este modelo propone, que al entrar en contacto el fármaco con el medio de disolución, primero se disolverá la capa más superficial y que cuando el fármaco de esta capa se termine, empezará agotarse la siguiente capa, mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa; de esta manera, la interfase entre la región que contiene al fármaco disuelto y la que tiene al fármaco disperso, se desplazará hacia el interior como un frente. La hidratación relativa se ve disminuida, cuando el grosor de la capa de penetración aumenta; ahora bien, si la velocidad de hidratación de la matriz, es menor que la de disolución del fármaco contenido en la matriz, es menor que la de disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi. Esta ecuación, se puede emplear si:

- 1) El fármaco se encuentra distribuido homogéneamente en la base,
- 2) Se mantiene durante la liberación un estado pseudoestable,
- 3) El coeficiente de difusión permanece constante,
- 4) Se mantiene durante todo el tiempo de liberación condiciones "sink"
- 5) No ocurre una interacción entre el fármaco y la matriz
- 6) Las partículas de fármaco presentan un diámetro más pequeño que la distancia media de difusión
- 7) Solamente el fármaco es capaz de difundir y no otros componentes del vehículo y
- 8) Una vez que el fármaco alcance el compartimiento receptor sea removido fácilmente, es decir, que la concentración de fármaco en la interfase base lipofílica-receptor sea igual a cero.

En la figura 21 se muestra el modelo físico de una placa planar.

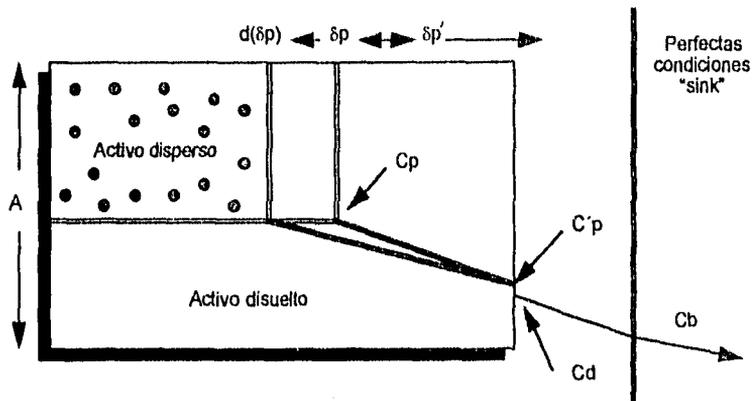


Fig. 21. Modelo propuesto por Higuchi para la liberación de activos dispersos en bases lipofílicas (33,34 y 35). A: cantidad inicial del fármaco en la matriz polimérica, Cp: Solubilidad del fármaco en la fase polimérica, C'p: concentración del fármaco en la interfase polímero/solución, Cd: concentración del fármaco en la interfase solución/polímero, Cb: concentración del fármaco en la solución, δp: zona de depleción y δp': capa de difusión hidrodinámica

Para poder determinar la cantidad de fármaco que se libera en una película lipofílica, Higuchi dedujo una ecuación (34,35) en la cual, el fármaco al inicio debe encontrarse uniformemente disuelto, con ello se tiene que:

$$Q = hC_0 \left( \frac{1-8 \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} e^{\frac{(-DC(2m+1)^2 \eta^2 t)}{4h^2}} \right)$$

en donde:

- Q = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área de aplicación
- h = Grosor de la película
- C<sub>0</sub> = Concentración inicial del fármaco en la base lipofílica
- D = Coeficiente de difusión del fármaco en la base lipofílica
- t = Tiempo después de la aplicación
- m = Cantidad liberada, número entero que va de 0 a ∞

Esta ecuación también es una solución de la Ley de Fick.

## II. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 EQUIPO

Hexadisolutor.(BG)  
Agitador virtis (Modelo 12525)  
Agitador magnético con calentador (Corning PC-131)  
Balanza analítica (Sauter tipo 414/10)  
Balanza granataria (Ohaus)  
Centrífuga (Sol bat Modelo J-12)  
Espectrofotómetro UV -Visible (Hitachi Modelo 100-60),  
Estufa (Casa Rios SIC-DGF-9672)  
Potenciómetro (Corning Modelo 7)  
Prensa hidráulica (Carver press Modelo C)

### 2.2 REACTIVOS

Aceite mineral (GR)  
Aceite de ricino hidrogenado (Rilanit especial)  
Acetato de amonio (GR)  
Acetato de etilo (GR)  
Acetato de sodio (GR)  
Acido acético (GR)  
Acido estéarico (GR)  
Alcohol cetoestearílico (Lanette 0)  
Alcohol isopropílico (GR)  
Cera de carnauba

Cloruro de Aluminio (GR)  
Eriocromo cianina (GA)  
Estearato palmitato de iso-octilo (Cetiol 868)  
Formaldehído (GR)  
Gelatina (GR)  
Oleato de decilo (Cetiol V)  
Peróxido de hidrógeno (GR)  
Poliol estere de aceite graso de coco (Cetiol HE)  
Silicón <sup>SMR</sup>

## 2.3 METODOS

### 2.3.1 PREPARACION DE SOLUCIONES

- Solución "Stock" de aluminio (0.25 mg/ml), se disolvieron 250 mg de cloruro de aluminio en 1 lt. de agua destilada.
- Solución de Eriocromo cianina R (1 mg/ml), se preparó, disolviendo 100 mg del reactivo sólido en 100 ml de agua destilada. Se recomienda que la solución se prepare diariamente.
- Solución Amortiguadora concentrada. Se elaboró, disolviendo 27.5 g de acetato de amonio y 11.0 g de acetato de sodio hidratado en 100 ml de agua destilada, posteriormente, se adicionó 1.0 ml de ácido acético y se mezcló perfectamente.
- Solución Amortiguadora diluida. A un volumen de solución amortiguadora concentrada, se le adicionaron 5 volúmenes de agua, ajustando el pH a 4.2 con ácido acético o hidróxido de sodio.

### 2.3.2 DETERMINACIONES PREVIAS

Se realizó, un barrido en la región Visible para el complejo Al - Eriocromo cianina, utilizando para ello, una concentración de 50 mcg/ml de Cloruro de aluminio.

Posteriormente, se evaluó la estabilidad del complejo formado en condiciones de temperatura ambiente (10-25 °C) y luz natural, empleando una solución de concentración conocida de Aluminio y determinando su absorbancia cada 5 minutos durante 2 horas por triplicado.

### 2.3.3 DETERMINACION DE ALUMINIO

Se transfirió una alícuota de solución "stock" de aluminio a un matraz de 25 ml, (62) adicionándole 1 ml de Peróxido de hidrógeno (5 volúmenes), 1 ml de solución de Eriocromo cianina y 12 ml de solución amortiguadora diluida, se agitó perfectamente, llevando hasta el aforo con agua destilada. La absorbancia se determinó a 552 nm 30 minutos después de haberse desarrollado el color.

### 2.3.4 VALIDACION DEL METODO

Una vez que se estableció el método analítico, se procedió a validarlo, evaluándole los siguientes parámetros:

#### a) *Linealidad:*

Se determinó, preparando una curva de calibración con seis niveles de concentración (5 - 50 mcg/ml) por sextuplicado, a partir de una misma solución "stock" de aluminio por dos analistas en dos días diferentes.

#### b) *Precisión: Reproducibilidad y Repetibilidad*

##### Reproducibilidad:

Se evaluó, comparando los resultados obtenidos por dos analistas en dos días diferentes.

Repetibilidad.

Se compararon las respuestas obtenidas bajo las mismas condiciones experimentales, para tres niveles de concentración por sextuplicado.

c) *Exactitud.*

Para ello, se hicieron diez recuperaciones, adicionándole al blanco cantidades conocidas del analito. Las muestras se analizaron de manera independiente por el mismo analista y con el mismo equipo.

d) *Especificidad.*

Para evaluar la influencia de los excipientes, se preparó una barra antitranspirante con una formulación comercial que además contenía microcápsulas dispersas (ver apartado 2.3.7.3) sin principio activo. Se hizo una prueba de disolución por triplicado bajo las mismas condiciones que para las barras con activo; es decir, igual peso, temperatura, velocidad de agitación, medio y tiempo de toma de muestra. (ver apartado 2.3.7.4). Las muestras obtenidas fueron tratadas de la misma manera que las preparadas en el sistema, leyéndose a la longitud de onda correspondiente.

e) *Límite de cuantificación.*

Para obtener el límite de cuantificación, se emplearon los resultados de linealidad.

**2.3.5 DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA PARA CLORURO DE ALUMINIO**

Se hicieron comprimidos de cloruro de aluminio de 500 mg, empleando una fuerza de compresión de 4 toneladas durante 20 segundos.

Una vez obtenidos los comprimidos, se recubrieron con una mezcla de ceras (cera de carnauba y ácido esteárico proporción 1:1), dejando una sola cara expuesta de 1.50 cm de diámetro.; posteriormente, se colocaron en el aparato de disolución en 1 lt. de agua destilada, con una velocidad de agitación de 50 r.p.m., la temperatura fué de  $37 \pm 0.5$  °C durante 2 hrs. Se tomaron muestras de 1 ml, reponiendo un volúmen igual con el medio de disolución fresco al 1,2,5,10,15,20,25,30,60,90 y 120 min. La concentración de las muestras, se determinaron espectrofotométricamente como se describió en el apartado 2.3.3. La evaluación de la velocidad de disolución, se realizó por triplicado.

### **2.3.6 PREPARACION DE MICROCAPSULAS DE CLORURO DE ALUMINIO/GELATINA**

Se pusieron en agitación 250 ml de aceite mineral con un 2% de span 60, la mezcla se calentó hasta 50 °C y hasta entonces, se adicionó una solución al 7% de gelatina en agua, que además contenía al material del núcleo (20% de cloruro de aluminio) disperso totalmente a 50 °C. La mezcla final se mantuvo a esa temperatura y con agitación constante de 4000 r.p.m durante 15 min; una vez consumido este tiempo, se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se enfrió hasta 5 °C con un baño de hielo, conservando ésta temperatura por 15 min. En ésta etapa se adicionaron 5 gotas de una solución de formaldehído al 10% en alcohol isopropílico como agente entrecruzante.

Las microcápsulas obtenidas, se separaron por filtración a vacío y se lavaron con acetato de etilo para remover el aceite absorbido en la interfase de la microcápsula, así como las gotas de coacervado que no retuvieron cloruro de aluminio, que por ser menos pesadas que las microcápsulas permanecieron suspendidas, las cuales, se decantaron. Las microcápsulas se dejaron secar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se prepararon 6 lotes.

#### **2.3.6.1 DETERMINACION DEL CONTENIDO DE CLORURO DE ALUMINIO EN LAS MICROCAPSULAS**

El porcentaje de cloruro de aluminio contenido en las microcápsulas se obtuvo, disolviendo una muestra de 50 mg de las mismas, en 30 ml de agua caliente, se realizó una dilución (1/25) y se determinó la absorbancia del complejo Al-Eriocromo cianina a 552 nm (ver apartado 2.3.3). Esta determinación se realizó por sextuplicado.

