



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SEMISÓLIDA DE  
APLICACIÓN TÓPICA, CONTENIENDO ALCANFOR, MENTOL Y  
ACEITES ESENCIALES DE ROMERO Y EUCALIPTO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**PAMELA VIVIANA ARAIZA PATIÑO**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de Uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Benjamín Ruiz Loyola  
**VOCAL:** Profesor: Enrique Amador González  
**SECRETARIO:** Profesora: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez  
**1ER SUPLENTE:** Profesora: Verónica Zamora Salazar  
**2DO SUPLENTE:** Profesora: Viridiana Gisela Llera Rojas

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

**Trabajo realizado con el apoyo del programa UNAM-PAPIME**

**CLAVE DEL PROYECTO:** PE200814

**NOMBRE DEL PROYECTO:** Mejoramiento de la enseñanza teórica y experimental en el desarrollo, formulación, fabricación y evaluación de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.

**ASESOR DEL TEMA:**

**M. en C. Enrique Amador González**

**SUSTENTANTE (S):**

**Pamela Viviana Araiza Patiño**

# ÍNDICE

<b>1 RESÚMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 HIPÓTESIS.....</b>	<b>5</b>
<b>4 MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
4.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL.....	6
4.1.1. Epidermis.....	7
4.1.2. Anexos de la epidermis.....	10
4.1.3. Dermis.....	11
4.1.4. Tejido subcutáneo.....	12
4.1.5. Vasculatura de la piel.....	12
4.1.6. Rol fisiológico de la piel: Sensación, termorregulación y otras funciones.....	13
4.2 ACEITES ESENCIALES.....	14
4.2.1. Generalidades.....	14
4.2.2. Clasificación.....	18
4.2.3. Métodos de extracción.....	19
4.2.4. Aceite esencial de Romero.....	24
4.2.5. Aceite esencial de Eucalipto.....	27
4.3 AGENTES RUBEFACIENTES.....	29
4.3.1. Generalidades.....	29
4.3.2. Alcanfor.....	30
4.3.3. Mentol.....	32

4.4	FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS DE APLICACIÓN TÓPICA: CREMAS.....	35
4.4.1.	Generalidades.....	35
4.4.2.	Administración tópica.....	38
4.4.3.	Selección de excipientes.....	39
4.4.4.	Estabilidad.....	49
4.4.5.	Evaluaciones de calidad y desempeño.....	52
4.4.6.	Estudios de estabilidad.....	56
4.4.7.	Fabricación.....	59
4.5	DISEÑO DE EXPERIMENTOS.....	60
4.5.1.	Diseños factoriales.....	61
4.5.2.	Diseños de superficies de respuesta.....	62
<b>5</b>	<b>MATERIALES.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>DISEÑO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS.....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>86</b>
<b>10</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>88</b>
<b>11</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>107</b>

# 1 Resumen

La administración de fármacos como el tratamiento para la mayoría de enfermedades, patologías, trastornos, lesiones, y los síntomas relacionados a estos, en su mayoría, ha sido llevada a cabo por rutas convencionales (Oral, sublingual, rectal, parenteral, etc.). Durante las últimas tres décadas, han habido avances significativos en la investigación acerca de la liberación de fármacos vía dérmica y transdérmica. <sup>[1]</sup>

Los medicamentos administrados vía tópica o dérmica en la piel se categorizan en dos grupos; los que proporcionan un efecto local, los cuales ejercen su efecto en el estrato córneo, epidermis o dermis y en donde se incluyen formas farmacéuticas como cremas, geles, pomadas, pastas, suspensiones, soluciones, espumas, sprays y aerosoles; y por otro lado, los que proporcionan un efecto sistémico, que hacen referencia a los sistemas de liberación transdérmica, en donde se incluyen los parches transdérmicos auto adheribles, sistemas a base de micro agujas, sistemas regulados por electroporación, iontoforesis o ultrasonido, entre otros. <sup>[2]</sup>

Las principales ventajas de la administración vía tópica, es evitar el metabolismo del primer paso, así como evitar los riesgos e inconvenientes de la terapia intravenosa y de las variadas condiciones de absorción (Cambios de pH, presencia de enzimas, tiempo de vaciado gástrico, motilidad intestinal, ingesta simultánea de comida e inclusive la presencia de otros medicamentos). <sup>[3]</sup>

Dentro de la clasificación de las formas farmacéuticas semisólidas, se encuentran las cremas, que son emulsiones aceite en agua o agua en aceite (o/w y w/o), de consistencia líquida o semisólida, dentro de las cuales puede estar disuelto o disperso un ingrediente activo dentro de ambas fases (Acuosa / Oleosa), dependiendo de su naturaleza (Hidrofílica / Lipofílica). Además, existen formulaciones en donde la fase acuosa es un gel, conocidas como emulgeles, sin embargo, estas siguen siendo cremas.

Los aceites esenciales son productos naturales que las plantas fabrican para satisfacer sus necesidades de protección o atracción, los cuáles ejercen propiedades biológicas en los seres humanos, animales e incluso también en otras plantas. Adicionalmente, tienen otras aplicaciones como aditivos, fragancias, saborizantes, principios activos, antimicrobianos, medicina alternativa, aromaterapia, entre otras. <sup>[4]</sup>

Por otro lado, existen agentes llamados rubefacientes (Que producen rubefacción), de los cuales, la mayoría son de origen sintético y se usan en conjunto con los aceites esenciales para potenciar los efectos terapéuticos requeridos en una formulación. La rubefacción es producida por el aumento de circulación hacia el área afectada y se acompaña de una sensación de calor, frescura y bienestar. <sup>[5]</sup>

Dentro de la caracterización de una forma farmacéutica existen dos tipos de evaluaciones; de calidad y de desempeño, que se realizan en los productos farmacéuticos para asegurar la calidad lote a lote, reproducibilidad, confiabilidad y desempeño de cada uno de estos. Las evaluaciones que se realizan para asegurar la calidad de un producto farmacéutico, incluyen la identificación del producto, uniformidad de dosis, pH, límites microbianos, variación de volumen de llenado y son parte de una monografía incluida en una farmacopea. Por otro lado, las evaluaciones al desempeño de un producto farmacéutico engloban las pruebas de liberación del principio activo desde su forma farmacéutica final. <sup>[2]</sup>

El diseño experimental es una herramienta de importancia fundamental para mejorar el desempeño de un proceso de fabricación, también tiene múltiples aplicaciones en el desarrollo de nuevos procesos. <sup>[6]</sup>

El utilizar el diseño estadístico de experimentos como herramienta en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, permite planear y llevar a cabo los experimentos necesarios para determinar la relación entre los factores involucrados en forma individual y las interacciones de los mismos, sobre las propiedades de la formulación de forma eficiente y precisa. [7]

El presente trabajo describe la aplicación de un diseño de experimentos  $3^2$  para el desarrollo de un emulgel, conteniendo Alcanfor, Mentol y aceites esenciales de Romero y Eucalipto, en donde se evaluará el efecto de la concentración de la Fase Acuosa (Conteniendo Carbopol Ultrez 10 NF como agente gelificante) y porcentaje de Fase Oleosa (Porcentaje total de aceites esenciales) para obtener la formulación más estable en cuanto a características físicas, reológicas, de estabilidad y organolépticas.

## **2 Objetivos**

### **Objetivo central**

Desarrollar una fórmula con bajo contenido de excipientes grasos para su aplicación tópica, evaluando en un diseño de experimentos  $3^2$  la concentración de polímero Carbopol Ultrez 10 NF y la concentración de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto con los cuáles se obtiene una formulación estable.

### **Objetivos particulares**

-Determinar la concentración de polímero Carbopol Ultrez 10 NF y la concentración de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto con las cuáles se obtienen resultados satisfactorios en evaluaciones físicas, reológicas y de estabilidad acelerada.

-Analizar la influencia de la concentración de polímero Carbopol Ultrez 10 NF y la concentración de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto con las cuáles se obtienen resultados satisfactorios en evaluaciones físicas, reológicas y de estabilidad acelerada.

-Comparar los métodos de fabricación en frío y en caliente sobre la estabilidad, propiedades físicas y reológicas de las formulaciones.

### 3 Hipótesis

-La concentración de Carbopol Ultrez 10 NF tiene el mayor efecto sobre la viscosidad de la formulación.

-La estabilidad de la formulación depende del método de fabricación de la misma.

-Con el método de fabricación en frío se obtendrá un producto con características superiores al método en caliente.

-Las formulaciones que contienen Trietanolamina para estabilizar pH presentan mayor estabilidad a comparación de las formulaciones que contienen hidróxido de sodio (NaOH).

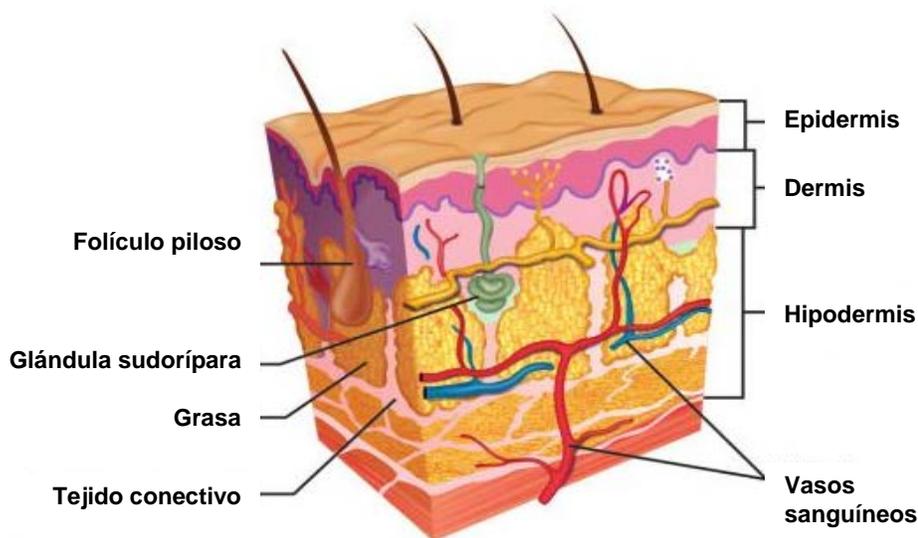
-La estabilidad de la formulación puede ser afectada por la proporción de Fase Acuosa y Fase Oleosa de la misma.

## **4 Marco teórico**

### **4.1 Anatomía y fisiología de la piel**

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y frecuentemente es al que menos importancia se le ha dado. La piel separa al organismo del medio ambiente externo y a la vez, permite su comunicación con el mismo. Este órgano es la primera barrera protectora contra agresiones mecánicas, químicas, tóxicos, calor, frío, radiaciones ultravioleta y microorganismos patógenos así como indicador de alguna falla en el organismo y es esencial para el mantenimiento del equilibrio de fluidos corporales, el mantenimiento del equilibrio térmico y la transmisión de una gran cantidad de información externa que accede al organismo por el tacto, presión, temperatura y receptores del dolor. Algunas de sus características más importantes son su gran capacidad de sanar, metabolismo funcional, gran maleabilidad y movilidad y una matriz celular compleja que hace que cada una de sus capas ordenadas en una estructura fija, puedan estudiarse de forma independiente. <sup>[8]</sup>

La piel tiene una superficie y un peso de alrededor de  $2\text{m}^2$  y 4 kg, respectivamente (depende de la altura y peso de cada persona), lo que supone aproximadamente el 6% del peso corporal total. De lo superficial a lo profundo, la piel está compuesta por la epidermis, dermis y el tejido subcutáneo (véase Fig. 1). <sup>[9]</sup>



**Fig.1.** Estructura completa de la piel desde una perspectiva profunda. Se representan las capas estructurales: dermis, epidermis y tejido subcutáneo. <sup>[8]</sup>

#### 4.1.1 Epidermis

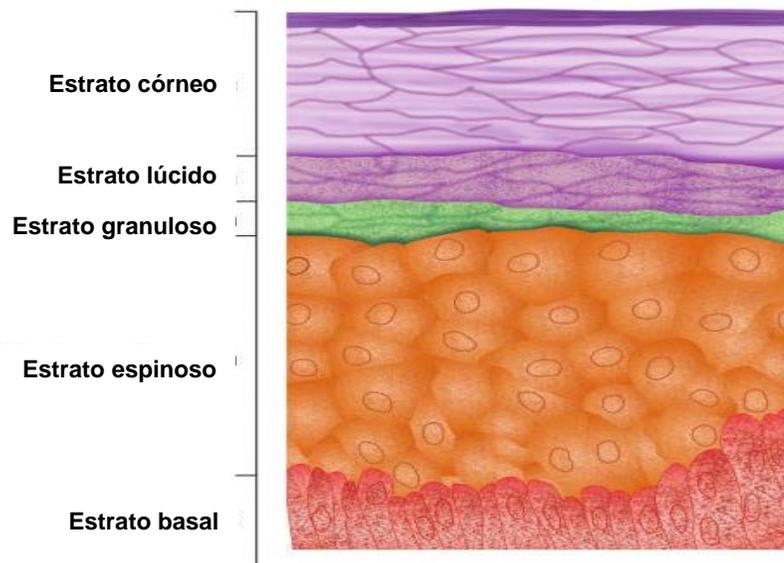
Es la capa más expuesta de la piel, la cual está compuesta de células dendríticas, células de Langerhans, melanocitos los cuales sintetizan melanina, compuesto con función protectora contra la radiación ultravioleta, células de Merkel y keratinocitos (80-85% de la composición total de las células de la epidermis), los cuales forman la queratina, la cual se encarga de ser la capa protectora. <sup>[8]</sup>

Entre la epidermis se encuentran otras capas (estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso, estrato lúcido y estrato córneo) (véase Fig. 2). El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis, tiene un carácter lipofílico, sin embargo contiene un porcentaje menor al 20% de agua con respecto a su composición total; su grosor varía dependiendo de su estado de hidratación de 10-20 micrómetros. <sup>[8]</sup>

Los lípidos intercelulares del estrato córneo existen en una fase continua que ocupa aproximadamente el 20% del estrato y se ordenan a su vez en estructuras llamadas lamelas (láminas). Estos están compuestos de colesterol (27%), ceramidas (41%), ácidos grasos libres (9%), ésteres de colesterol (10%) y colesteril sulfato (2%).