#### **2.3.6.2 EVALUACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA**

Las características superficiales, así como también, el tamaño de partícula de las microcápsulas fué determinado mediante: Microscopía óptica y análisis de mallas (aperturas 20 a 100).

### 2.3.6.3 ESTUDIO DE LIBERACION

Para determinar el comportamiento de liberación del Principio activo en el sistema preparado, se escogieron microcápsulas con un tamaño de corte malla 40/50; de las cuales, se tomó una cantidad equivalente a 110 mg de cloruro de aluminio y se sumergieron en 300 ml de agua. La velocidad de rotación de paletas en el estudio fué de 100 r.p.m y a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C. Se tomaron muestras (con reposición de medio) de 1 ml, al 1,5,10,15,20,30,60 min, y después cada hora hasta completar 8 hrs. Las muestras se aforaron a 25 ml y la concentración de cloruro de aluminio, se determinó espectrofotométricamente, como se describió en el apartado 2.3.3. El perfil de liberación se determinó por triplicado.

### 2.3.7 PREPARACION Y EVALUACION DE SISTEMAS EN BARRA

#### 2.3.7.1 BARRA ANTITRANSPIRANTE CONVENCIONAL

Esta se preparó en base a una formulación comercial reportada por Henkel Corp.; (19) pero algunos de sus ingredientes fueron sustituidos, debido a su actual inexistencia en el mercado. La barra antitranspirante es de caracter anhidro con la siguiente composición:

	p/p %
A. Celul ME	4
C. Cloruro de aluminio	15
	<hr/>
	100

Procedimiento para la elaboración:

Todos los ingredientes que componen la mezcla A, se calentaron de 85 a 90 °C con una agitación de 1000 r.p.m, posteriormente, se dejó enfriar de 60 a 65 °C y se adicionaron los componentes de la parte B manteniendo esa temperatura y la agitación durante 15 min. Una vez que la mezcla se aclaró, se agregó la parte C, con una agitación de 500 r.p.m. La temperatura de envasado fué de 43 °C y se prepararon 6 lotes.

### 2.3.7.2 BARRA ANTITRANSPIRANTE CON MICROCAPSULAS PREPARADAS IN SITU

Con el propósito de reducir el tiempo de trabajo y los costos, en esta ocasión, se preparó el sistema de microencapsulación descrito en el apartado 2.3.6 pero de manera *in situ* en la barra antitranspirante; por lo tanto, algunos de los ingredientes del sistema original fueron sustituidos, por los que constituyen la barra, tal es el caso, del aceite mineral que fué cambiado por la parte A y B (ver 2.3.7.1) de la formulación antitranspirante, y por consiguiente, ésta última tuvo que modificarse, quedando ahora de la siguiente manera:

	p/p %
A. Cetyl PSE	3.30
Ribunit especial	7.40
Cetiol 888	20.15
Silicón fluido	4.10
B. Lanette 0	27.30
Cetiol V	5.00
C. Cloruro de aluminio	5.00
Gelatina	1.70
Agua	21.25

El procedimiento para la elaboración de la barra antitranspirante con éstas características, fué semejante, al que se mencionó en el apartado 2.3.7.1, a

excepción, que una vez adicionados los ingredientes de B, el sistema gradualmente se enfrió a 50° C y en ese momento, lentamente y con agitación de 4000 rpm, se agregó la solución de gelatina en agua al 7%, que además contenía al material del núcleo (cloruro de aluminio). Posteriormente, fueron adicionadas 3 gotas de solución de formaldehído al 10% y finalmente el sistema se colocó en un baño de hielo a 5 °C. De ésta manera se prepararon seis lotes.

#### 2.3.7.3. BARRA ANTITRANSPIRANTE CON MICROCAPSULAS ADICIONADAS

También, se preparó una barra antitranspirante con la misma formulación que la anterior, pero en este caso, la parte C la constituyeron microcápsulas con un tamaño de corte malla 40/50, que fueron obtenidas en el punto 2.3.6. Se prepararon seis lotes.

#### 2.3.7.4 ESTUDIO DE DISOLUCION

Para poder comparar la liberación de los diferentes sistemas en barra (convencional, *In situ* y con adición de microcápsulas), se pesó de cada una de ellas, una cantidad equivalente de 330 mg de cloruro de aluminio, las muestras fueron previamente fundidas a 35 °C y colocadas en diferentes cajas de petri, cuya única función fué mantener el área de exposición constante (5.7 cm de diámetro). Como medio de disolución para los tres sistemas preparados, se emplearon 300 ml de agua destilada; la velocidad de agitación durante la disolución fué de 100 r.p.m, y la temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Se tomaron muestras de 1 ml reponiendo un volumen igual con medio de disolución fresco al 1,5,10,20,30,60 min. y posteriormente cada hora, hasta alcanzar un estado de equilibrio en donde la concentración del principio activo en el medio de disolución se mantenga constante. La disolución de cada sistema se practicó por sextuplicado. La concentración de cloruro de aluminio presente en las muestras, fué determinada con el método analítico previamente descrito.

#### 2.3.7.5. ESTUDIO DE MICROSCOPIA

Mediante Microscopía óptica, se determinó el tamaño de partícula de las microcápsulas preparadas *In situ*; a las diez muestras analizadas se les hizo un previo tratamiento que consistió en, disolverlas en alcohol al 95°, para su posterior centrifugación a 2500 rpm durante 3 min., después, el sobrenadante fué eliminado y nuevamente se adicionó alcohol al 95°. Este procedimiento se repitió tres veces, con el propósito de eliminar la mayor parte del material oleoso y poder observar a las microcápsulas.

### 2.3.8. FORMULACION CON DOSIS INICIAL Y DOSIS DE MANTENIMIENTO (DIDM)

En base al estudio de disolución realizado en el punto 2.3.7.4, se decidió, modificar la formulación del sistema *In situ*, ahora, con la finalidad de obtener un sistema que ofreciera un efecto inmediato y uno de mantenimiento; para ello, el 50% del cloruro de aluminio total de la formulación, se adicionó sin recubrir y el restante se microencapsuló. La nueva formulación quedó de la siguiente manera:

A. Cetiol HE	
Rilanit especial	7.00
Cetiol 668	2.00
Silicón fluido	1.00
B. Lanette O	24.65
Cetiol V	4.70
C. Cloruro de aluminio	10.00
Gelatina	1.75
Agua	28.00
	<hr/>
	100

El procedimiento para la elaboración de la barra se hizo de la misma forma que en el apartado 2.3.7.1, con la excepción, que antes de enfriar el sistema, se agregó con agitación el cloruro de aluminio libre. Se prepararon 6 lotes.

### **2.3.8.1 ESTUDIO DE DISOLUCION**

Este se realizó de la misma forma que en el punto 2.3.7.4, tomando en cuenta, las mismas especificaciones respecto a cantidades, volúmenes y repeticiones de muestra.

### **2.3.8.2 PRUEBA DE ENTRAMPAMIENTO DE CLORURO DE ALUMINIO**

Con el propósito de evaluar, si el cloruro de aluminio permanece microencapsulado (48) en la barra antitranspirante DIDM, después de 30 días (vida de anaquel de un producto antitranspirante) de haber sido preparada, se realizó un estudio de liberación en condiciones de temperatura ambiente (10 - 25° C) y luz natural, por sextuplicado.

### III. RESULTADOS

#### 3.1 DETERMINACIONES PREVIAS

El Eriocromo cianina forma un complejo colorido con el Aluminio en una proporción de 1:3 (62):  $\text{Al}^{+3} + \text{C}_3\text{H}_{15}\text{S O}_9^- \longrightarrow \text{Al}_3\text{C}_3\text{H}_{15}\text{S O}_9$ , presentando un máximo de absorción en 552 nm, como se muestra en la fig. 22.

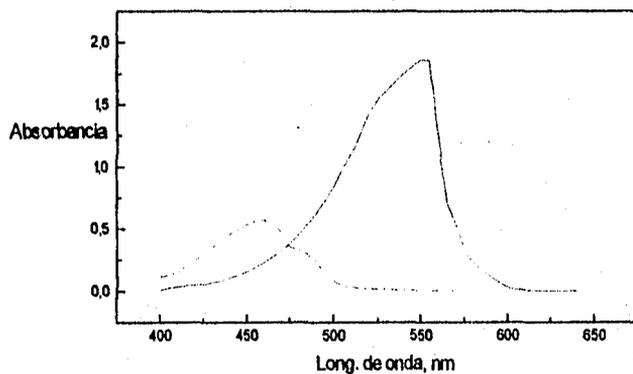


Fig. 22. Espectro de absorción del Eriocromo cianina (línea punteada) y del complejo Al-Eriocromo cianina (línea continua).

Después de 30 minutos de haberse formado, el complejo mostró ser estable en condiciones de temperatura ambiente y luz natural. Ver fig.23.

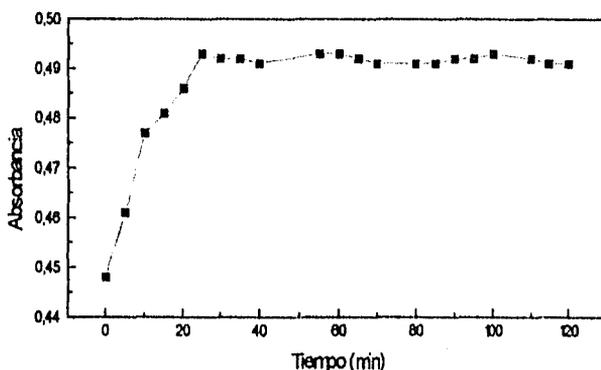


Fig. 23. Estabilidad del complejo formado Al-Eriocromo cianina a temperatura ambiente. Cada punto de la gráfica representa el valor promedio de tres determinaciones experimentales.

### 3.2. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

El método analítico que se utilizó para la determinación de cloruro de aluminio resultó ser *Lineal* dentro del intervalo de concentraciones trabajadas, porque los valores de Regresión, Correlación y un ANADEVA indicaron que existe una relación altamente significativa entre las concentraciones y sus respectivas absorbancias, por lo tanto, dicha relación se aproxima a una función del tipo  $y = mx + b$ , además de que el Intercepto es estadísticamente igual a cero. (Ver apéndice I)

El método también es *Reproducible* entre días y analistas, un ANADEVA lo comprobó, así como también *Repetible*, porque los coeficientes de variación obtenidos para los diferentes niveles de concentración trabajados están dentro del porcentaje indicado para los Métodos Químico - Espectrofotométricos, además, es *Exacto*, una Prueba de hipótesis para la media lo indicó y *Específico*, porque las respuestas obtenidas únicamente se deben al activo antitranspirante y no a los demás ingredientes que contenían las muestras. (Ver apéndice I)

La cantidad mínima cuantificable por éste método es de 3 mcg/ml.