Evaluaciones sistemáticas sobre permeación de la piel han demostrado que los lípidos intercelulares del estrato córneo son esenciales para la función adecuada de la piel como barrera protectora, así como que la mayor ruta de permeación es a través de la continua lamela (lámina) de lípidos. <sup>[1]</sup>

Es el estrato córneo el cual juega un papel importante como la barrera preventiva contra patógenos, debido a que su pH es ligeramente ácido. Este consiste en una red de células llamadas corneocitos, que a su vez son la forma diferenciada de los keratinocitos. El estrato córneo conduce la sensación de la piel, y este es un resultado directo de las propiedades mecánicas como elasticidad y el rendimiento contra el estrés. <sup>[8]</sup>



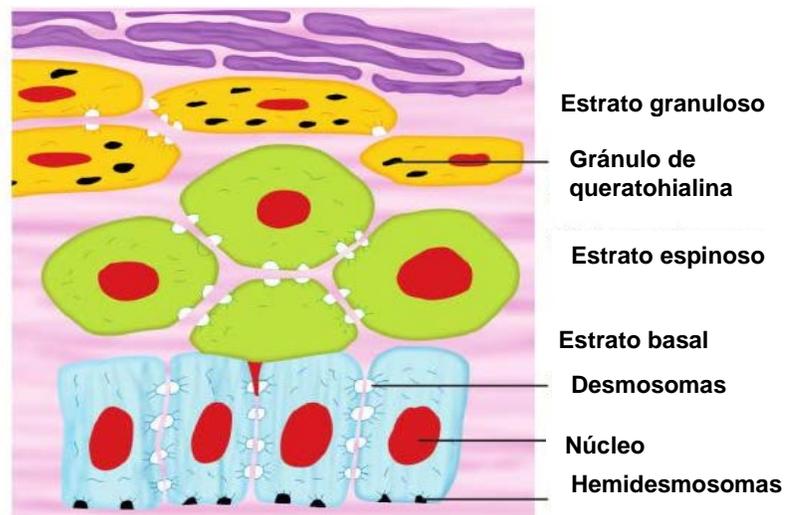
**Fig.2.** Representación de cada subcapa de la epidermis y su correlación. <sup>[8]</sup>

El estrato lúcido es una capa de la piel compuesta de células muertas y se encuentra exclusivamente presente en las áreas con piel más gruesa como las palmas de la mano o las plantas de los pies. <sup>[8]</sup>

El estrato granuloso, es una capa muy delgada en donde residen gránulos de queratohialina, la cual promueve el entrecruzamiento de la queratina que ayuda a mantener el agua y evitar la pérdida de volumen del cuerpo gracias a su naturaleza lipofílica. <sup>[8]</sup>

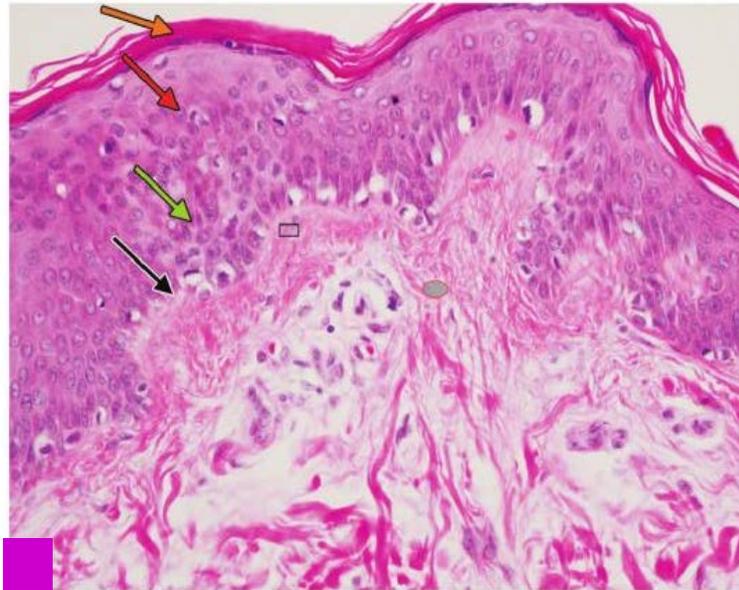
El estrato espinoso, es una capa de apariencia histológica espinosa, como su nombre lo describe, compuesta por desmosomas o puentes intercelulares que se encargan de mantener adheridas a las células vecinas. El estrato espinoso en conjunto con el estrato basal se denomina capa de Malpighian. <sup>[8]</sup>

El estrato basal es la capa más profunda de la epidermis y es la separación de esta con la dermis (véase Fig. 3). Este último nivel consiste en células cuboides que están en contacto directo con la membrana basal. La capa de Malpighian contiene melanina como pigmento con una mayor cantidad en el estrato basal. <sup>[8]</sup>



**Fig.3.** Microestructura y ambiente del estrato basal. <sup>[8]</sup>

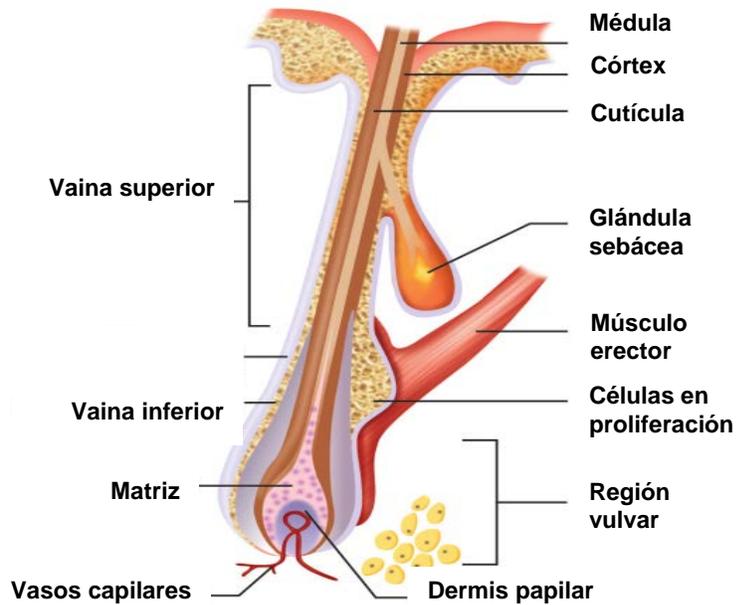
Se considera que la epidermis está formada por queratinocitos, debido a la capacidad de estas células de sintetizar queratina (véase Fig. 4). Las queratinas son una familia de proteínas estructurales insolubles en agua y con una gran resistencia frente a cambios en el pH y a elevadas temperaturas. Aunque los queratinocitos constituyen el 80% de las células epidérmicas, también se encuentran los melanocitos, que suponen alrededor del 10% de las células epidérmicas y que son las células encargadas de la síntesis de melanina, las células de Langerhans, que son células provenientes de la médula ósea, que migran a la piel y que forman parte del sistema inmunitario. Las células de Merkel, son células sensoriales, situadas en el estrato basal que contactan con terminaciones de neuronas sensoriales para transmitir la información del tacto. <sup>[9]</sup>



**Fig.4.** Representación histológica de las capas de la epidermis. Flecha negra: Estrato basal, Flecha verde: Estrato espinoso, Flecha roja: Estrato granuloso, Flecha anaranjada: Estrato Córneo. <sup>[8]</sup>

#### 4.1.2 Anexos de la epidermis

Los anexos o apéndices de la epidermis, incluyen unidades pilosebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas (véase Fig. 5). Las unidades pilosebáceas están formadas por un folículo piloso que contiene una glándula de pelo y una glándula sebácea. Sus tres componentes básicos son el folículo del cabello, glándula sebácea y el músculo erector del pelo que actúa en respuesta a estrés de tipo simpático (estado de alerta). Las glándulas sebáceas secretan lípidos que son encontrados en gran cantidad en la cara y en el cuero cabelludo, así como producen sebo, el cual libera vitamina E y otros compuestos al estrato córneo. El sebo, además, tiene propiedades fungistáticas. La unidad pilosebácea, juega un papel muy importante en la termorregulación, producción de cabello, señalización celular, sanación de heridas, protección contra rayos UV y percepción sensorial. <sup>[8]</sup>



**Fig.5.** Representación gráfica de la unidad pilosebácea y sus componentes. <sup>[8]</sup>

### 4.1.3 Dermis

Es la siguiente capa de la piel, debajo de la epidermis que provee de soporte y nutrientes a la epidermis. Su grosor varía de 0.3 mm a 3 mm. Entre la dermis están dispersos los mastocitos y macrófagos de tejido. Las células aglomeradas entre la dermis, son fibroblastos quienes dan soporte a los componentes estructurales de ésta. El compuesto clave estructural de la dermis es el colágeno, quien es responsable de la fuerza de tensión de la dermis así como de la mayor parte del peso seco libre de grasa. También se encuentran las fibras elásticas quienes se organizan en todas las direcciones para contribuir a la regresión de la piel. La arquitectura de la dermis se subdivide en la dermis papilar y en la dermis reticular profunda. <sup>[8]</sup>

La dermis papilar es la capa superficial más delgada que forma la unión de la epidermis y la dermis. Su forma consiste en proyecciones onduladas de la dermis dentro de la epidermis, como formas montañosas, llamadas papilas epiteliales, las cuales maximizan el área superficial entre capas, expiden oxígeno y transportan nutrientes. <sup>[8]</sup>

La configuración relajada de esta estructura, se compone de una variedad de polisacáridos aniónicos y glucosaminoglicanos. Esta matriz está gobernada por fibroblastos y mastocitos, lo cual tiene implicaciones en la unión del agua y las interacciones de colágeno. Su composición tipo gel facilita el transporte de los nutrientes y las hormonas a la dermis. La sustancia base también provee de amplitud a la piel y la protege de fuerzas de compresión dirigidas a la superficie del cuerpo, además, contiene terminales nerviosas no mielinizadas que proveen de las sensaciones de dolor, comezón y temperatura. [8]

La dermis reticular está situada justo en el fondo de la capa papilar de la dermis, es más gruesa y contiene más colágeno y tejido elástico arraigado, así como más organización en paralelo a la piel. Las ramificaciones gruesas de colágeno, dan a esta capa fuerza de cierre a la piel. [8]

#### **4.1.4 Tejido subcutáneo**

Localizado debajo de la dermis, consiste básicamente en adipocitos y está débilmente unido a la piel en estructuras profundas. Esta capa está repleta de vasculatura. Medicamentos que son administrados dentro de esta capa, tienen una rápida absorción debido a esto. [8]

#### **4.1.5 Vasculatura de la piel**

Son arterias cutáneas que surgen directa o indirectamente de las arterias o músculos subyacentes. Estas arterias penetran el músculo y salen hacia la superficie en una orientación perpendicular a la piel; sus ramas distales y superficiales comprenden el plexo dérmico y subdérmico, los cuales son redes interconectadas de vasos sanguíneos. [8]