### 3.3 DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA

El perfil de disolución del cloruro de aluminio se presenta en la fig.24, observándose que el 100% del activo se disolvió al cabo de 15 min; a partir de la pendiente de la gráfica se calculó el valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca (K), en donde,  $m = KAS/v$ ; K= constante de velocidad de disolución intrínseca A= área, S= solubilidad y v = volúmen; los resultados obtenidos se presentan en la tabla IX.

#### CANTIDAD DE ACTIVO DISUELTO

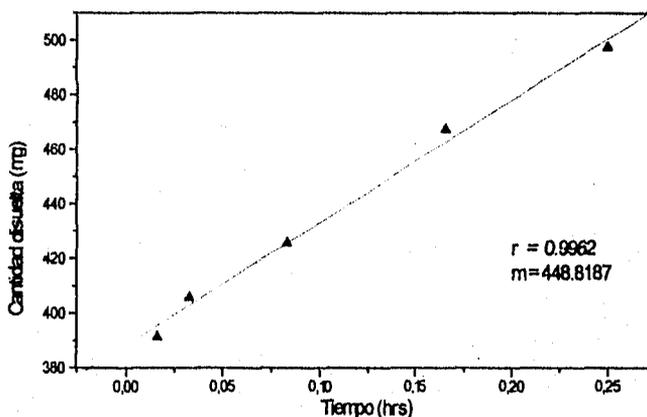


Fig. 24. Perfil de disolución del cloruro de aluminio. Cada punto de la gráfica, representa el valor promedio de tres determinaciones experimentales.

Tabla IX. Valor de la constante de velocidad de disolución intrínseca (K), solubilidad (S) y velocidad de disolución (V) para Cloruro de aluminio

S, mg/cm <sup>3</sup>	V, mg/cm <sup>2</sup> seg	K, cm/seg
689.6	70.5150	0.1022

### 3.4 APARIENCIA Y CARACTERISTICAS DE LAS MICROCAPSULAS

Con el proceso de coacervación simple de gelatina se lograron obtener microcápsulas rígidas, de forma esférica; el tamaño de partícula que predomina fluctúa entre 340 - 350  $\mu\text{m}$  de diámetro; éstos resultados fueron determinados mediante Microscopía óptica; (figs. 25 y 26) por otra parte, el análisis de mallas presenta, que la mayor cantidad de microcápsulas se encuentran retenidas en un corte de malla 40/50 (358.5  $\mu\text{m}$ ). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla X.

El rendimiento del proceso fué del 80%, valor que se encuentra reportado para este tipo de microencapsulación (16).



Fig. 25. Microfotografía de microcápsulas de gelatina que contienen Cloruro de aluminio (160 x)

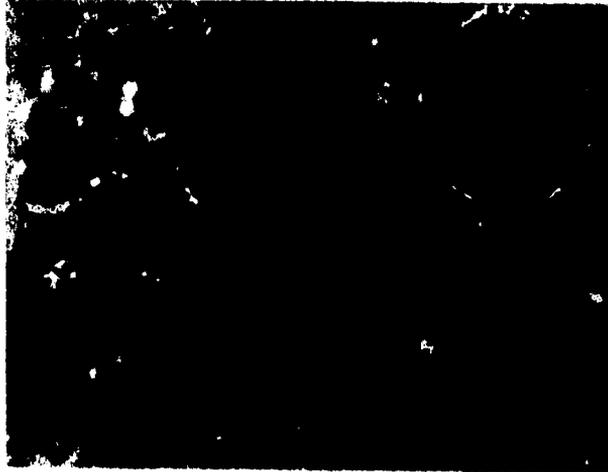


Fig. 26. Microfotografía de microcápsulas preparadas con el método de coacervación simple, utilizando como recubrimiento gelatina. (45x)

Tabla X. Análisis de mallas para microcápsulas con cloruro de aluminio

Corte de malla	Peso retenido (g)	Porcentaje retenido
18/20	0.94	1.88
20/30	0.86	1.72
30/40	19.09	38.18
40/50	26.87	53.74
50/60	1.54	3.08
60/80	0.53	1.06
80/100	0.17	0.34

### 3.4.1 CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO EN LAS MICROCAPSULAS

El porcentaje de cloruro de aluminio microencapsulado fué del 90%, obteniéndose un coeficiente de variación de 1.17% al realizar la determinación. En la tabla XI se muestran los resultados obtenidos.

Tabla XI. Porcentaje de cloruro de aluminio contenido en las microcápsulas

Conc. de cloruro de aluminio determinado (mcg/ml)	Porcentaje obtenido
44.40	90
44.89	91
43.91	89
44.45	90
43.41	88
43.93	89
	$\bar{X} = 89.5$
	$\sigma = 1.0488$
	C.V % = 1.17

### 3.4.2 PERFIL DE DISOLUCION DE LAS MICROCAPSULAS

En la fig. 27 se observa el perfil de disolución del cloruro de aluminio de las microcápsulas de gelatina, en donde, el 80% del activo antitranspirante se liberó al cabo de las 6 hrs, presentando un  $t_{burst} = -0.7$

Para poder determinar el mecanismo de liberación del activo antitranspirante, se utilizó la ecuación sugerida por Peppas (50), por lo tanto, se graficó el logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo (fig. 28); es decir:

$$\ln M_t / M_\infty = \ln K + n \ln t \quad , \text{ en donde,}$$

- $M_t / M_\infty$ : Es la masa liberada a un tiempo  $t$  entre la masa liberada al equilibrio
- $K$ : Es una constante
- $t$ : Es el tiempo, y
- $n$ : Indica el probable mecanismo de liberación;

en este caso, se encontró un valor de " $n$ " = 0.4901; resultado que se obtuvo de la pendiente de la gráfica que se muestra en la figura 28.

### PORCENTAJE DE ACTIVO LIBERADO

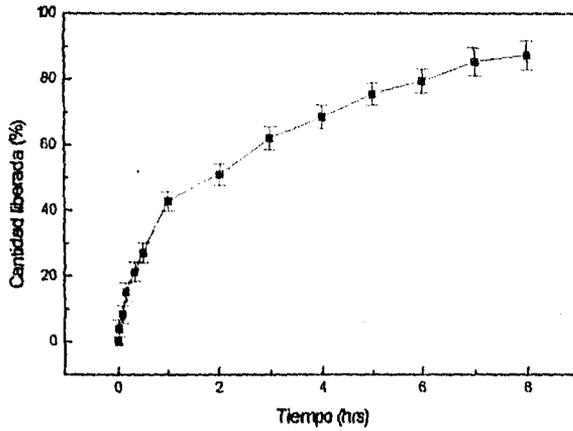


Fig. 27. Perfil de disolución del cloruro de aluminio en microcápsulas de gelatina. Cada punto de la gráfica, representa el valor promedio de tres determinaciones.

### APLICACION DE LA ECUACION DE PEPPAS

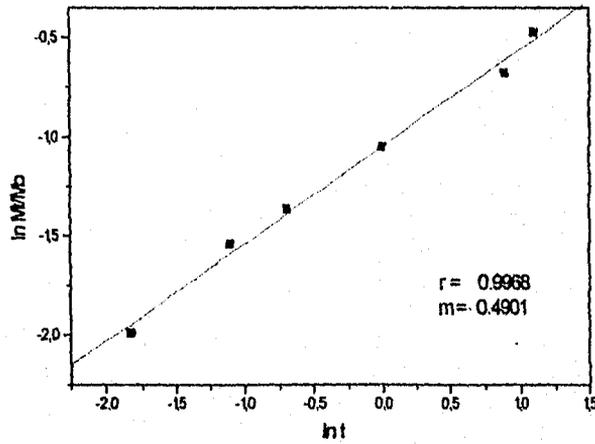


Fig. 28. Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo, para microcápsulas con cloruro de aluminio.

Para obtener la cinética de liberación del activo antitranspirante en las microcápsulas preparadas, primero se graficó  $(1 - R)$  contra el tiempo, en donde,  $(1 - R)$  es la fracción remanente del activo a un tiempo  $t$ , pero, esta cinética no se cumple para este sistema debido, a que el valor  $r$  (coeficiente de regresión) fué menor de 0.98, por lo tanto, se buscó ajustar los resultados a  $\ln(1-R)$  contra el tiempo (fig. 29); encontrándose ahora una  $r = 0.9979$  indicadora que el sistema lleva a cabo una cinética de primer orden.

### APLICACION DE LA ECUACION DE PRIMER ORDEN

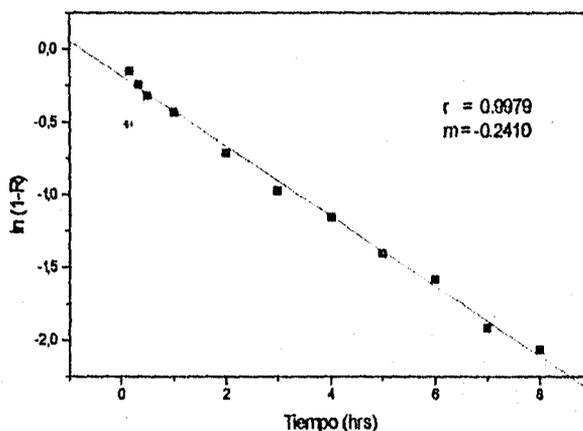


Fig. 29. Gráfica del  $\ln(1-R)$  contra el tiempo, para microcápsulas de cloruro de aluminio.

### 3.5 PERFIL DE LIBERACION DE LOS SISTEMAS PREPARADOS EN LA BARRA ANTITRANSPIRANTE

En la fig.30 se presenta el perfil de liberación del cloruro de aluminio en cada uno de los sistemas preparados en la barra antitranspirante (convencional, *in situ* y con microcápsulas adicionadas); se observa, que el 90% de cloruro de aluminio es liberado en el sistema convencional en tan solo 4 hrs., mientras que para el sistema *in situ* solo representa el 37% con un  $t_{burst} = -0.54$  y para el sistema con adición de microcápsulas el 42% con un  $t_{burst} = -0.86$ .

### PORCENTAJE DE ACTIVO LIBERADO

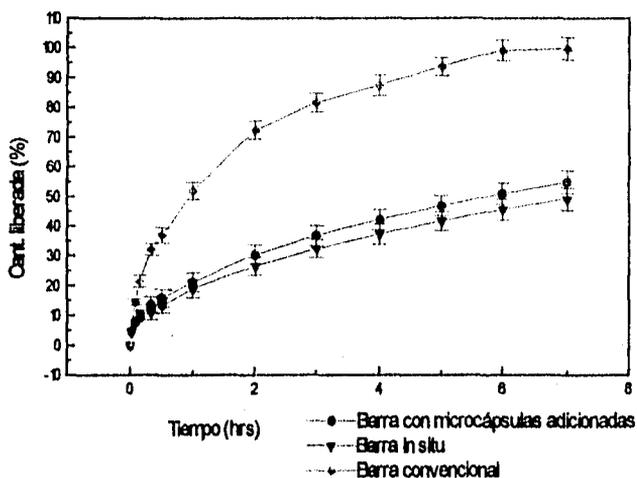


Fig. 30. Perfiles de liberación de los sistemas preparados. Cada punto, representa el valor promedio de seis determinaciones.