#### **4.1.6 Fisiología de la piel: Sensación, termorregulación y otras funciones**

Las fibras nerviosas que acarrean señales de sensación a la piel pueden ser mielinizadas o no mielinizadas; estas últimas están expuestas en la epidermis y responden a la comezón, dolor y a los cambios de temperatura. Por el contrario, las fibras nerviosas mielinizadas están expuestas en otros órganos corporales categorizados como mecanorreceptores (Responden a la extensión, vibración, presión y toque), termorreceptores (Responden a los cambios de temperatura) y nociceptores (Responden específicamente al dolor). Se distribuyen en todo el cuerpo, pero con la edad y ciertas enfermedades, la función de estos receptores se vuelve menos sensible y puede resultar en lesiones traumáticas. La termorregulación es una función primordial de la piel y esta se da mediante mecanismos de regulación de flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos y el sudor, los cuáles son regidos por el hipotálamo quien funge como termostato. Adicional a dichas funciones primordiales, la piel también tiene importantes funciones inmunológicas y metabólicas, así como de la atracción sexual, ya que al ser el órgano del cuerpo más expuesto, es una medida de salud y juventud. <sup>[8]</sup>

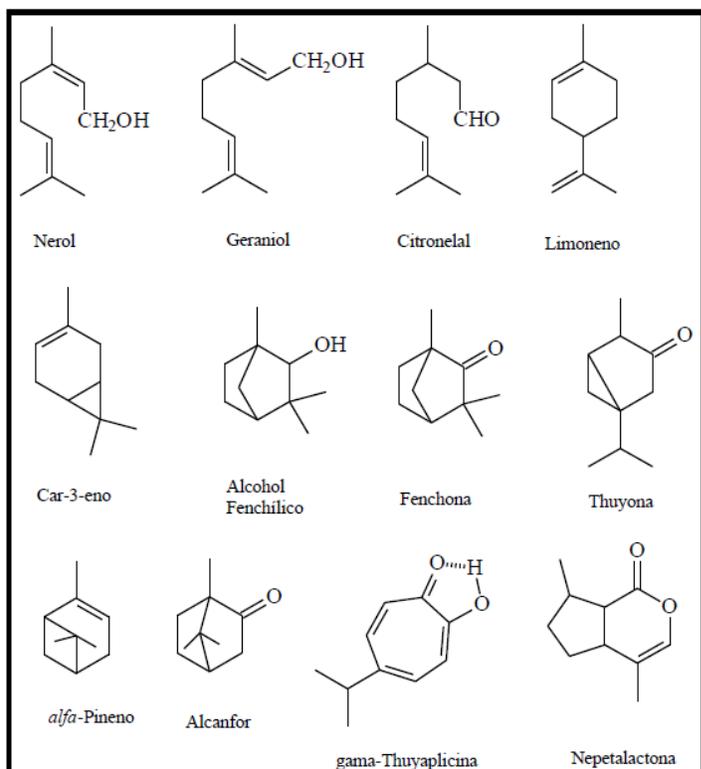
## 4.2 Aceites esenciales

### 4.2.1 Generalidades

Los aceites esenciales son las fracciones líquidas volátiles, generalmente destilables por arrastre con vapor de agua, que contienen las sustancias responsables del aroma de las plantas y que son importantes en la industria cosmética (perfumes y aromatizantes), de alimentos (condimentos y saborizantes) y farmacéutica (saborizantes, principios activos y aditivos).<sup>[10]</sup>

Los aceites esenciales generalmente son mezclas complejas de un gran número de componentes (véase Figs. 6, 7, 8, 9) que pueden ser:

- Compuestos alifáticos de bajo peso molecular (alcanos, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres y ácidos)
- Monoterpenos y Sesquiterpenos
- Fenilpropanos (Cadenas de tres carbonos unidos a un anillo aromático)<sup>[10]</sup>



**Fig.6.** Ejemplos de monoterpenos naturales.<sup>[10]</sup>

Los monoterpenos y sesquiterpenos, son el grupo más importante de moléculas volátiles que constituyen a los aceites esenciales; estos son definidos como sustancias compuestas de unidades de Isopreno (2-metilbutadieno) que contienen diez y quince átomos de carbono respectivamente; la diferencia entre estos es que los sesquiterpenos tienen menor volatilidad y altos puntos de ebullición en comparación con los monoterpenos, así como debido a sus umbrales de bajo olor, sólo contribuyen a las notas finales del aroma del aceite esencial. Por otro lado, los fenilpropanos son compuestos caracterizados por un anillo aromático unido a una cadena de tres carbonos los cuáles contribuyen a las notas principales del aroma de la mayoría de los aceites esenciales. [4]

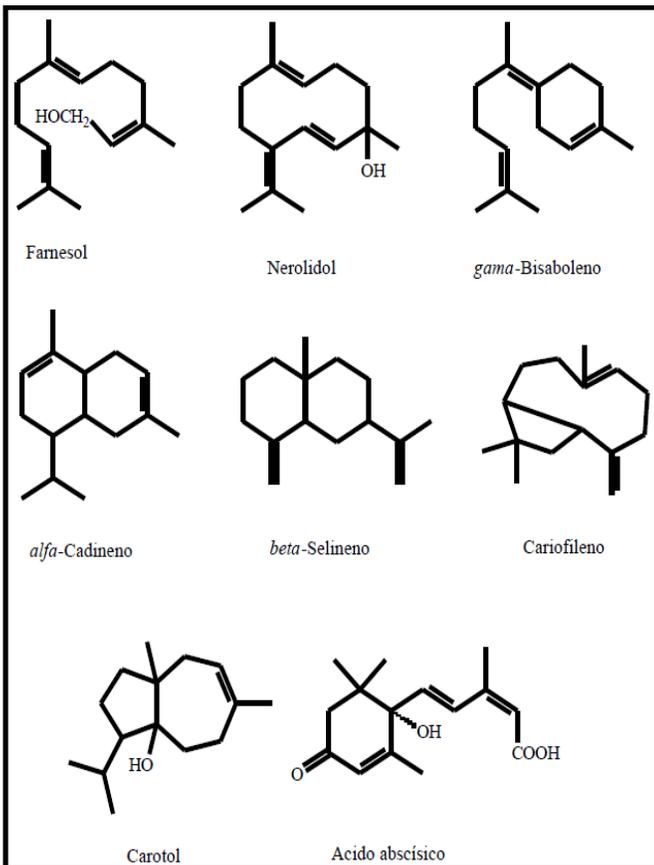


Fig.7. Ejemplos de sesquiterpenos naturales. [10]

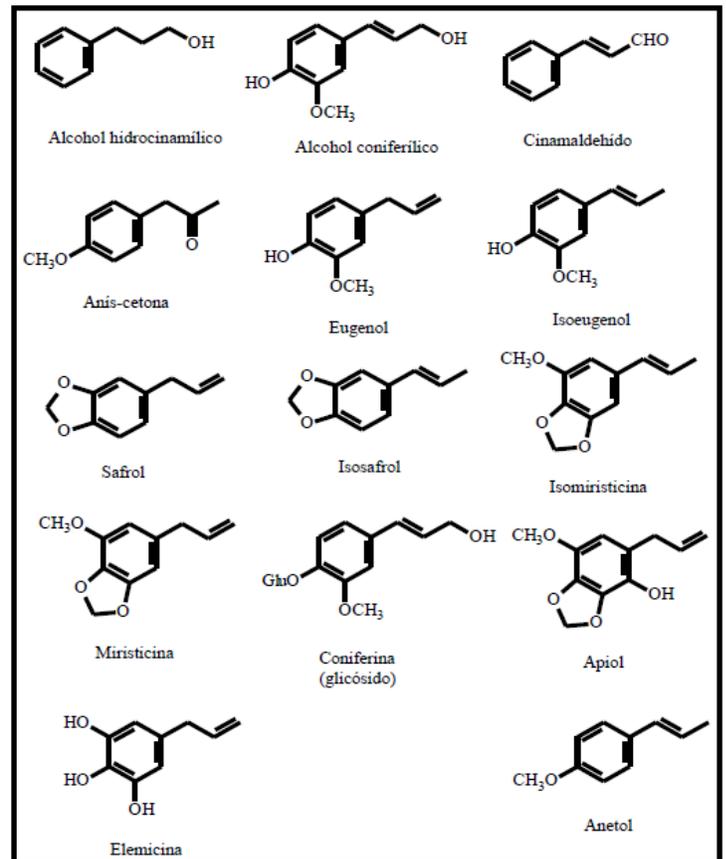


Fig.8. Ejemplos de fenilpropanos naturales. [10]

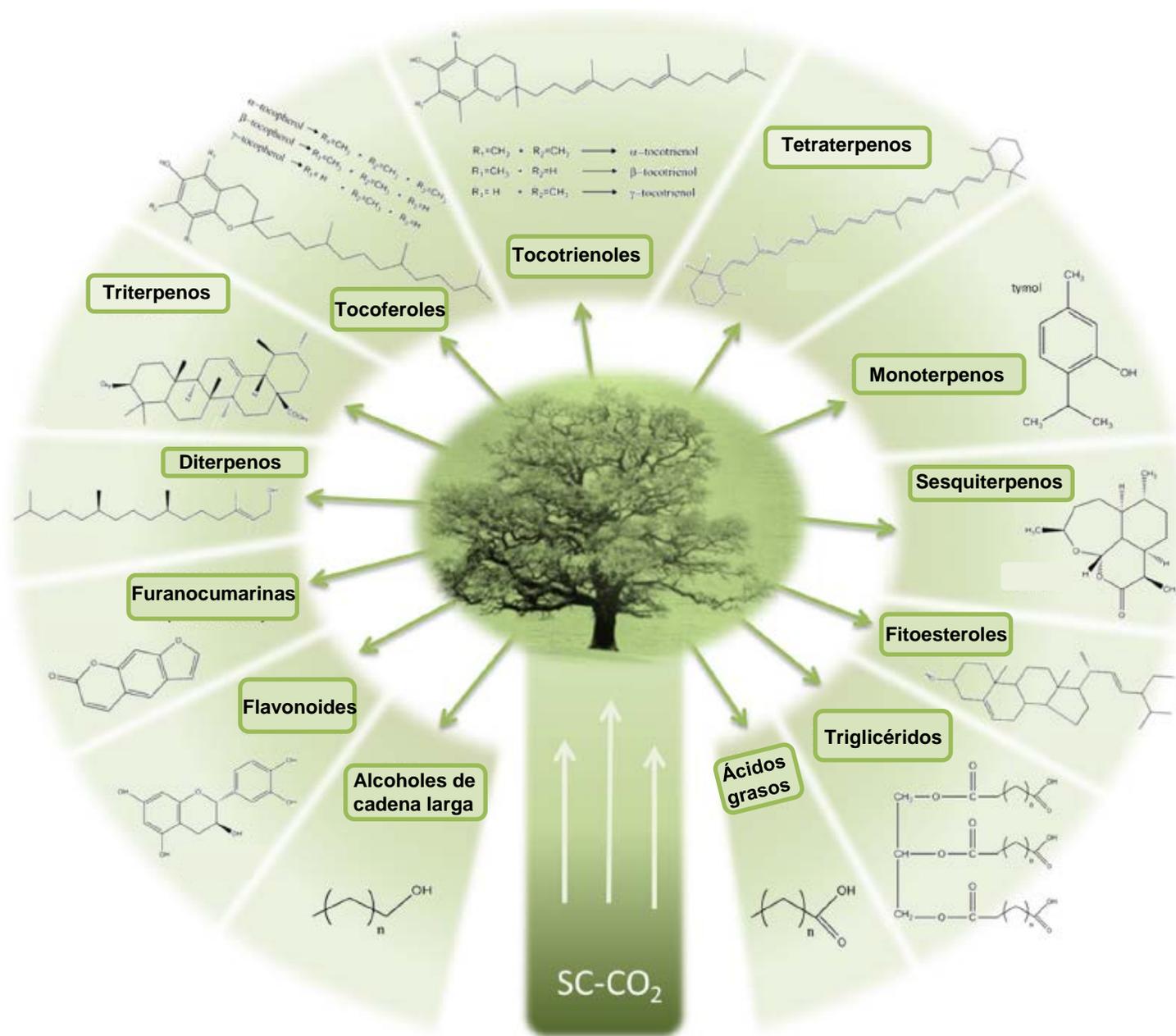
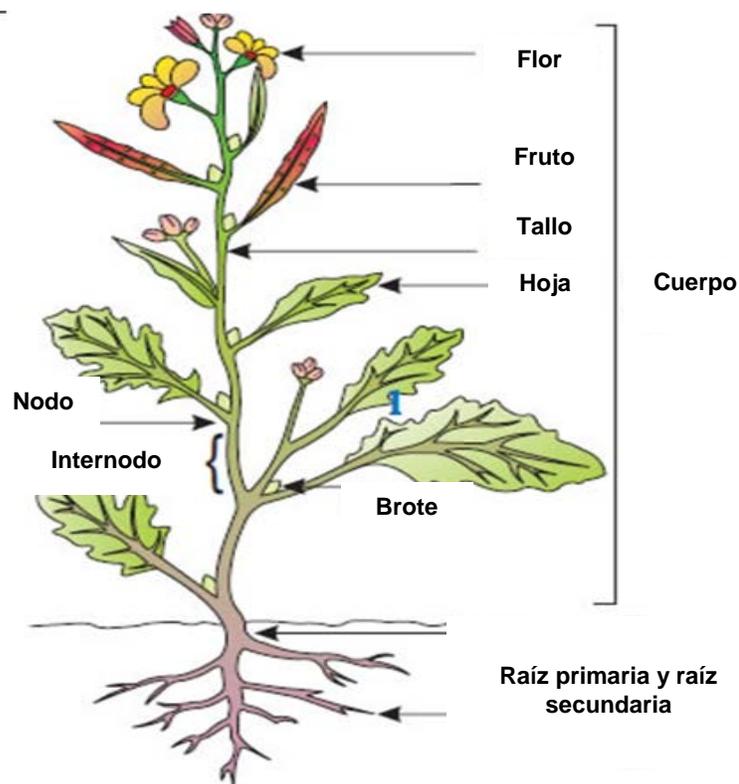


Fig.9. Principales compuestos encontrados en los aceites esenciales. <sup>[12]</sup>

Los aceites esenciales se encuentran ampliamente distribuidos en unas 60 familias de plantas que incluyen las Compuestas, Labiadas, Lauráceas, Mirtáceas, Pináceas, Rosáceas, Rutáceas, Umbelíferas, etc. <sup>[10]</sup>

Están localizados en diferentes partes de la planta, como por ejemplo en raíz, tallos, hojas, flores, semillas, e incluso en los frutos (véase Fig. 10) y además, pueden funcionar como mensajeros internos, sustancias de defensa (compuestos volátiles dirigidos a los enemigos naturales) y también como atractores de insectos polinizadores. Estos se acumulan en células, cavidades secretoras y en glándulas capilares de las plantas y son glóbulos con células impermeables (estoma) que en su interior contienen a los aceites esenciales (véase Fig. 11). <sup>[11]</sup>



**Fig.10.** Anatomía básica de la planta. <sup>[13]</sup>

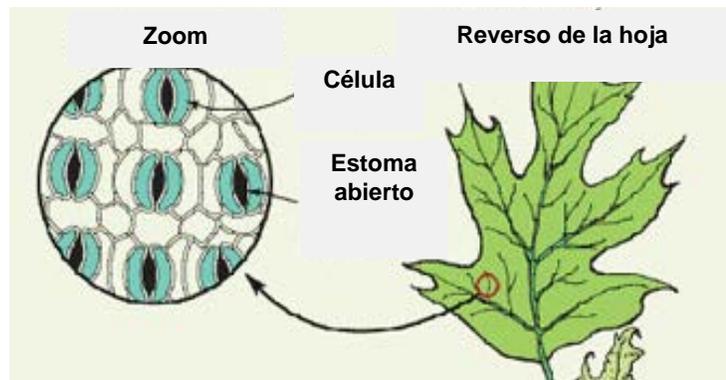
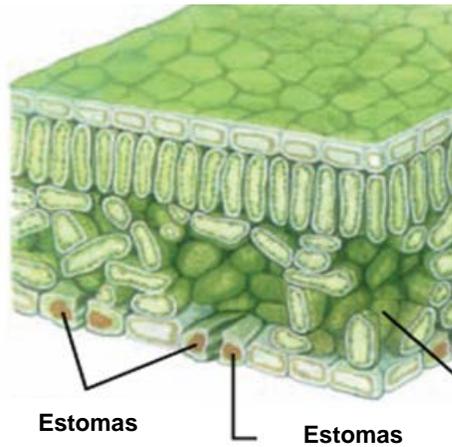


Fig.11. Representación gráfica del estoma. <sup>[14]</sup>

## 4.2.2 Clasificación

Los aceites esenciales se clasifican con base en diferentes criterios (véase Tabla 1):

<b>Consistencia</b>	<b>Esencias fluidas</b>	Líquidos volátiles a temperatura ambiente.
	<b>Bálsamos</b>	Líquidos de consistencia más espesa, poco volátiles y propensos a reacciones de polimerización.
	<b>Resinas</b>	Productos sólidos o semisólidos de naturaleza compleja.
	<b>Oleorresinas</b>	Mezclas homogéneas de resinas y aceites esenciales que contienen el aroma de las plantas en forma concentrada y son típicamente líquidos muy viscosos o sustancias semisólidas.
	<b>Resinas gomosas</b>	Mezclas de gomas con resinas.
<b>Origen</b>	<b>Natural</b>	Extraídos directamente de la naturaleza, no sufren modificaciones físicas ni químicas, bajo rendimiento, costosos.
	<b>Artificial</b>	Extraídos a partir de materias primas naturales y obtenidos a través de procesos de enriquecimiento de la misma esencia con uno o varios componentes.
	<b>Sintético</b>	Extraídos a partir de materias primas artificiales, producidos por síntesis química.
<b>Naturaleza química</b>	<b>Monoterpenoides</b>	Aceites ricos en Monoterpenos.
	<b>Sesquiterpenoides</b>	Aceites ricos en Sesquiterpenos.
	<b>Fenilpropanoides</b>	Aceites ricos en Fenilpropanos.

Tabla 1. Clasificación general de los aceites esenciales. <sup>[15]</sup>

Tanto los monoterpenos, como los sesquiterpenos y los fenilpropanos se encuentran como moléculas en forma libre. <sup>[10]</sup>

La cantidad total de aceites esenciales contenidos en una planta es relativamente baja, sin embargo, esta depende de qué tipo de aceite es, temporada y tiempo de obtención, condiciones de crecimiento, región perteneciente y genética de cada planta. <sup>[16]</sup>

### 4.2.3 Métodos de extracción

Los aceites esenciales se pueden extraer mediante varios métodos diferentes como son: prensado en frío, destilación con vapor de agua, extracción con solventes volátiles, enfleurage y con fluidos supercríticos, dentro de los más comunes. Cada método de extracción depende del tipo de material a procesar y de la localización de los componentes en la estructura vegetal de acuerdo a las especies y su clasificación botánica. <sup>[10]</sup>

En el método **de cold expression (prensado en frío)** el material vegetal es exprimido para romper las glándulas sebáceas de la planta y liberar el aceite, el cual es recolectado, filtrado y secado (véase Fig. 12). Este método es utilizado para el caso de las esencia de cítricos (naranjas, limones, mandarinas, toronjas, etc.) debido a la inestabilidad térmica de los componentes principales de sus aceites esenciales. <sup>[11]</sup>



Fig.12. Prensado en frío de cítricos. <sup>[17]</sup>

En la **destilación por arrastre con vapor de agua**, la muestra vegetal generalmente fresca y cortada en trozos pequeños, es encerrada en una cámara inerte y sometida a una corriente de vapor de agua, posteriormente, la esencia arrastrada es condensada, recolectada y separada de la fracción acuosa (véase Fig. 13). La liberación y arrastre de los aceites esenciales presentes en los estomas es resultado de la aplicación de presiones y temperaturas altas, para poder facilitar la rotura del estoma. Esta técnica es muy utilizada especialmente para esencias fluidas, especialmente las utilizadas para perfumería. Se utiliza a nivel industrial debido a su alto rendimiento, la pureza del aceite obtenido y porque no requiere tecnología sofisticada. <sup>[11]</sup>

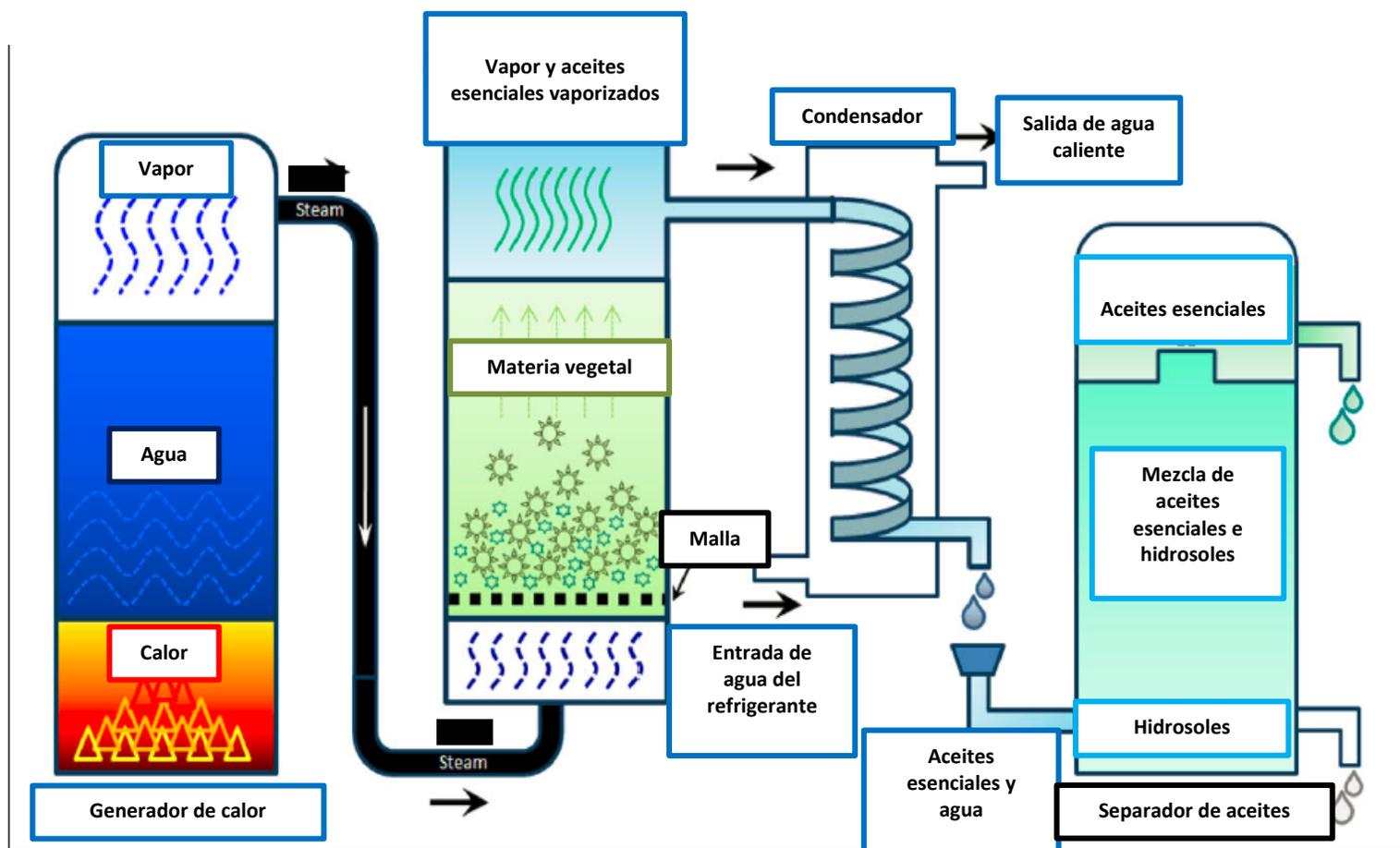


Fig.13. Destilación por arrastre de vapor. <sup>[18]</sup>

En el método de **extracción con solventes volátiles**, la muestra seca y molida se pone en contacto con solventes tales como alcohol, cloroformo, etc (véase Fig. 14). Estos solventes solubilizan la esencia pero también solubilizan y extraen otras sustancias tales como grasas y ceras, obteniéndose al final una esencia impura. Este método de extracción, se aplica comúnmente a las semillas con bajo contenido de aceite (menor al 20%). Se utiliza a escala de laboratorio pues a nivel industrial resulta costoso por el valor comercial de los solventes, porque se obtienen esencias impuras con otras sustancias, y además por el riesgo de explosión e incendio característicos de muchos solventes orgánicos volátiles. <sup>[19]</sup>