Con la finalidad de encontrar nuevamente, el modelo matemático que explique cómo se lleva a cabo la cesión del activo al medio de disolución en cada uno de los sistemas preparados, se procedió a tratar los datos como Peppas lo sugiere, (50) (fig. 31) excepto, para el sistema convencional (se analizará más adelante, por las características que posee). Los valores de "n" obtenidos para los sistemas In situ y con adición de microcápsulas se encuentran en la tabla XII.

Tabla XII. Valor del exponente "n" encontrado para los sistemas in situ y con adición de microcápsulas

Sistema	n	r
In situ	0.4913	0.9998
Con microcápsulas adicionadas	0.4807	0.9999

r = Coeficiente de regresión.

También se determinó la cinética de liberación del fármaco en cada uno de los sistemas preparados (convencional, in situ y con adición de microcápsulas). Los resultados de las liberaciones primero se trataron de acuerdo con la ecuación para una cinética de orden cero, pero los coeficientes de regresión obtenidos fueron muy bajos, entonces, se valoraron con la ecuación para una cinética de 1er. orden, (fig. 32) en este caso, los coeficientes fueron mayores de 0.98 (ver tabla XIII), por lo tanto, se consideró que la cinética de liberación que se cumple en los tres sistemas es de este orden.

### APLICACION DE LA ECUACION DE PEPPAS

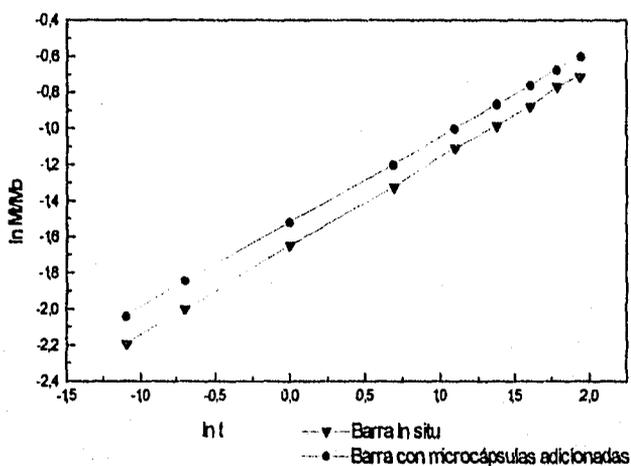


Fig. 31. Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo, para los sistemas en barra.

### APLICACION DE LA ECUACION DE PRIMER ORDEN

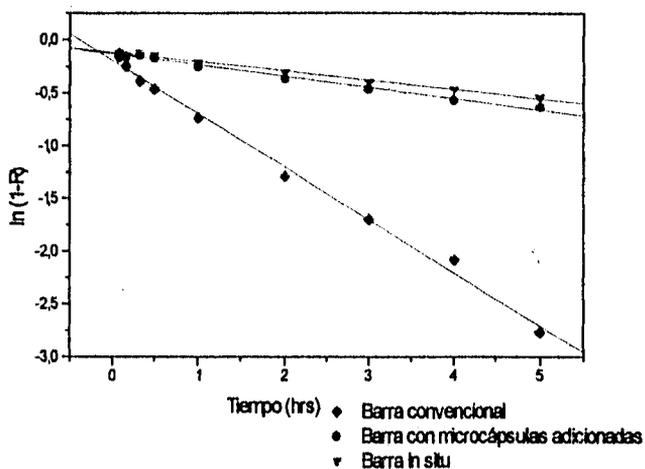


Fig.32. Gráfica del  $\ln(1 - R)$  contra el tiempo, para los sistemas en barra.

Tabla XIII. Valor de la Constante de primer orden, determinada en cada uno de los sistemas preparados.

Sistema	K (min <sup>-1</sup> )	r
Convencional	$8.3733 \times 10^{-3}$	0.9973
In situ	$1.4607 \times 10^{-3}$	0.9950
Con microcápsulas adicionales	$1.7773 \times 10^{-3}$	0.9955

r = Coeficiente de regresión

Debido a las características que poseen los sistemas antitranspirantes preparados, se decidió evaluar su mecanismo de liberación de acuerdo al modelo propuesto por Higuchi (34) y para comprobar si los datos obtenidos cumplieran con dicha proposición, se graficó (fig. 33)  $Q$  contra  $t^{1/2}$ , en donde  $Q = Mt / A$ , que es la cantidad liberada por unidad de área.

### APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI

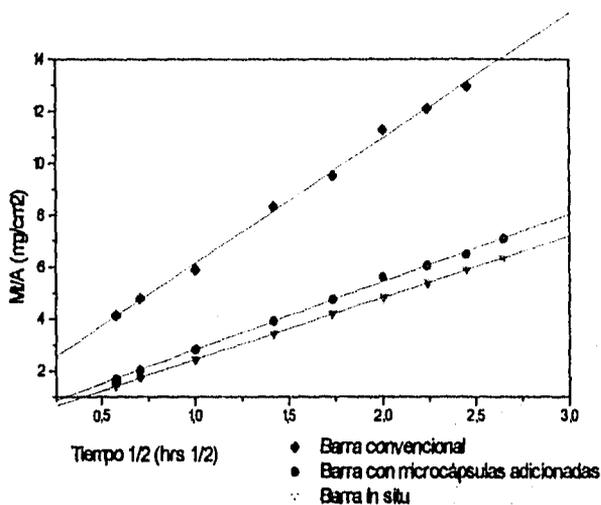


Fig.33. Gráfica de la cantidad liberada por unidad de área contra la raíz cuadrada del tiempo, para los sistemas en barra.

En la tabla XIV se muestran los valores de las  $K_H$  (constantes de Higuchi) obtenidas, que fueron calculadas a partir de la pendiente de la gráfica de cada uno de los sistemas elaborados. (Fig. 33)

Tabla XIV. Valor de las Constantes de Higuchi.

Sistema	$K_H$ (mg/cm <sup>2</sup> min <sup>1/2</sup> )	r
Convencional	0.0804	0.9984
In situ	0.0397	0.9999
Con microcápsulas adicionales	0.0435	0.9993

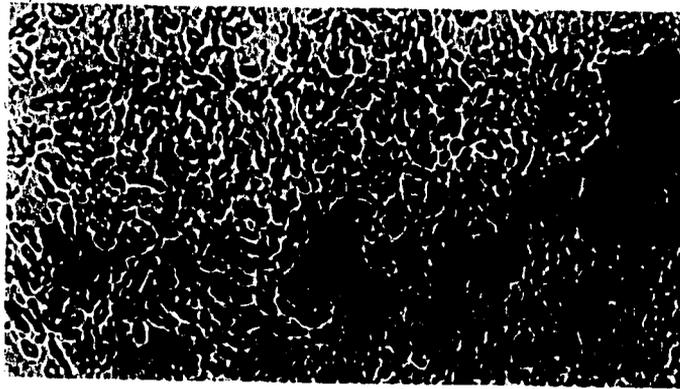
r = Coeficiente de regresión

### 3.6 EVALUACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LAS MICROCAPSULAS PREPARADAS IN SITU

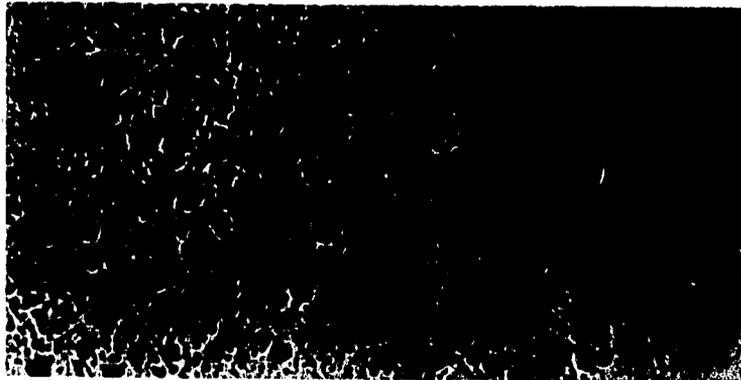
Mediante Microscopía óptica se determinó que las microcápsulas preparadas in situ en

la barra antitranspirante, tienen una forma irregular, su tamaño de partícula es heterogéneo, sin embargo, la mayoría de éstas presentan un diámetro que fluctúa entre 40 -60  $\mu\text{m}$ , (Figs. 35 y 36).

En la fig. 34 se muestra la microfotografía de una barra convencional que no contiene microcápsulas, lográndose ver únicamente el material oleoso que conforma al antitranspirante, en cambio en las figs. 35 y 36 además, de restos de material oleoso se observan microcápsulas que fueron preparadas de manera *In situ*



*Fig. 34. Microfotografía de la barra convencional (45x)*



*Fig. 35 Microfotografía de microcápsulas preparadas In situ, en la barra antitranspirante. (45x)*

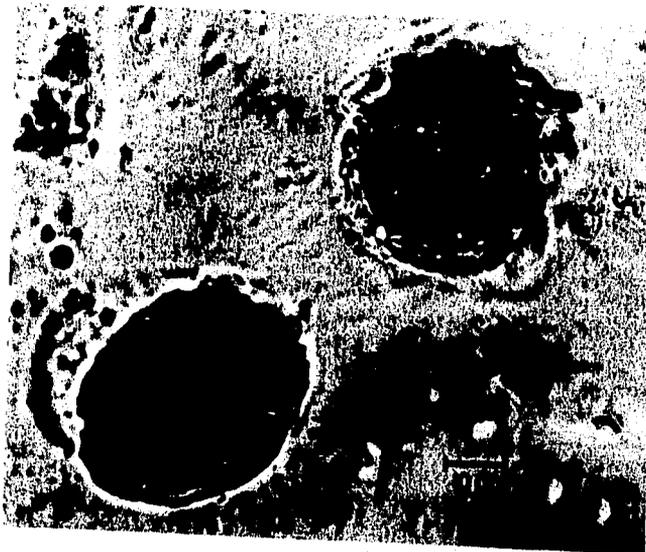


Fig. 36. Microfotografía de microcápsulas preparadas *In situ*. Ampliación de la anterior (100x)

### 3.7 PERFIL DE DISOLUCION DE LA FORMULACION DIDM

El perfil de disolución del cloruro de aluminio de la formulación DIDM, así como también, el del sistema convencional se presenta en la fig. 37, observándose que en las dos sistemas hay una liberación inmediata del activo durante los primeros 30 minutos, pero después, la formulación DIDM presenta un efecto de mantenimiento por más de seis horas, lo que no ocurre en la formulación convencional.