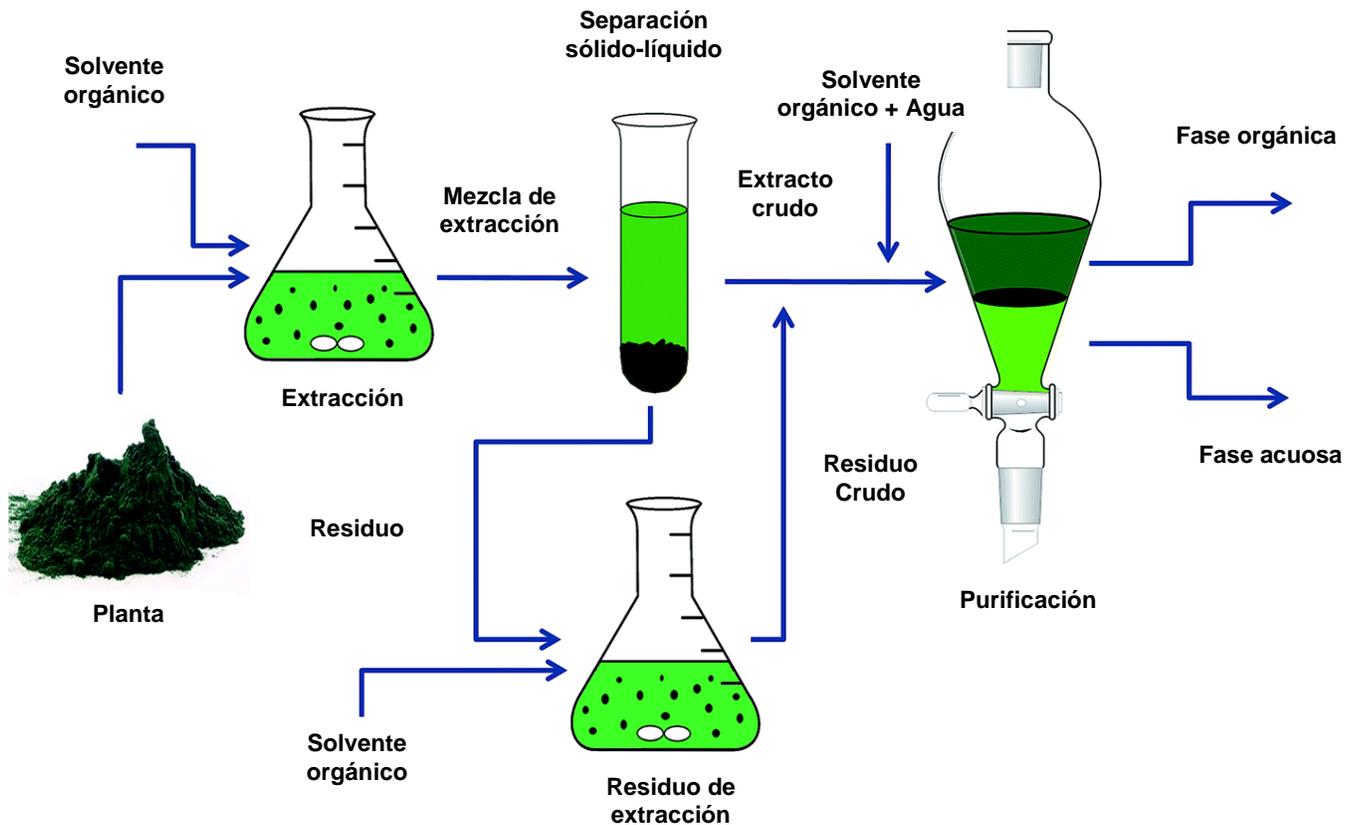


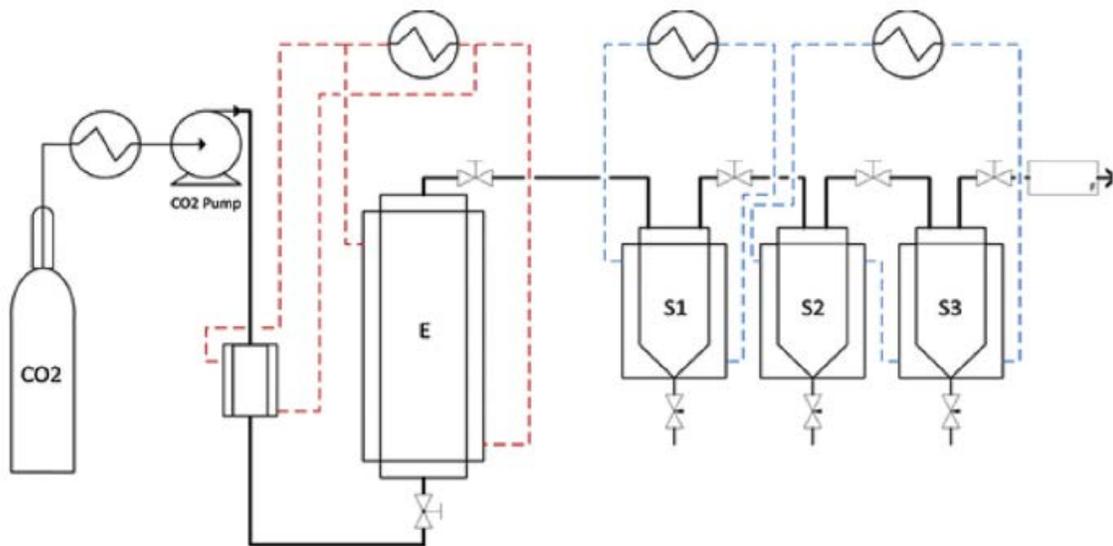
Fig.14. Extracción con solventes volátiles. <sup>[20]</sup>

En el **método de enflorado o enfleurage**, una delgada capa de grasa o aceite vegetal es expuesta en vidrio y se colocan pétalos de flores sobre esta. La esencia pasa a través de la grasa u aceite vegetal hasta sobresaturarse y posteriormente el aceite esencial es extraído usando etanol al 70%. Esta técnica es empleada para la obtención de esencias florales (rosa, jazmín, azahar, etc.), pero su bajo rendimiento y la difícil separación del aceite extractor la hacen costosa. <sup>[15]</sup>



**Fig.15.** Enfleurage. <sup>[21]</sup>

El método de **extracción con fluidos supercríticos**, es de desarrollo más reciente. El material vegetal cortado en trozos pequeños, licuado o molido, se empaca en una cámara de acero inoxidable y se hace circular a través de la muestra un líquido supercrítico; las esencias son así solubilizadas y arrastradas y el líquido supercrítico que actúa como solvente extractor y se elimina por descompresión progresiva hasta alcanzar la presión y temperatura ambiente, finalmente se obtiene una esencia pura (véase Fig. 16). Presenta varias ventajas como rendimiento alto, es ecológicamente compatible, el solvente se elimina fácilmente e inclusive se puede reciclar, y las bajas temperaturas utilizadas para la extracción no cambian químicamente los componentes de la esencia, sin embargo el equipo requerido es relativamente costoso, ya que se requieren bombas de alta presión y sistemas de extracción también resistentes a las altas presiones. <sup>[19]</sup>

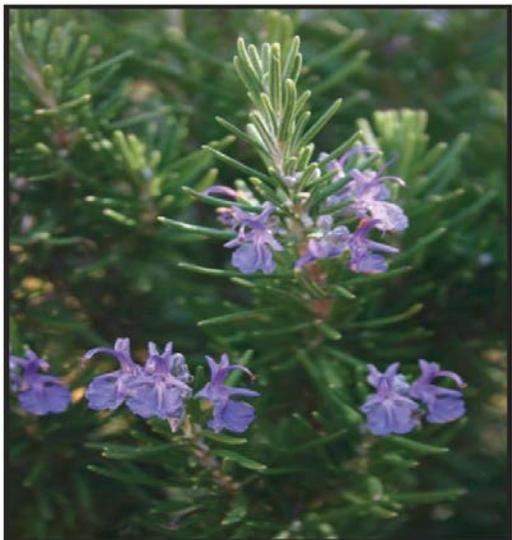


**Fig.16.** Unidad de extracción con fluidos supercríticos. (E) Extractor, (S1, S2, S3) Separadores. <sup>[22]</sup>

#### 4.2.4 Aceite esencial de Romero

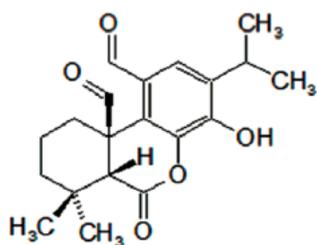
El romero (*Rosmarinus officinalis*), es una planta medicinal de la familia de las Labiadas y nativa de las rocosas y áridas áreas de las costas Mediterráneo (véase Fig. 17). El origen de su nombre deriva del latín *-ros* y *-marinus* quienes en conjunto significan “rocío del océano”. El romero ha sido utilizado desde la época de los antiguos Griegos y Romanos; los estudiantes griegos a menudo portaban guirnalda de romero en la cabeza como ayuda para memorizar en tiempo de evaluaciones, en el siglo IX, Carlo Magno ordenó que esta planta creciera en sus jardines reales, la colonia que utilizaba Napoleón Bonaparte estaba hecha de esta planta, así como también fue un punto de partida para 5 obras de Shakespeare. <sup>[23]</sup>

Toda la planta desprende un fuerte y aromático olor, algo alcanforado, además, su sabor característico también es aromático, pero áspero y algo picante. Los principales países productores son España, Marruecos y Túnez. Este subarbusto perfumado puede medir de 50 a 150 cm de altura y es perenne, frondoso y muy ramificado. Los principios activos se concentran en las hojas y, a veces en sus flores. <sup>[24]</sup>

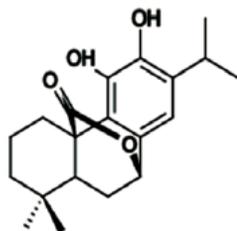


**Fig.17.** *Rosmarinus officinalis*. <sup>[23]</sup>

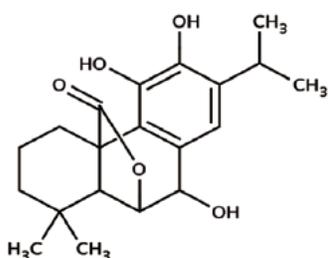
Las hojas de romero contienen entre 1.0 a 2.5% de aceite esencial que está constituido por monoterpenos como 1,8-cineol, alfa-pineno, alcanfor, alfa-terpineol, canfeno, borneol, acetato de bornilo, limoneno, linalol, mirceno, verbenona. También contiene sesquiterpenos como beta cariofileno. Sin embargo, la composición del aceite esencial de romero puede variar significativamente, en función de distintos factores como la parte de la planta recolectada, el grado de desarrollo de la planta en el momento de la recolección o la procedencia geográfica, entre otros. Las hojas de romero también contienen diterpenos (picrosalvina, carnosol, isorosmanol, rosmadial, rosmaridifenol, rosmariquinona) y triterpenos (ácidos oleanólico y ursólico, y sus 3-acetil-ésteres), asimismo, en su composición se encuentran flavonoides (cirsimarina, diosmina, hesperidina, homoplantiginina, fegopolina, nepetina y nepitrina) y polifenoles (ácido rosmarínico, ácido clorogénico, ácido cafeico y ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico) (véase Fig. 17).<sup>[24]</sup>



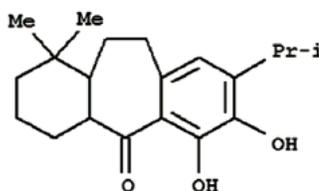
Acido carnósico



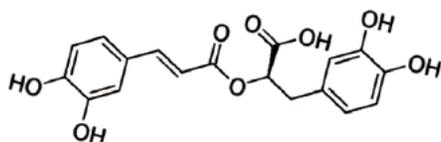
Carnosol



Epirosmanol



Rosmaridifenol



Acido rosmarínico

Fig.18. Compuestos encontrados en la planta de Romero.<sup>[25]</sup>

El romero es carminativo (facilita la expulsión de gases), digestivo, antiespasmódico y tiene propiedades coleréticas (control biliar) y hepatoprotectoras. Ejerce un efecto favorable al estimular la producción de los jugos gastrointestinales, relajar el músculo liso gastrointestinal, eliminar posibles espasmos y favorecer las secreciones. La planta ejerce también un efecto diurético, antiinflamatorio, antiulcerogénico y antioxidante; aunque en la literatura científica no se han descrito ensayos clínicos sobre estas propiedades farmacológicas, se han demostrado mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* en ratas y cobayos. Algunos ensayos farmacológicos han permitido asimismo demostrar que el aceite esencial, algunos extractos y varios de sus componentes aislados, relajan las musculaturas lisas traqueales, intestinales y vasculares de distintos animales de experimentación (véase Tabla 2). La esencia de la planta tiene propiedades antibacterianas, antisépticas, fungicidas y balsámicas; es por este efecto balsámico por lo que se suele emplear para combatir afecciones respiratorias, reumáticas y problemas respiratorios. A su vez, tiene un efecto rubefaciente y cicatrizante y se suele aplicar por vía tópica la esencia de romero en forma de aceites dérmicos, pomadas o simplemente alcohol de romero, para realizar fricciones de efecto analgésico, aliviar reumatismos musculares y articulares, para favorecer la circulación sanguínea, estrés, e incluso síntomas de depresión, gracias a su efecto tonificante del sistema nervioso que se le atribuye. Finalmente, el romero se utiliza como conservante y antioxidante natural en la industria de la alimentación, como condimento de alimentos e ingrediente en la fabricación de licores, jabones, desodorantes, cosméticos, entre otros. [24]

	<b>Propiedades adicionales</b>
<b>Romero</b>	Colerético [26] Antioxidante [27] Antimicrobiano [28] Anticancerígeno [29] Antidiabético y anti-obesidad [30] Antiestrés oxidativo [31] Ansiolítico y antidepresivo [32]

**Tabla 2.** Propiedades adicionales atribuidas a *Rosmarinus officinalis*.

#### 4.2.5 Aceite esencial de Eucalipto

El eucalipto (*Eucalyptus globulus*) es una planta medicinal, perteneciente a la familia de las Mirtáceas y es originaria de Australia y Tasmania, el origen de su nombre deriva del latín *-eu* y *-kalypto* quienes en conjunto significan “bien cubierto” (véase Fig. 19). Actualmente existen cerca de 700 especies de Eucalipto, distribuidas en regiones, especialmente de climas mediterráneos, tropicales o subtropicales. El árbol de Eucalipto tiene una altura promediando los 60 metros, corteza color marrón que desprende tiras dejando ver la corteza interior del árbol y un sistema de regeneración rápida de la especie y la reserva de nutrientes. <sup>[33]</sup>

Esta especie llegó a Europa procedente de Australia en el año 1774. En un principio, en Inglaterra, se cultivó para ser aclimatado fuera de su zona nativa, con gran éxito para tres industrias: la maderera, la papelera y la farmacéutica. <sup>[34]</sup>

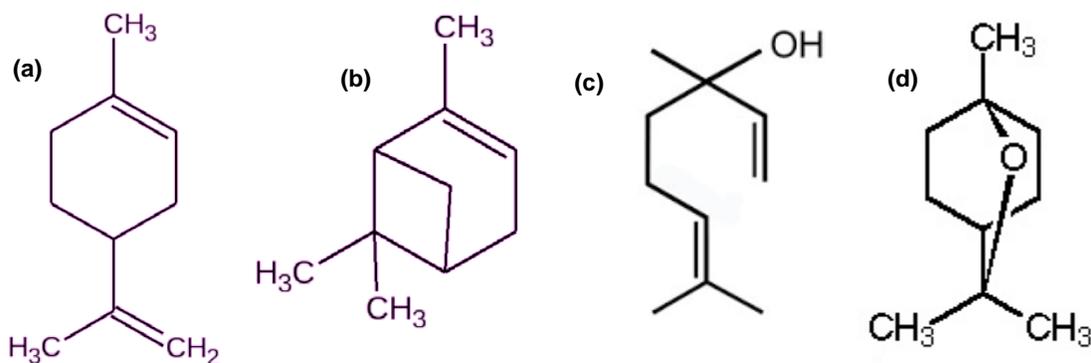


**Fig.19.***Eucalyptus globulus.* <sup>[33]</sup>

El eucalipto tiene glándulas que segregan aceites esenciales en sus hojas, los cuales producen su característico olor y poseen componentes como 1,8-Cineol o Eucaliptol (82,27%), seguido de Limoneno (3,70%),  $\alpha$ -Pinenol (3,16%), Guaiol (2,76%), Terpinen-4-ol (1,4%), Linalol (1,3%),  $\alpha$ -Terpineol (1,2%),  $\beta$ -Mirceno (1,12%),  $\alpha$ -Terpineno (1,1%), flavonoides, triterpenos, taninos, ácidos fenólicos derivados del ácido benzoico, ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico y floroglucinoles (véase Fig. 20).<sup>[35]</sup>

El contenido de aceite esencial aumenta desde las hojas más jóvenes a las más maduras, por ende, el contenido de 1,8-Cineol o Eucaliptol también aumenta de la misma manera. El eucaliptol es ampliamente utilizado para el tratamiento de la tos, el dolor muscular, neurosis, reumatismo, asma, y cálculos urinarios (véase Tabla 3).<sup>[34]</sup>

Este grupo arbóreo, es empleado también como medicina natural en los tratamientos terapéuticos contra enfermedades respiratorias, como antiséptico para tratar enfermedades de la piel o como anti-inflamatorio muscular; hechos que lo convierten en uno de los recursos forestales más solicitados para la elaboración de medicamentos y productos de aseo personal. Además, el efecto antimicrobiano del aceite esencial de eucalipto tiene una potencial aplicación en la industria alimentaria.<sup>[33]</sup>



**Fig.20.** (a) Limoneno, (b)  $\alpha$ -Pinenol, (c) 1,8-Cineol o Eucaliptol, (d) Linalol.<sup>[33]</sup>

	<b>Propiedades adicionales</b>
<b>Eucalipto</b>	Antimicrobiano <sup>[36]</sup> Antioxidante <sup>[37]</sup> Anticancerígeno <sup>[38]</sup> Insecticida <sup>[40]</sup> Antiinflamatorio <sup>[41]</sup> Antifúngico <sup>[42]</sup>

**Tabla 3.** Propiedades adicionales atribuidas a *Eucalyptus globulus*.

## 4.3 Agentes rubefacientes

### 4.3.1 Generalidades

De acuerdo al diccionario de la Real Academia Española, rubefacción se define como el color rojo o sanguíneo que se presenta en la piel y en las membranas mucosas por la acción de un medicamento o por alteraciones de la circulación de la sangre, debidas a inflamación u otras enfermedades. <sup>[42]</sup>

Los rubefacientes, al ser aplicados sobre la piel y las mucosas, producen una inflamación local pasajera que comprende el enrojecimiento de la zona de aplicación; con su uso se pretende provocar una inflamación superficial de la piel con el fin de aliviar otra inflamación más profunda. Estos son accesibles mediante prescripciones médicas o se incluyen dentro de algunas formulaciones farmacéuticas. <sup>[43]</sup>

El mecanismo exacto que produce la rubefacción es desconocido, sin embargo, dentro de las posibles causas se incluyen factores anatómicos vasculares, humorales y factores dependientes del sistema nervioso en el control del tono vascular. Estos agentes provocan un aumento local de la temperatura al activar la circulación periférica y por tanto, el metabolismo local. Entre los más utilizados se encuentran el nicotinato de metilo y tocoferilo, salicilato de metilo, mentol, alcanfor y algunos aceites esenciales (véase Fig. 20). <sup>[44]</sup>

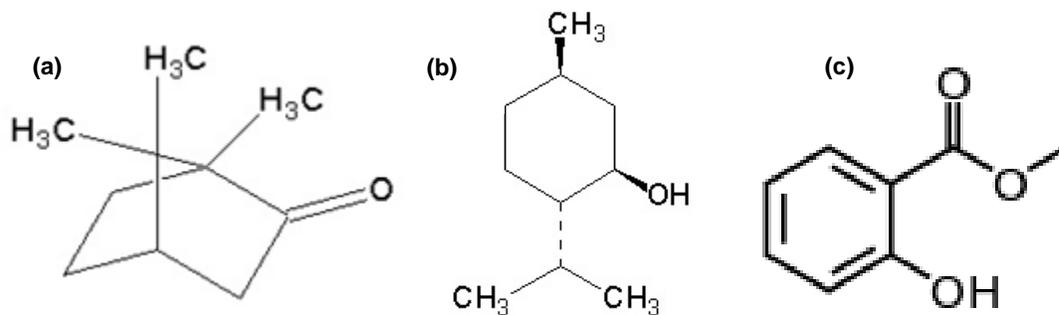


Fig.20. (a) Alcanfor, (b) Mentol y (c) Salicilato de Metilo. <sup>[43]</sup>

### 4.3.2 Alcanfor

El alcanfor (*Cinnamomun camphora*) es una planta medicinal perteneciente a la familia de las Lauráceas y es originaria de Japón y China, sin embargo, ha sido naturalizada en otras partes del mundo. El origen de su nombre deriva del griego *–Kinnamon*, que significa “*madera dulce*” y del latín *–camphor*, que significa alcanfor (véase Fig. 21). <sup>[45]</sup>

Este ha sido utilizado desde la época de la peste negra (Siglo XIV) como agente fumigante y fue considerado como ingrediente invaluable en la rama de la perfumería y como fluido embalsamador. Actualmente, también se utiliza como fragancia en la industria cosmética, como saborizante en la industria alimentaria, como agente rubefaciente en conjunto con analgésicos formulados en formas farmacéuticas tópicas, hasta como agente de limpieza de áreas debido a su actividad antimicrobiana. El árbol de alcanfor es grande y frondoso, llegando a medir hasta 40 metros de alto y 3 metros de ancho, la corteza es amarilla o café con fisuras verticales, sus hojas son cóncavas y tienen un fuerte aroma alcanforado. <sup>[46]</sup>



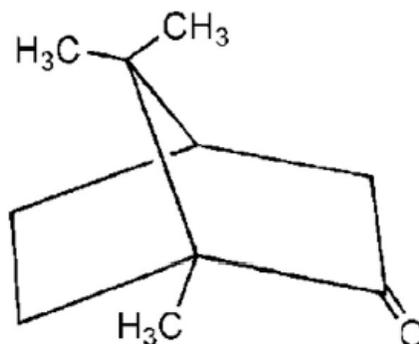
**Fig.21.** *Cinamomun camphora*.<sup>[47]</sup>

El alcanfor, un terpeno de origen natural, se aísla por destilación de arrastre de vapor de la madera de su árbol y se caracteriza por tener propiedades antimicrobianas, insecticidas, antivirales, anti-nociceptivas, anticancerígenas, entre otras (véase Tabla 4). Por otro lado, se utiliza en la piel como agente conirritante, analgésico y antiprurítico, así como funciona como potenciador de penetración de ciertos fármacos (Mejora su absorción).<sup>[48]</sup>

	<b>Propiedades adicionales</b>
<b>Alcanfor</b>	Antiviral <sup>[49]</sup>
	Bio-combustible <sup>[50]</sup>
	Anticancerígeno <sup>[51]</sup>
	Nanomaterial <sup>[52]</sup>
	Antiinflamatorio <sup>[53]</sup>
	Antitusivo <sup>[54]</sup>
	Modificador hormonal <sup>[55]</sup>

**Tabla 4.** Propiedades adicionales atribuidas a *Cinamomun camphora*.

De acuerdo con estudios de irritabilidad en piel (ratas), el Alcanfor exhibe bajas toxicidades a los keratinocitos encontrados en la epidermis y a los fibroblastos encontrados en la dermis, por lo tanto, incrementa la posibilidad de que esta molécula sea un potenciador de la penetración de fármacos más natural y seguro, así como debido a su estructura química, muestra una mayor eficiencia para la penetración transdérmica de fármacos lipófilos o hidrófilos débiles (véase Fig. 22).<sup>[48]</sup>



**Fig.22.** Estructura química del Alcanfor.<sup>[48]</sup>

### 4.3.3 Mentol

El mentol es un sólido cristalino (alcohol / monoterpeno) que funde alrededor de los 40° C y que se emplea mucho en medicina y farmacia porque es oloroso y por sus propiedades curativas; este se obtiene sintéticamente a partir de la planta de menta (*Mentha piperita*) la cual pertenece a la familia de las Labiadas y es originaria de regiones Asiáticas como la Antigua Mesopotamia y se cultiva bastante en Alemania, Francia, Inglaterra, Rusia, India y Japón. El origen de su nombre deriva del nombre de la ninfa griega –*Mintha* y del latín –*piper* que significa “pimienta” y se refiere al sabor picante particular de esta planta (véase Fig. 23).<sup>[56]</sup>

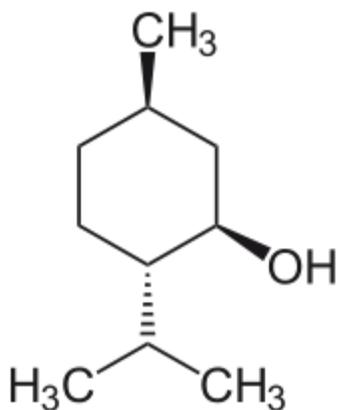
Esta planta ha tenido siempre una gran estima dentro de la tradición Europea, entre los griegos y romanos; los griegos ambientaban sus casas con aroma de menta y la utilizaban en el agua de sus baños para fortalecer el cuerpo y proporcionarle un buen olor. En la Edad Media, la menta se consideraba una planta mágica que era utilizada en las pociones para alejar a los malos espíritus, así como algunos médicos famosos de la época, recomendaban la menta como reconfortante para la cabeza y para ayudar a la memoria. <sup>[57]</sup>



**Fig.23.** *Mentha piperita.* <sup>[58, 59]</sup>

Por otro lado, la planta se emplea como agente carminativo y antiflatulento, para aliviar dolores de estómago, náuseas, fiebre y dolor de cabeza. Las hojas y flores se emplean como agentes antiespasmódicos, diaforéticos (favorece la sudoración) y estomáquicos (favorece la motilidad intestinal y el apetito), para aliviar congestión nasal, calmar palpitaciones cardiacas, diarreas y expulsar cálculos biliares. <sup>[57]</sup>

El mentol (véase Fig. 24), también es utilizado para tratar dolores musculares o afecciones como artritis, reumatismo y esguinces, ayuda al alivio y eliminación del picor y/o molestias que producen las hemorroides, mejora la circulación, alivia el dolor de garganta, potencia la memoria, concentración y buen funcionamiento del cerebro, elimina dolores de cabeza, ayuda a prevenir cálculos, diarreas, cólicos y al igual que el alcanfor, es usado como potenciador de la penetración de fármacos, entre otras propiedades (véase Tabla 5).<sup>[60]</sup>



**Fig.24.** Estructura química del Mentol.<sup>[60]</sup>

	<b>Propiedades adicionales</b>
<b>Mentol</b>	Regulador de la temperatura <sup>[61]</sup> Colerético <sup>[62]</sup> Antitusivo <sup>[63]</sup> Analgésico <sup>[64]</sup>

**Tabla 5.** Propiedades adicionales atribuidas al Mentol.

## 4.4 Formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica: Cremas

### 4.4.1 Generalidades

La clasificación de las formas farmacéuticas de aplicación tópica, no está basada en alguna definición científica, sin embargo, las propiedades fisicoquímicas como la composición y la reología del sistema, pueden ser utilizadas para poder clasificarlas. El vehículo y su composición, juegan un papel muy importante en la apariencia, sensación y aplicación de estas, así como para su nomenclatura en general. <sup>[65]</sup>

Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica que en comparación con los ungüentos, pastas, geles, entre otras, al aplicarse sobre la piel generan un efecto sensorial agradable, ligero, son lavables y evitan ser comedogénicas (que tapan los poros de la piel).