El tratamiento matemático que se le aplicó a los resultados experimentales obtenidos en el perfil de disolución del sistema DIDM, fué el mismo que para los sistemas *In situ* y con adición de microcápsulas, es decir, primero se graficó el logaritmo de la fracción liberada contra el logaritmo del tiempo (Peppas).

En este caso, se observa que los datos se agrupan en una sola línea recta con una pendiente igual a 0.4880. (Fig. 38)

ESTO TIENE QUE SER  
SALIR DE LA BOLSITA

**PORCENTAJE DE ACTIVO LIBERADO**

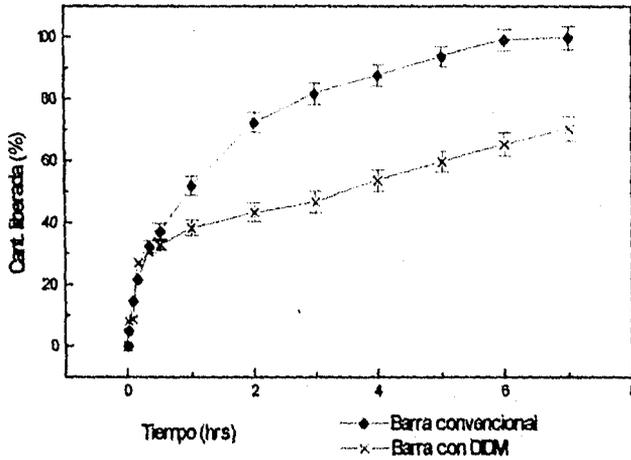


Fig. 37. Perfiles de liberación de los sistemas convencional y DIDM  
Cada punto de la gráfica representa el valor promedio de seis repeticiones experimentales.

**APLICACION DE LA ECUACION DE PEPPAS**

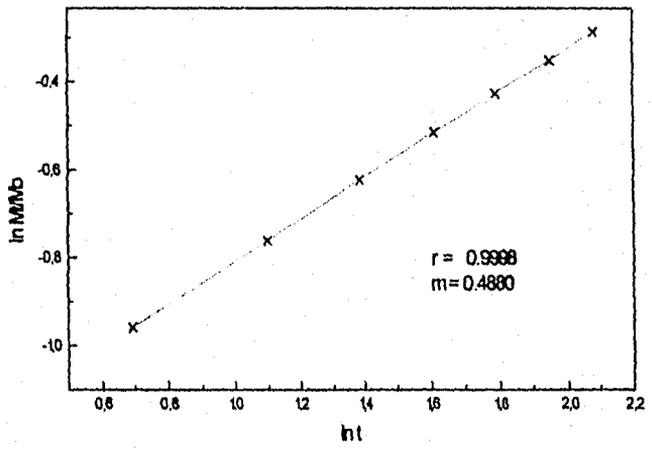


Fig. 38. Gráfica del logaritmo de la fracción liberada contra logaritmo del tiempo, para la formulación DIDM

### APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI

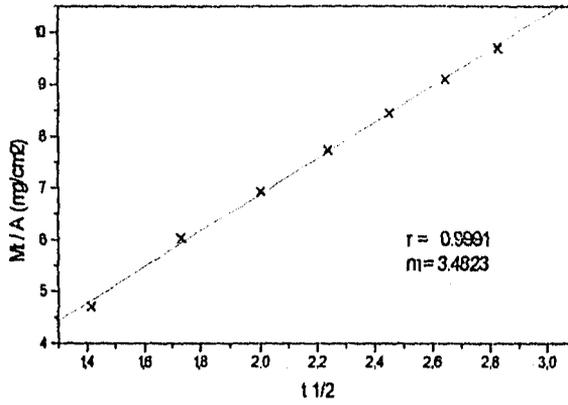


Fig.40. Gráfica de Q contra  $t^{1/2}$ , para el sistema DIDM

#### 3.7.1 PRUEBA DE ENTRAMPAMIENTO DE CLORURO DE ALUMINIO

Al evaluar la barra antitranspirante DIDM después 30 días de haber sido preparada, mediante su perfil de liberación, no se observó ninguna alteración, por lo tanto, se puede decir que el cloruro de aluminio permanece microencapsulado durante todo este tiempo y que ninguno de los componentes de la barra antitranspirante provoca alguna alteración en el sistema. Ver fig. 41.

### APLICACION DE LA ECUACION DE HIGUCHI

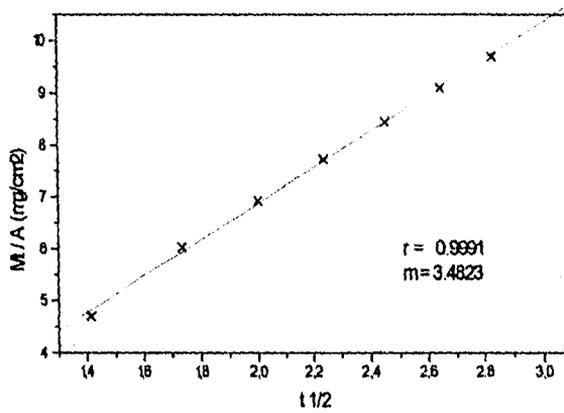


Fig 40. Gráfica de Q contra  $t^{1/2}$ , para el sistema DIDM

#### 3.7.1 PRUEBA DE ENTRAMPAMIENTO DE CLORURO DE ALUMINIO

Al evaluar la barra antitranspirante DIDM después 30 días de haber sido preparada, mediante su perfil de liberación, no se observó ninguna alteración, por lo tanto, se puede decir que el cloruro de aluminio permanece microencapsulado durante todo este tiempo y que ninguno de los componentes de la barra antitranspirante provoca alguna alteración en sistema. Ver fig. 41.

## PRUEBA DE ENTRAMPAMIENTO DE CLORURO DE ALUMINIO

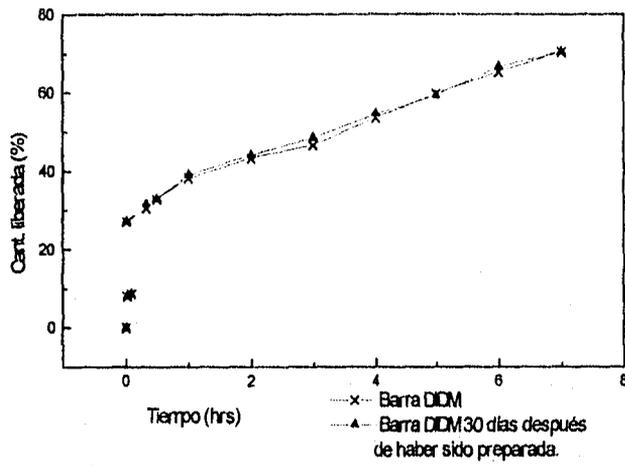


Fig. 41. Perfil de disolución del sistema DIDM, después haber sido preparado y 30 días después. Cada punto de la gráfica representa el valor promedio de seis determinaciones.

#### IV. DISCUSION

Con el proceso de coacervación simple se logró microencapsular el activo antitranspirante, debido a la formación de gotas de gelatina que coacervaron y se depositaron en la superficie del activo. El cambio en la temperatura del sistema, el empleo de el no-solvente y la adición del cloruro de aluminio al gel hidrofílico (gelatina) fueron los factores físicos que provocaron la precipitación de la proteína y por lo tanto la coacervación de ésta.

La etapa de enfriamiento y el agente entrecruzante (formaldehído) le dieron rigidez a las microcápsulas preparadas; además, éstas presentaron una forma esférica con un tamaño de partícula que fluctúa entre 340 - 350  $\mu\text{m}$  de diámetro.

La microencapsulación con gelatina, prolongó la liberación del cloruro de aluminio por más de 6 horas (fig. 27), cabe mencionar, que se presentó un *t burst* el cual se puede atribuir a la disolución casi inmediata de las partículas de cloruro de aluminio que se encontraron en la interfase polímero-medio.

Los resultados obtenidos en el perfil de disolución del cloruro de aluminio de las microcápsulas preparadas, se pudieron analizar mediante la ecuación propuesta por Peppas (50); con dicha sugerencia se encontró, que la velocidad de liberación del activo antitranspirante es dependiente de  $t^{0.5}$ , porque el valor de "n" calculado fué igual a 0.499 y siendo este valor cercano a 0.5 se tomó como tal, el resultado obtenido del exponente característico de el mecanismo de liberación difusional esta apoyado con un coeficiente de regresión mayor de 0.98. (fig.28), así mismo, el sistema cumple con las ciertas características que también justifican el uso de la ecuación, por ejemplo, el activo que se empleó es muy soluble en el medio de disolución (agua), esto se comprobó al determinar la velocidad de disolución intrínseca para el cloruro de aluminio, en donde, el valor de  $V$  fué igual a 70.515  $\text{mg}/\text{cm}^2\text{seg}$  (tabla IX), esto indica, que el activo probablemente no haya tenido ningún problema en razón a su disolución en el medio establecido (37) además de que las condiciones "sink" prevalecieron durante todo el proceso.

Matemáticamente se demuestra que el modelo cinético que lleva a cabo el sistema es de primer orden (fig.29).

Por otro lado, al comparar el perfil de liberación del cloruro de aluminio en los diferentes sistemas preparados (convencional, *In situ* y con adición de microcápsulas) se observa, que más del 80% del activo se liberó en tan solo 4 horas en el sistema convencional (fig.30), ésta liberación "rápida" del cloruro de aluminio podría explicarse, a que el antitranspirante se encuentra de una manera libre y que al entrar en contacto con el medio de disolución, el cloruro de aluminio más expuesto es disuelto rápidamente, la base se hidrata fácilmente favoreciendo así la disolución casi inmediata de una mayor cantidad de fármaco; en cambio, en los otros dos sistemas en los cuales se propuso microencapsular al activo, se logró obtener un sistema de liberación prolongada por ejemplo, la formulación *In situ* solamente liberó un 37% y la formulación con adición de microcápsulas un 42% en el mismo lapso de tiempo (fig.30). El retardo en la liberación de estas formulaciones pudiera explicarse, que al entrar en contacto cualquiera de los dos sistemas con el medio de disolución, primero la base debe de hidratarse para después propiciar la relajación de las cadenas poliméricas y posteriormente iniciarse la difusión, cabe mencionar, que en éstos dos sistemas también se presentó un tiempo de estallamiento o *t burst*.

El modelo cinético que se cumple en los tres sistemas es de primer orden, obteniéndose coeficientes de regresión mayores de 0.98. (fig. 32)

El mecanismo de liberación del cloruro de aluminio en los sistemas *In situ* y con adición de microcápsulas, se pudieron analizar mediante la ecuación de Peppas (50), en donde los valores de "n" obtenidos también fueron muy cercanos a 0.5 (0.4913 y 0.4807 respectivamente), con coeficientes de regresión mayores de 0.98, pero, para tener una mejor caracterización de la entrega del activo al medio de disolución en éstos dos sistemas, se decidió tratar los datos también, de acuerdo al Modelo propuesto por Higuchi (33) (34) para sistemas matriciales; porque en éstos dos sistemas el activo además de encontrarse dentro de una estructura polimérica, ésta a su vez, está suspendida en un seno lipofílico, caso que no está detallado y por lo tanto no pueden ser explicado ampliamente con el análisis de Peppas.