Algunas definiciones de crema son las siguientes (véase Tabla 4) (véase Fig. 25).

Referencia	Definición
[66]	Preparación líquida o semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20%.
[65]	Emulsiones opacas, viscosas, con bajo contenido de excipientes grasos que tienden a absorberse cuando se frota sobre la piel, además contienen una cantidad mayor al 20% de agua y solventes volátiles y/o menos del 50% de hidrocarburos, ceras o polietilenglicoles como vehículos para aplicación externa en la piel.
[67]	Formas farmacéuticas semisólidas que contienen una o más sustancias disueltas o dispersas en una base adecuada. Esta definición aplica tradicionalmente a semisólidos que posean una consistencia suave y fácil de aplicar sobre la piel como las emulsiones agua en aceite o aceite en agua.

**Tabla 4.** Definiciones de crema.



**Fig.25.** Cremas. <sup>[68]</sup>

Una definición más completa y detallada es la siguiente (véase Tabla 5).

Forma farmacéutica	Definición	Apariencia y sensación	Propiedades físicas
<b>Crema</b>	Emulsiones que contienen una cantidad mayor al 20% de agua y solventes volátiles y/o menos del 50% de hidrocarburos, ceras o polietilenglicoles como vehículos para aplicación externa en la piel. Existen las cremas aceite en agua, con el agua como fase continua y las cremas agua en aceite, con el aceite como fase continua.	Opacas, viscosas, bajo contenido de excipientes grasos, tienden a evaporarse o a ser absorbidas cuando se frotan sobre la piel.	Exhiben dos o más transiciones en análisis de tipo termogravimétrico, indicativo de que es un sistema bifásico, así como tiene comportamiento de fluido de tipo plástico.

**Tabla 5.** Definición de crema. <sup>[65]</sup>

De acuerdo con la definición anterior, las cremas, en comparación con los ungüentos, tienden a ser menos viscosas y a tener un mayor porcentaje de pérdida por secado, debido a que contienen una menor cantidad de hidrocarburos, ceras o polietilenglicoles como base o vehículo, además de que procuran ser formuladas con ácidos grasos de cadenas medias o cortas, esto con el fin de que se puedan aplicar con mayor facilidad y se absorban con mayor rapidez.

Por otro lado, y de acuerdo a la premisa anterior, las cremas en comparación con las lociones, tienden a ser más viscosas y a tener un menor porcentaje de pérdida por secado (véase Fig. 26, 27 y 28).

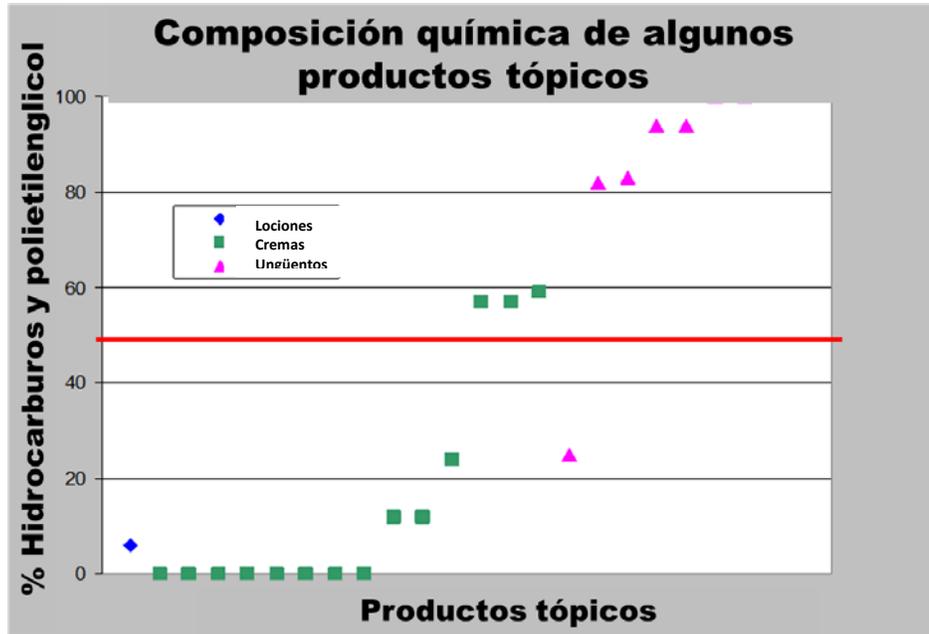


Fig.26. Porcentaje de hidrocarburos y polietilenglicoles entre cremas, lociones y ungüentos. <sup>[69]</sup>

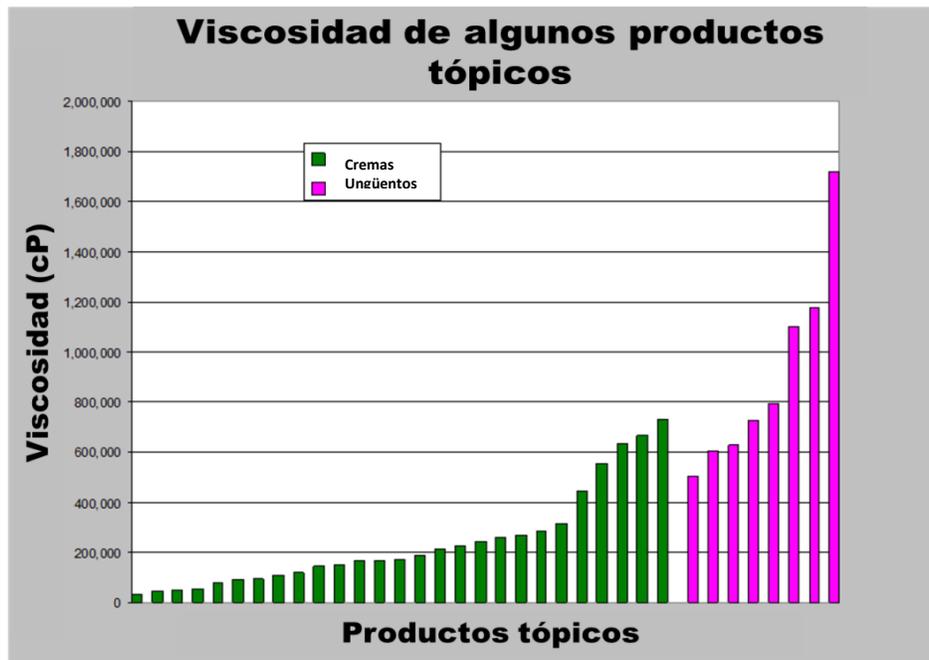
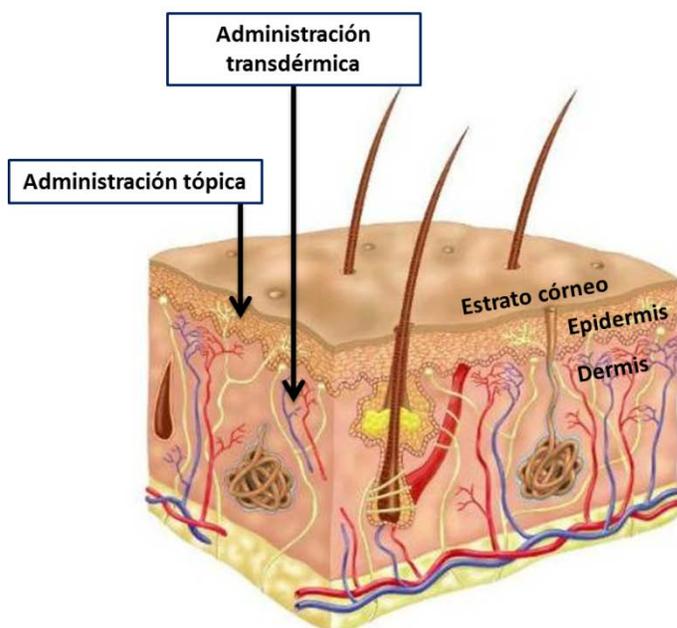


Fig.27. Comparación de viscosidad entre una crema y ungüento. <sup>[69]</sup>





**Fig.29.** Comparativo entre administración tópica y transdérmica. <sup>[71]</sup>

#### 4.4.3 Selección de excipientes

Los excipientes incluidos en una forma farmacéutica, deben garantizar las propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas requeridas para poder producir el efecto deseado. <sup>[72]</sup>

La selección del tipo y cantidad de excipiente está dictada por el objetivo del producto, estos ingredientes hacen específicas las propiedades de una formulación y por lo tanto representan un aspecto importante en el diseño de la misma y su optimización. <sup>[73]</sup>

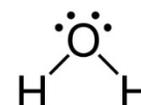
La elección de un excipiente para un desarrollo farmacéutico en particular está gobernada por varios parámetros críticos que abarcan desde su origen hasta su estado normativo, estos incluyen <sup>[73]</sup>:

- Origen, procedencia y disponibilidad.
- Categoría funcional.
- Calidad y pureza.
- Niveles de impurezas y el alcance de la caracterización.
- Consistencia lote a lote.
- Compatibilidad con el ingrediente activo y el material de empaque.
- Historial de uso humano.
- Seguridad y toxicología.
- Actividad biológica, si es que existe.

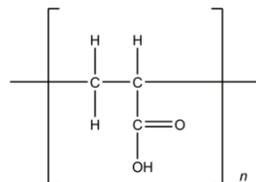
Los excipientes seleccionados en el desarrollo de una forma farmacéutica semisólida de aplicación tópica, conteniendo Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto, son los siguientes <sup>[82]</sup>:

### **Fase Acuosa**

-Agua destilada (H<sub>2</sub>O)

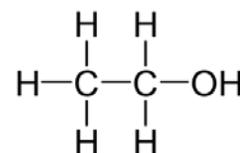


Para la fabricación de los emulgeles se utilizó agua destilada, la cual es un líquido incoloro, inoloro e insípido producido a partir de la purificación de agua potable directamente del suministro público por medio del método de destilación en el cual se utiliza un diseño típico formado por un evaporador, separador de vapor y un compresor en donde el agua potable se calienta hasta evaporarse, posteriormente el vapor se separa y se condensa para obtener un grado de purificación más alto.



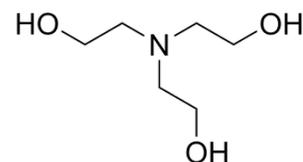
-Carbopol Ultrez 10 NF / Carbómero (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

Pertenece al grupo de los carbómeros, los cuales son polímeros sintéticos de ácido acrílico entrecruzados con alilsacarosa o alil éteres de pentaeritritol que poseen alto peso molecular conteniendo entre el 56-68% de grupos carboxilo. Se utiliza como bioadhesivo, emulsificante, modificador de liberación, agente suspensor, modificador de viscosidad y aglutinante. Es un sólido blanco esponjoso, higroscópico con un olor característico.



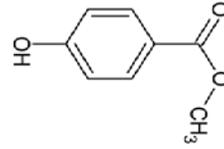
-Etanol / EtOH (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O)

Es un líquido traslúcido, incoloro, volátil con un ligero sabor amargo y un olor característico. Se utiliza como agente antimicrobiano, desinfectante y solvente en la industria farmacéutica y cosmética así como también se consume en bebidas alcohólicas. El EtOH es un agente depresor del sistema nervioso central y se fabrica por medio de una fermentación enzimática controlada de almidón, azúcar u otros carbohidratos.