Al emplear el Modelo de Higuchi se pudieron estudiar los dos sistemas (*In situ* y con adición de microcápsulas), al igual que el convencional, encontrándose que la cantidad de activo liberado por unidad de área es dependiente de la raíz cuadrada del tiempo, esto es, porque al estar en contacto la matriz con el medio de disolución, este

último es capaz de penetrar formando una capa de hidratación y cuando una sola cara de la matriz esta expuesta al medio de disolución, el grosor de la capa de hidratación aumenta con el tiempo de manera unidireccional, sin embargo, la hidratación relativa disminuye al incrementarse la profundidad de la penetración del medio. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor comparada con la de la disolución del fármaco contenido en ésta, la liberación obedece al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi. (34) (35). Los coeficientes de regresión obtenidos con éste análisis fueron mayores de 0.98 en los tres casos. (fig. 33 y tabla XIV).

Se observa que la  $KH$  calculada para el sistema convencional es mayor que las  $KH$ 's de los sistemas con microcápsulas, (tabla XIV), la diferencia radica en que el activo va a encontrar una mayor resistencia para alcanzar el medio de disolución en éstos últimos sistemas, ya que el activo aparte de difundir a través de la base este a su vez necesita atravesar una estructura polimérica lo que no ocurre con el activo que se encuentra de una manera libre. (13).

A pesar de la semejanza en las características y comportamiento entre los sistemas de microencapsulación, el *In situ* aventaja considerablemente al sistema con microcápsulas adicionadas, porque el proceso de microencapsulación es más sencillo, abate costos y sobre todo, el tiempo de trabajo total se disminuye considerablemente.

Al igual que las microcápsulas preparadas, las *In situ* se pudieron obtener mediante un proceso de coacervación simple, éstas fueron observadas mediante Microscopía óptica, presentando un tamaño de partícula heterogéneo y una forma irregular, que probablemente se debió a la disminución en el tiempo de agitación requerido para la elaboración de la barra antitranspirante.

Por otra parte, la formulación con dosis inicial y de mantenimiento (DIDM) se justifica al observar el perfil de liberación del sistema *In situ* ya que este último no presenta un efecto inmediato significativo, el cual es adecuado en un producto antitranspirante. El sistema con dosis inicial y de mantenimiento libera el 30% del activo en tan solo 20 minutos (al igual que ocurre en el sistema convencional (fig. 37) ) y después la liberación se prolonga por más de 6 horas.

El mecanismo de liberación del sistema con dosis inicial y de mantenimiento tal como en los sistemas anteriores (*In situ* y con adición de microcápsulas) puede ser explicado satisfactoriamente con el Modelo de Higuchi por su comportamiento y las características que presenta el sistema. (figs. 38 y 40). El modelo cinético encontrado fué de primer orden apoyado con un coeficiente de regresión mayor a 0.98 (fig. 39).

Se determinó que el cloruro de aluminio en la formulación con dosis inicial y de mantenimiento después de 30 días de su elaboración bajo las condiciones establecidas de luz y temperatura permanece microencapsulado, porque al realizar el estudio de liberación no se observó ningún cambio que pudiera afirmar lo contrario. (fig. 41)

## V. CONCLUSIONES

- El método analítico utilizado para la determinación de cloruro de aluminio cumple con los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.
- Mediante el proceso de coacervación simple se logró microencapsular al cloruro de aluminio.
- Las microcápsulas con cloruro de aluminio presentan una liberación prolongada y su mecanismo puede ser explicado como una liberación Fickiana dependiente del tiempo de acuerdo a Peppas.
- La velocidad de liberación de los sistemas en barra, convencional, *in situ*, con adición de microcápsulas y con dosis inicial y de mantenimiento está controlada por la velocidad de penetración del solvente a la matriz y por la velocidad de difusión del cloruro de aluminio al medio de disolución, por lo tanto, el mecanismo de liberación puede ser explicado satisfactoriamente con el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi conforme a un sistema matricial.
- La liberación de las microcápsulas y la de los diferentes sistemas en barra obedecen un modelo cinético de primer orden.
- El sistema con dosis inicial y de mantenimiento presenta ventajas en comparación con el convencional, prolonga la liberación por más de 6 horas y garantiza un efecto con una dosis inicial.
- El método de microencapsulación *in situ* reduce considerablemente los costos y el tiempo de trabajo con respecto al sistema con microcápsulas adicionadas y es potencialmente aplicable a otros activos antitranspirantes.

## APENDICE 1

### VALIDACION DEL METODO ANALITICO

Los resultados obtenidos por dos analistas en dos días diferentes se muestran en la tabla siguiente:

DIA 1	ANALISTA					
	1			2		
	A	B	C	A	B	C
Conc. (mcg/ml)						
5	0.083	0.082	0.092	0.057	0.095	0.100
10	0.107	0.178	0.176	0.174	0.190	0.196
20	0.348	0.344	0.335	0.343	0.338	0.331
30	0.498	0.476	0.467	0.550	0.558	0.565
40	0.599	0.630	0.635	0.767	0.770	0.776
50	0.793	0.796	0.787	0.864	0.875	0.884

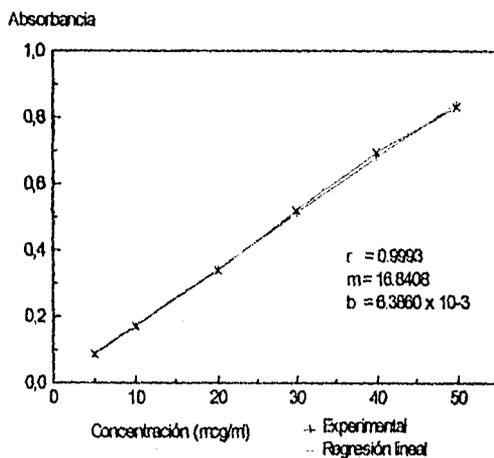
DIA 2	ANALISTA					
	1			2		
	A	B	C	A	B	C
Conc. (mcg/ml)						
5	0.072	0.094	0.076	0.102	0.099	0.096
10	0.176	0.154	0.151	0.197	0.169	0.192
20	0.333	0.347	0.354	0.324	0.335	0.356
30	0.488	0.494	0.481	0.547	0.563	0.567
40	0.585	0.587	0.645	0.784	0.779	0.792
50	0.794	0.783	0.780	0.876	0.886	0.867

La linealidad del método analítico fué determinada mediante una análisis de regresión obteniéndose una  $r = 0.9993$ ,  $r^2 = 0.9985$ , un  $C.V_{global} = 1.28\%$  y una ecuación de regresión igual a:

$$y = 16.8408 x + 6.3860 \times 10^{-3}$$

En la gráfica se muestra la curva de calibración para el complejo Al-eriocromo cianina que fué realizada con el valor promedio de las absorbancias de los dos analistas en dos días diferentes.

### CURVA DE CALIBRACION



Para comprobar la linealidad del método se realizó un análisis de varianza (ANADEVA), en donde, la  $F$  experimental fué menor a la  $F$  reportada con un 95% de confianza.

### ANALISIS DE VARIANZA

Fuente de V.	g.l	S.C	C.M
Desv. de regresión	4	$7.5938 \times 10^{-3}$	$1.89846 \times 10^{-3}$
Desv. de media	60	0.15185	$2.3073 \times 10^{-3}$
Total	70		

$F_{exp} = 0.8251$   
 $F_{(0.05)} \text{ con } 4,66 \text{ g.l} = 2.51$

También, se realizó una prueba para el intercepto, en la cual, el caro quedó incluido dentro del intervalo de confianza, calculado a un 95%.

$$\begin{aligned} \Sigma x &= 0.1555 \\ \Sigma y &= 2.6486 \end{aligned}$$

$$\frac{\Sigma x \Sigma y}{n} = 0.06842$$

$$\begin{aligned}\Sigma x^2 &= 5.5251 \times 10^{-3} \\ \Sigma y^2 &= 1.6012 \\ \Sigma xy &= 0.0940\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{(\Sigma x)^2}{n} &= 4.0042 \times 10^{-3} \\ \frac{(\Sigma y)^2}{n} &= 1.1692\end{aligned}$$

$$x = 0.0258$$

$$x^2 = 6.6736 \times 10^{-4}$$

$$Y = 0.4414$$

$A = 6.4788 \times 10^{-3}$	$Sy = 0.0864$
$B = 16.8393$	$Sx = 3.0042 \times 10^{-3}$
	$Sxy = 0.0133$
$-0.3186 < a < 0.0291$	
El intervalo de confianza calculado a un 95%, incluye al cero.	

La reproducibilidad del método se determinó mediante un ANADEV, el cual nos demuestra que no existe una diferencia entre los analistas y los días en que se prepararon las curvas de calibración, porque las  $F$ 's experimentales obtenidas, fueron menores a las  $F$ 's reportadas.

$$Y_{1..} = 102.95$$

$$Y_{2..} = 102.67$$

$$Y_{...} = 205.62$$

$$Y_{...} = 42279.5844$$

$$Y_{ij} = 10570.1702$$

$$Y_{i.} = 21139.8314$$

$$Y_{.j} = 3525.7622$$

$$Sca = 6.5300 \times 10^{-3}$$

$$Scd = 0.0848$$

$$Sce = 2.3721$$

ANALISIS DE VARIANZA

Fuente de V	g.l	S.C	C.M	F exp.
Analista	1	$6.53 \times 10^{-3}$	$6.53 \times 10^{-3}$	<u>0.1539</u>
Dia	2	0.0848	0.0424	<u>0.1430</u>
Error	8	2.372	0.2965	

$F_{0.05}$  con 1,2 g.l= 18.5 y  $F_{0.05}$  con 2,8 g.l= 4.46

Al hacer la comparación de los resultados de muestras trabajadas bajo las mismas condiciones experimentales, reflejan una buena repetibilidad, porque el coeficiente de variación (C.V) obtenido para cada nivel de concentración es menor al 3%, valor indicado para Métodos Químico-Espectrofotométricos.

50 mcg/ml	30 mcg/ml	10 mcg/ml
0.898	0.505	0.211
0.907	0.508	0.216
0.904	0.516	0.209
0.847	0.511	0.204
0.897	0.518	0.207
0.895	0.515	0.214
$\bar{x} = 0.8913$	$\bar{x} = 0.5122$	$\bar{x} = 0.2102$
$\sigma = 0.0222$	$\sigma = 5.0365 \times 10^{-3}$	$\sigma = 4.4460 \times 10^{-3}$
C.V = 2.48 %	C.V = 0.98 %	C.V% = 2.11

Mediante una Prueba de Hipótesis para la Media, se determinó la exactitud del método, obteniéndose un valor de  $f$  experimental menor que  $f$  reportada, con un  $\alpha=0.05$ ; por lo tanto, el método es considerado Exacto.

Conc. 20 mcg/ml
0.354
0.324
0.335
0.331
0.348
0.333
0.343
0.347
0.344
0.332
$\bar{x} = 0.3391$
$\sigma = 8.9493 \times 10^{-3}$
C.V= 2.63%

**PRUEBA DE HIPOTESIS PARA LA MEDIA**

Concentración: 20 mcg/ml	
$\bar{X} = 0.3391 \quad \sigma = 8.9493 \times 10^{-3} \quad C.V = 2.63\%$	
$H_0 : \mu = 0.3410$	$H_a : \mu \neq 0.3410$
$t_{exp} = 0.6369$	$t_{0.05/4,5} = 2.26$
Ho no se rechaza, por lo tanto, el método es Exacto.	

El método resultó ser específico para la determinación de Aluminio, debido a que no se observa una absorbancia atribuible a los excipientes.

## APENDICE II

### RESULTADOS OBTENIDOS EN LA LIBERACION DE MICROCAPSULAS DE CLORURO DE ALUMINIO.

t (hrs)	ln t	Mt (mg)	% Liber.	Mt / Mo	ln M/Mo	1 - R	ln (1-R)
0.016	-4.1352	4.4610	4.0545	0.0406	-3.2051	0.9594	-0.0415
0.083	-2.4889	9.2626	8.4205	0.0770	-2.5700	0.9230	-0.0812
0.160	-1.8326	16.6133	15.1030	0.1373	-1.9856	0.8627	-0.1476
0.333	-1.0996	23.5536	21.4124	0.2141	-1.5412	0.7859	-0.2409
0.500	-0.6931	29.8230	27.1118	0.2711	-1.3052	0.7289	-0.3162
1.000	0	38.4239	42.8655	0.3493	-1.0518	0.6507	-0.4297
2.000	0.6931	55.9288	51.0834	0.5084	-0.6764	0.4916	-0.7101
3.000	1.0986	68.4142	62.1947	0.6219	-0.4741	0.3781	-0.9725
4.000	1.3863	75.3016	68.4560	0.6846	-0.3790	0.3154	-1.1539
5.000	1.6094	82.9158	75.3781	0.7538	-0.2827	0.2462	-1.4016
6.000	1.7918	87.3422	79.4020	0.7940	-0.2306	0.2060	-1.5799
7.000	1.9459	93.7574	85.2342	0.8523	-0.1600	0.1477	-1.9126
8.000	2.0794	95.9934	87.2667	0.8730	-0.1362	0.1270	-2.0636

t = Tiempo (hrs)  
 Mt = Cantidad de fármaco liberado (mg)  
 % Liber. = Porcentaje de fármaco liberado  
 M/Mo = Fracción liberada de fármaco  
 M/A = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg/cm<sup>2</sup>)  
 1-R = Cantidad de fármaco remanente en la barra antitranspirante.

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA LIBERACION DEL CLORURO DE ALUMINIO EN LA BARRA ANTITRANSPIRANTE**

t (hrs)	t <sup>1/2</sup>	ln t	Mt (mg)	% Liber.	Mt / Mo	lnMt/Mo	Mt / A	1 - R	ln (1-R)
0.016	0.1265	-4.1352	16.5121	5.0036	0.0500	-2.9995	0.6471	0.9500	-0.0513
0.083	0.2881	-2.4889	48.0908	14.5730	0.1457	-1.9263	1.8846	0.8543	-0.1575
0.160	0.4000	-1.8326	71.2427	21.5887	0.2159	-1.5333	2.7919	0.7841	-0.2432
0.333	0.5771	-1.0996	106.2817	32.2066	0.3221	-1.1334	4.1650	0.6779	-0.3888
0.500	0.7071	-0.6931	122.2530	37.0464	0.3705	-0.9932	4.7909	0.6295	-0.4628
1.000	1.0000	0	171.5874	51.9962	0.5200	-0.6548	6.7243	0.4800	-0.7339
2.000	1.4142	0.6931	238.9114	72.3974	0.7240	-0.3231	9.3626	0.2761	-1.2874
3.000	1.7321	1.0986	269.3718	81.6278	0.8163	-0.2030	10.5563	0.1837	-1.6945
4.000	2.0000	1.3863	288.6147	87.4590	0.8746	-0.1347	11.3104	0.1254	-2.0762
5.000	2.2361	1.6094	309.2323	93.7068	0.9371	-0.0650	12.1184	0.0629	-2.7662
6.000	2.4495	1.7918	327.0433	99.1040	0.9910	-0.0091	12.8164	0.0090	
7.000	2.6458	1.9459	329.3406	99.8002	0.9980	-0.0020	12.9064	0.0020	
8.000	2.8284	2.0794	330.0000	100.000	1.0000	0	12.9323	0	

t = Tiempo (hrs)  
 Mt = Cantidad de fármaco liberado (mg)  
 % Liber = Porcentaje de fármaco liberado  
 Mt/Mo = Fracción liberada de fármaco  
 Mt/A = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg/cm<sup>2</sup>)  
 1-R = Cantidad de fármaco remanente en la barra antitranspirante.

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA LIBERACION DE CLORURO DE ALUMINIO EN MICROCAPSULAS  
PREPARADAS IN SITU EN LA BARRA ANTITRANSPIRANTE**

t (hrs)	t 1/2	ln t	Mt (mg)	% Liber.	Mt / Mo	ln Mt/Mo	Mt / A	1 - R	ln (1-R)
0.016	0.1265	-4.1352	14.3596	4.3514	0.0435	-3.1347	0.5627	0.9565	-0.0445
0.083	0.2881	-2.4889	28.1612	8.5337	0.0853	-2.4611	1.1036	0.9147	-0.0892
0.160	0.4000	-1.8326	35.8410	10.8609	0.1086	-2.2200	1.4046	0.8914	-0.1150
0.333	0.5771	-1.0996	36.5650	11.0803	0.1107	-2.2008	1.4329	0.8930	-0.1173
0.500	0.7071	-0.6931	44.5803	13.5092	0.1350	-2.0018	1.7470	0.8651	-0.1450
1.000	1.0000	0	62.5829	18.9645	0.1896	-1.6626	2.4525	0.8104	-0.2102
2.000	1.4142	0.6931	87.8554	26.6228	0.2662	-1.3234	3.4429	0.7338	-0.3095
3.000	1.7321	1.0986	107.1460	32.4685	0.3246	-1.1249	4.1989	0.6754	-0.3925
4.000	2.0000	1.3863	123.3459	37.3775	0.3737	-0.9841	4.8338	0.6263	-0.4679
5.000	2.2361	1.6094	137.5782	41.6903	0.4169	-0.8749	5.3915	0.5831	-0.5394
6.000	2.4495	1.7918	150.4292	45.5846	0.4558	-0.7856	5.8951	0.5442	-0.6084
7.000	2.6558	1.9459	162.2101	49.1546	0.4915	-0.7102	6.3568	0.5085	-0.6763
8.000	2.8284	2.0794	168.2935						

t = Tiempo (hrs)  
 Mt = Cantidad de fármaco liberado (mg)  
 % Liber. = Porcentaje de fármaco liberado  
 Mt/Mo = Fracción liberada de fármaco  
 Mt/A = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg/cm<sup>2</sup>)  
 1-R = Cantidad de fármaco remanente en la barra antitranspirante.

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA LIBERACION DE CLORURO DE ALUMINIO EN LAS MICROCAPSULAS ADICIONADA EN LA BARRA ANTITRANSPIRANTE**

t (hrs)	t <sup>1/2</sup>	ln t	Mt (mg)	% Liber.	Mt / Mo	ln Mt/Mo	Mt / A	1 - R	ln (1-R)
0.016	0.1265	-4.1352	15.9739	4.8405	0.0147	-4.2220	0.6259	0.9853	-0.0148
0.083	0.2881	-2.4889	25.1335	7.6162	0.0761	-2.5749	0.9850	0.9239	-0.0792
0.160	0.4000	-1.8326	30.7162	9.3448	0.0931	-2.3743	1.2037	0.9069	-0.0977
0.333	0.5771	-1.0996	43.0986	13.5325	0.1306	-2.0560	1.6889	0.8694	-0.1400
0.500	0.7071	-0.6931	52.2527	15.8341	0.1583	-1.8430	2.0477	0.8417	-0.1723
1.000	1.0000	0	72.5149	21.1974	0.2197	-1.5153	2.8417	0.7803	-0.2480
2.000	1.4142	0.6931	100.3830	30.4190	0.3042	-1.1901	3.9338	0.6958	-0.3627
3.000	1.7321	1.0986	121.5217	36.8247	0.3682	-0.9990	4.7622	0.6318	-0.4592
4.000	2.0000	1.3863	143.1872	42.1683	0.4217	-0.8635	5.6113	0.5661	-0.5690
5.000	2.2361	1.6094	154.5770	46.8415	0.4684	-0.7584	6.0576	0.5311	-0.6328
6.000	2.4449	1.7918	167.9376	50.8902	0.5089	-0.6755	6.5013	0.4911	-0.7111
7.000	2.6458	1.9459	181.1260	54.8866	0.5488	-0.5999	7.0981	0.4512	-0.7958
8.000	2.8284	2.0794	181.0020						

t = Tiempo (hrs)  
 Mt = Cantidad de fármaco liberado (mg)  
 % Liber. = Porcentaje de fármaco liberado  
 Mt/Mo = Fracción liberada de fármaco  
 Mt/A = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg/cm<sup>2</sup>)  
 1-R = Cantidad de fármaco remanente en la barra antitranspirante.

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA LIBERACION DEL CLORURO DE ALUMINIO EN EL SISTEMA DIDM.**

t (hrs)	t <sup>1/2</sup>	ln t	Mt (mg)	% Liber.	Mt / Mo	ln M/Mo	Mt / A	1 - R	ln (1-R)
0.016	0.1265	-4.1352	26.5517	8.0460	0.0805	-2.5201	1.0405	0.9195	-0.0839
0.083	0.2881	-2.4889	28.7631	8.7161	0.0872	-2.4420	1.1272	0.9128	-0.0912
0.160	0.4000	-1.8326	89.3081	27.0631	0.2706	-1.3073	3.4999	0.7294	-0.3156
0.333	0.5771	-1.0996	100.7954	30.5441	0.3054	-1.1860	3.9500	0.6946	-0.3645
0.500	0.7071	-0.6931	108.5372	32.8901	0.3289	-1.1122	4.2534	0.6711	-0.3988
1.000	1.0000	0	126.6076	38.3659	0.3837	-0.9580	4.7100	0.6163	-0.4840
2.000	1.4142	0.6931	149.7688	45.3845	0.4558	-0.7999	5.8692	0.5462	-0.6049
3.000	1.7321	1.0986	154.0677	46.6872	0.4668	-0.7617	6.0377	0.5332	-0.6289
4.000	2.0000	1.3863	177.1138	53.6708	0.5367	-0.6223	6.9941	0.4633	-0.7694
5.000	2.2361	1.6094	197.2940	59.7860	0.5978	-0.5144	7.7317	0.4022	-0.9108
6.000	2.4495	1.7918	215.5283	65.3116	0.6531	-0.4260	8.4462	0.3469	-1.0587
7.000	2.6458	1.9459	232.2217	70.3702	0.7037	-0.3514	9.1005	0.2963	-1.2164
8.000	2.8284	2.0794	247.7184	75.3070	0.7507	-0.2868	9.7077	0.2493	-1.3891

t = Tiempo (hrs)  
 Mt = Cantidad de fármaco liberado (mg)  
 % Liber. = Porcentaje de fármaco liberado  
 M/Mo = Fracción liberada de fármaco  
 Mt/A = Cantidad de fármaco liberado por unidad de área (mg/cm<sup>2</sup>)  
 1-R = Cantidad de fármaco remanente en la barra antitranspirante.

## REFERENCIAS

1. Aly, R. y Maibach, H., *Appl. Environ. Microbiol.* 33: 97 (1977)
2. Bamente, A.J., *Nature.* 167: 43-54 (1952)
3. Bird, S. y Gower, D.B., *J. Steroid Biochem.* 14: 213-219 (1981)
4. Blank, I.H., Moreland, M. y Dawes, R.K., *Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.* 7: 3- 11 (1947)
5. Brooksbank, B., *Experientia.* 26: 1012-1014 (1970)
6. Brown, R., Brooksbank, B., y Gustafsson, J., *Experientia.* 30: 864-865 (1974)
7. Bustamante, J.F. Sistema Tegumentario, Universidad Nacional Autónoma de México. México 31-35 (1984)
8. Cain, W.S. y Drexler, M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 237: 427-439 (1974)
9. Calogero, A.V. *D.I.C.* 136: 32-40 (1985)
10. Calogero, A.V., *Cosmet. & Toilet.* 105: 35-39 (1990)
11. Calogero, A.V., *Cosmet. & Toilet.* 107: 63-69 (1992)
12. Cambell, G., Burgdoff, W. y Everet, M., *J. Invest. Dermatol.* 79: 351-353 (1982)
13. Chang, R.J., *J. Pharm. Sci.* 74 717-718 (1986)
14. Chien, Y.W. y Lambert, H.J., *J. Pharm. Sci.* 63 4, 515-519 (1974)
15. De Navarre, M.G. *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*, Allured. 2 ed. Vól. 3 U.S.A. (1988)
16. Deasy, B.P. *Microencapsulation and Related Drug Processes.*, Marcel Dekker Inc. New York. Caps. 2 y 3 (1984)
17. Fabré, L.D. (1968) En: *Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano*, Ferris, Co. Vól. 20. U.S.A : 23-24 (1970)

18. Fang (1979) En: Laden, C. y Felger, B.C. (Editores). *Antiperspirants and Deodorants*, Marcel Dekker, Inc. Vól. 7. New York. Caps. 1,4,5,6,8 y 9 (1988)
19. Formulary., *Cosmet. & Toilet*. 105: 75-81 (1990)
20. Geria, N., *Cosmet. & Toilet*. 105: 41-45 (1990)
21. Goodall, M.C., *J.Clin. Pharmacol.* 10: 235-246 (1970)
22. Gordon, B.I. y Maibach, H.I., *J. Invest. Dermatol.* 53: 436-439 (1969)
23. Gower. D.B., *J. Steroid. Biochem.* 3: 45 (1972)
24. Gower, D.B., Hancock, M. y Banistor, L. *Biochemical Studies on the Boar Pheromones. Biochemical of Taste and Olfaction*, Academic Press. New York. 233-235 (1981)
25. Gower. D.B., Nixon, A., Jackman, J.H. y Mallet, A.I., *Inter, J. of Cosmet. Sci.* 8: 149-158 (1986)
26. Ham, W.A. *Tratado de Histología, Interamericana. 9ed. España* 181-188 (1980)
27. Haimovici, H., *J. Appl. Physiol.* 2: 512-521 (1950)
28. Hamilton, W.A., *J. Gen. Microbiol.* 50: 441-458 (1968)
29. Harry, R.G. *Deodorants, Modern Cosmetology. The Principles and Practice of Modern Cosmetics*, Chemical Publishing, Co. New York. Cap. 10 (1940)
30. Harris. R., Polk, B. y Willis, I., *J. Invest. Dermatol.* 58: 78 (1972)
31. Hay, J. y Hedgins, M., *J. Endocrinol.* 59: 475-486 (1973)
32. Henry. S.M., Jacobs, G. y Cotty, V.F., *J. Soc. Cosmet.Chem.* 35: 283- 295 (1984)
33. Higuchi T., *J. Pharm. Sci.* 50:10 874-875 (1961)
34. Higuchi T., *J. Pharm. Sci.* 52:12 1145-1149 (1963)
35. Higuchi W., *J. Pharm. Sci.* 51:8 802-804 (1962)
36. Kabara, J.J., *J. Am. Oil Chem. Soc.* 61: 397-403 (1984)
37. Kaplan, *Drug Metabolism.* 1:15 (1972)

38. Killian, J.A y Panzarella, F.P., Proc. Sci. Sect. Toilet. Goods Assoc. 7: 3-11 (1947)
39. Kloos, W.E. y Muschelwhite, M.S. , Appl. Microbiol. 30: 301(1975)
40. Labows, J.N., Preti, G., Hoelzle, E., Leyden, J. y Kligman, Steroids. 3: 249-258 (1979)
41. Laden, C. y Felger, B.C. (Editores). Antiperspirants and Deodorants, Marcel Dekker, Inc. Vól. 7. New York. Caps. 1,4,5,6,8 y 9 (1988)
42. Li, P.S., Kowami, R.C., Feld, M.K. y Grim, M.W., Drug Dev. and I. Pharma. 14: 353-376 (1988)
43. MacMillan, F.S., Reller, H.H. y Snyder, F.H., J. Invest. Dermatol. 43: 363-377 (1964)
44. Marples, R.R. y Williamson, Appl. Microbiol. 18: 228 (1969)
45. Martin, A. y Swarbieler, J. Physical Pharmacy. Lea & Ferbiger.Philadelphia (1985)
46. Mayors, P.A. y Carabello, F.B. Presentation to the OTC Panel for Antiperspirants of the Hill Top Research of Results Obtained. Presented at an Open Meeting ( August 14, 1975)
47. Meincke, B.E., Kranz, R.G. y Lynch, D.L., Microbs. 28: 133-147 (1980)
- 47a. Meincke, B.E., Kranz, R.G y Lynch, D.L. (1980) En: Zhou, J., Saki, A. y Leon, L.J., Cosmet. & Toilet. 105: 47-51 (1990)
48. Miles, M.J., Cosmet. & Toilet. 105: 65-67 (1990)
49. Papa, C.M. (1967) En: Calogero, A.V., Cosmet. & Toilet. 105: 35-39 (1990)
- 49a. Papa, C.M. y Kligman, A.M. (1966) En: Harry, R.G. Deodorants, Modern Cosmetology. The Principles and Practice of Modern Cosmetics, Chemical Publishing, Co. New York. Cap. 10 (1940)
50. Peppas N.A., Pharm. Acta Helv. 60:4 110-111 (1985)

51. Poucher, W.A. *Perfumes, Cosmetics & Soap, Modern Cosmetics*. 8 ed. Vól.3. New York. Cap. 2 (1984)
52. Quiroz, G.G. *Tratado de Anatomía Humana, Porrúa*. 3ed. Vól.1 México.11,12 (1959)
53. Randall, C., *J. Clin. Invest.* 25: 761 (1946)
54. Raymond, R.L., *Cosmet. & Toilet.* 104: 47-49 (1989)
55. Regös, J. y Hitz, H.R., *Zentralbl. Baktinol. Hyg. I Abt. Orig. A.* 226: 390-401 (1974)
- 55a. Regös, J. (1979) En: Zhou, J., Saki, A. y Leon, L.J., *Cosmet. & Toilet.* 105: 47-51 (1990)
56. Reller, H.H. y Luedders, W.L., *Med. Toxicol.* 4: 1-54 (1977)
- 56a. Reller, H.H. y Luedders, W.L. (1979) En: Laden, C. y Felger, B.C. (Editores). *Antiperspirants and Deodorants*, Marcel Dekker, Inc. Vól. 7. New York. Caps. 1,4,5,6,8 y 9 (1988)
57. Rennie, P.J., Gower, D.B., Holland, K.T., Mallet, A.I. y Watkins, W.J., *Inter. J. of Cosmet. Sci.* 12: 197-207 (1990)
58. Scholes, K.T., *Br. Med. J.* 2: 84 (1978)
59. Shapiro, I. y Sajjo, B., *Cosmet. & Toilet.* 107: 73-75 (1992)
60. Shehadeh, N.M. y Kligman, A.M., *J. Invest. Dermatol.* 40: 61 (1963)
61. Shelley, W.B. y Hurley, H. J., *Acta Dermato-Venereal.* 55:241-260 (1975)
- 61a. Shelley, W.B. (1978) En: Calogero, A.V., *Cosmet. & Toilet.* 105: 35-39 (1990)
62. Shull E. y Guthan, R., *J. Amer. Water Works Ass.* 59: 1456 (1967)
63. Slocomb, A.B. y Day, J.W. U.S.Patent 279,195 (1883)
64. Strauss, J.S. y Kligman, A.M., *J. Invest. Dermatol.* 27: 67 (1956)
65. Stum, W., *Cosmet. & Toilet.* 94: 35-48 (1976)
66. Sulzberger, M.B., Hermann, F., Keller, R. y Pisha, V.B., *J. Invest. Dermatol.* 14: 91-111 (1950)

67. Tortora, J.G. *Principios de Anatomía y Fisiología, Harla. 3ed. México. 113-115 (1981)*
68. Toth, I. y Faredin, I., *Acta Med. Hung. 42: 21-28 (1985)*
69. Vela, B. A. *Química y Manufactura de Productos Desodorantes y Antitranspirantes. FESC; UNAM (1992)*
70. Wada, M., *Science. 111: 376: (1950)*
71. White, J.W., *Clin. Proc. 61: 951 (1986)*
72. Zhou, J., Saki, A. y Leon, L.J., *Cosmet. & Toilet. 105: 47-51 (1990)*
73. Wyndham, G.H y Jackman P. (1982) En: Laden, C. y Felger, B.C. (Editores). *Antiperspirants and Deodorants, Marcel Dekker, Inc. Vól. 7. New York. Caps. 1,4,5,6,8 y 9 (1988)*