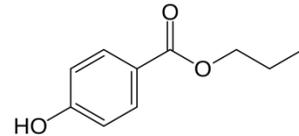
-Trietanolamina / TEA (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>)

Es un líquido traslúcido, incoloro y viscoso que tiene un ligero olor a amoníaco. Es mayormente usado en la industria farmacéutica principalmente en la formación de emulsiones. Cuando la TEA se mezcla en proporciones equimolares con ácidos grasos esta forma un detergente de tipo aniónico el cual se utiliza como agente emulsificante para la fabricación de emulsiones aceite en agua con un pH aproximado de 8.



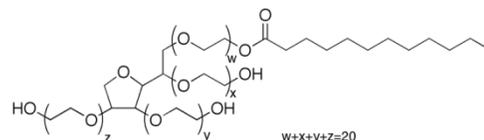
-Metilparabeno / Metil p-hidroxibenzoato (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

Es un polvo cristalino de color blanco, inoloro, característico por un ligero sabor amargo. Se utiliza mayormente como preservativo antimicrobiano en la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica. Su actividad antimicrobiana es dependiente de pH y se exhibe en un rango entre 4-8. Se clasifica dentro de los agentes antimicrobianos de alto espectro. El uso de la sal de metilparabeno (metilparabeno sódico) es comúnmente utilizado en la fabricación de formas farmacéuticas.



-Propilparabeno / Propil p-hidroxibenzoato (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>)

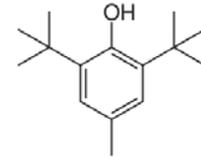
Es un polvo cristalino color blanco, inoloro y con un sabor particular. Se utiliza mayormente como preservativo antimicrobiano en la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica. Su actividad antimicrobiana es dependiente de pH y se exhibe en un rango de pH entre 4-8. Se clasifica dentro de los agentes antimicrobianos de alto espectro. El uso de la sal de propilparabeno (propilparabeno sódico) es comúnmente utilizado en la fabricación de formas farmacéuticas.



-Tween 20 / Polisorbato 20 / Monolaurato de polioxietilensorbitano (C<sub>58</sub>H<sub>114</sub>O<sub>26</sub>)

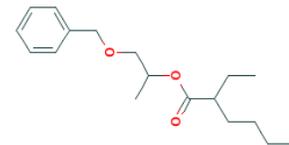
Es un líquido viscoso color amarillo translúcido. Se obtiene por la etoxilación de una molécula de sorbitán antes de la adición de una molécula de ácido láurico, lo cual resulta en 20 unidades repetidas de polietilenglicol. Surfactante no-iónico que se utiliza mayormente como estabilizante de suspensiones y emulsiones, así como agente humectante y solubilizante en la industria alimentaria y farmacéutica.

## Fase Oleosa



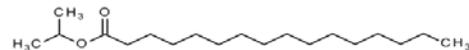
### -Butilhidroxitolueno / BHT (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O)

Se utiliza mayormente como antioxidante y es un sólido cristalino blanco o amarillo pálido con un olor característico que inhibe o atrasa la oxidación o rancidez de las grasas o aceites así como para prevenir la pérdida de actividad de alguna vitamina. Además tiene una actividad antiviral contra el virus del *herpes simplex labialis* y se utilizar para mejorar la estabilidad de los colores en las formulaciones.



### -Palmitato de Octilo / Etilhexil palmitato (C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>)

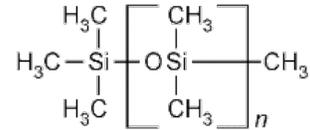
Líquido viscoso de tipo oleoso y translúcido. Es un agente de tipo emoliente con propiedades de aplicación no oleosas, livianas y de elegante sensación de la piel. Es un éster de éter metil-ramificado lineal que puede funcionar como agente de extensión, disolvente, agente de acoplamiento, y modificador de viscosidad.



### -Palmitato de Isopropilo (C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>)

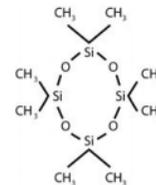
Éster graso formado por la reacción del ácido palmítico con el alcohol isopropílico en medio catalítico ácido. También se obtiene industrialmente a través de la esterificación enzimática a baja temperatura. Líquido oleoso, límpido, incoloro, ligeramente amarillento. Es un excelente vehículo resistente a la oxidación e hidrólisis el cual no se enrancia. Además se utiliza como emoliente en preparaciones farmacéuticas y cosméticas por su gran poder emoliente, así como solvente de principios activos liposolubles.

-Dimeticona / Polidimetilsiloxano ( $C_2H_6OSi$ )<sub>n</sub>



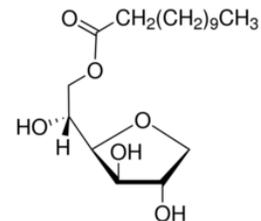
Es el polímero lineal derivado del dimetilsiloxano más usado debido a sus propiedades reológicas inusuales. Es un líquido transparente, ligeramente viscoso, generalmente inerte y no inflamable comúnmente utilizado en la industria química, farmacéutica y cosmética como agente lubricante, como aditivo para recubrimientos resistentes al calor así como para la fabricación de resinas.

-Ciclopentameticona / Decametilciclopentasiloxano ( $C_{10}H_{30}O_5Si_5$ )



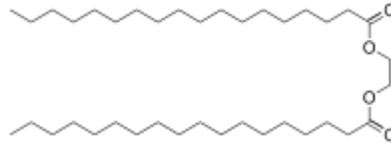
Polímero sintético cuya estructura básica está formada por cadenas que contienen alternativamente átomos de oxígeno y de silicio con sustituyentes orgánicos variables. Líquido claro y cristalino, ligeramente viscoso. Es muy utilizado en la industria farmacéutica y cosmética como agente emoliente, humectante y solvente.

-Span 20 / Monolaurato de sorbitano ( $C_{18}H_{34}O_6$ )

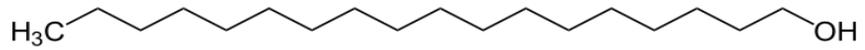


Los monoésteres o diésteres de sorbitán son series de mezclas parciales de ésteres de sorbitol y sus mono o di anhídridos de ácidos grasos, los cuáles son utilizados en la industria cosmética, alimentaria y farmacéutica como surfactantes no-iónicos. Se utilizan en su mayoría en la industria farmacéutica como agentes emulsificantes en la preparación de cremas, emulsiones y ungüentos de aplicación tópica. Son líquidos translúcidos color amarillo, líquidos cremosos o incluso sólidos con un olor y sabor distintivos, en este caso el Span 20 (monolaurato de sorbitán) es un líquido viscoso y translúcido de color amarillo.

- PEG-150-Diestearato (C<sub>38</sub>H<sub>74</sub>O<sub>4</sub>)



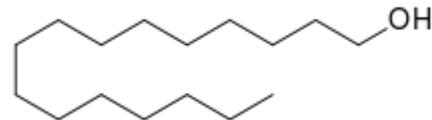
Sólido en escamas de color blanco a ligeramente amarillo con un olor tenue. Es un diéster de polietilenglicol del ácido esteárico. Se utiliza en la industria farmacéutica y cosmética para incrementar la viscosidad de formulaciones que contengan tensoactivos, especialmente en combinación con alcoholes grasos sulfatados y etoxilados, así como solubilizante, emulsificante y estabilizador de espumas.



- Alcohol estearílico / 1-Octadecanol (C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>O)

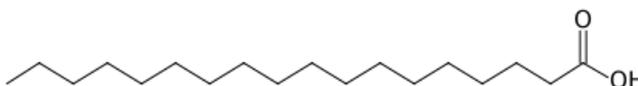
Se prepara a partir del ácido esteárico o algunas grasas por medio de hidrogenación catalítica. Sólido en escamas o gránulos de color blanco con un sabor suave. Es un diéster de polietilenglicol del ácido esteárico. Se utiliza en la industria farmacéutica como emulsificante, lubricante y antiespumante.

- Alcohol cetílico / 1-Hexadecanol (C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O)



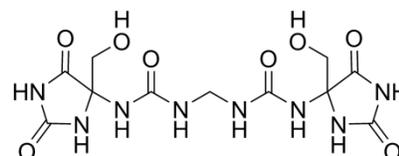
El alcohol cetílico fue descubierto en 1817 por el químico francés Michel Chevreul al calentar “espermaceti”, una sustancia cerosa obtenida a partir del esperma de ballena con hidróxido de potasio; es un alcohol graso que a temperatura ambiente toma la forma sólida de cera blanca inolora o en copos. El alcohol cetílico se utiliza en la industria cosmética como agente opacificante, emoliente y emulsificante en la fabricación de cremas para la piel y lociones, así como también se emplea como lubricante para tornillos y tuercas.

-Ácido esteárico / (C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>)



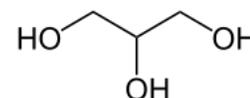
El ácido esteárico es un ácido graso saturado de 18 átomos de carbono presente en aceites y grasas animales y vegetales. A temperatura ambiente es un sólido opaco blanquecino parecido a la cera el cual es inodoro e inerte. Es muy utilizado en la industria cosmética y farmacéutica como agente emulsificante, emoliente así como para ajustar el pH. Se obtiene tratando la grasa animal con agua a una alta presión y temperatura, y mediante la hidrogenación de los aceites vegetales. Algunas de sus sales, principalmente de sodio y potasio, tienen propiedades tensoactivas.

-Germall 115 / Imidazolidinyl urea (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>)



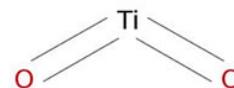
Sólido cristalino de color blanco con efectividad dependiente de pH en un rango entre 3-9. Es frecuentemente utilizado en la industria cosmética en combinación con parabenos, ya que proporciona un sistema conservador, versátil y completo que es activo contra bacterias, levaduras y mohos en casi todos los tipos de fórmulas para el cuidado personal.

-Glicerina / Propan 1, 2, 3-triol (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>)

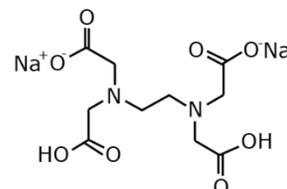


Es un alcohol con tres grupos hidroxilos (-OH). Se presenta en forma de líquido a una temperatura ambiental de 25 ° C y es higroscópico e incoloro. Posee un coeficiente de viscosidad alto y tiene un sabor dulce. Es un excipiente muy utilizado en la industria química, farmacéutica, cosmética y alimentaria como agente detergente, suavizante, antiséptico, inhibidor de cambios enzimáticos, lubricante humectante y como ingrediente en la fabricación de resinas.

### -Dióxido de Titanio (TiO<sub>2</sub>)



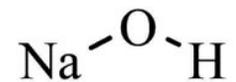
El dióxido de titanio es una sustancia de origen natural que resulta de la oxidación del elemento titanio. Debido a sus múltiples usos, el dióxido de titanio es uno de los químicos más producidos para propósitos industriales y otros más, además representa 70% del volumen total de producción de pigmentos en el mundo. En apariencia, es un polvo blanco cristalino, inodoro, muy cohesivo y adhesivo que contiene grumos aglomerados. Tiene una amplia gama de aplicaciones en la industria química en general, principalmente en la producción de pinturas y plásticos, así como en papel, tintas de impresión, cosméticos, productos textiles, farmacéuticos y alimentarios. El dióxido de titanio proporciona a los productos finales una brillante blancura, opacidad y protección, absorbe la radiación protege a productos que la luz pueda degradar como algunos medicamentos.



### -EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético) Disódico (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>)

Es un polvo cristalino, blanco, soluble en agua. El EDTA y sus sales se utilizan principalmente como agentes quelantes de iones divalentes o trivalentes (cobre, hierro, manganeso) en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria. También se utilizan como antioxidantes o catalizadores de reacciones de oxidación.

-Hidróxido de sodio (NaOH)



El hidróxido de sodio es un sólido blanco e industrialmente se utiliza como disolución para su facilidad de manejo. Es soluble en agua y muy higroscópico y desprende calor al disolverse, generando una reacción exotérmica. Absorbe humedad y dióxido de carbono del aire, así como es un agente corrosivo de metales y tejidos. Es usado en síntesis, en el tratamiento de celulosa para hacer rayón y celofán, en la elaboración de plásticos, jabones y otros productos de limpieza. Se obtiene, principalmente por electrólisis de cloruro de sodio, por reacción de hidróxido de calcio con carbonato de sodio y al tratar sodio metálico con vapor de agua a bajas temperaturas.

#### 4.4.4 Estabilidad <sup>[74]</sup>

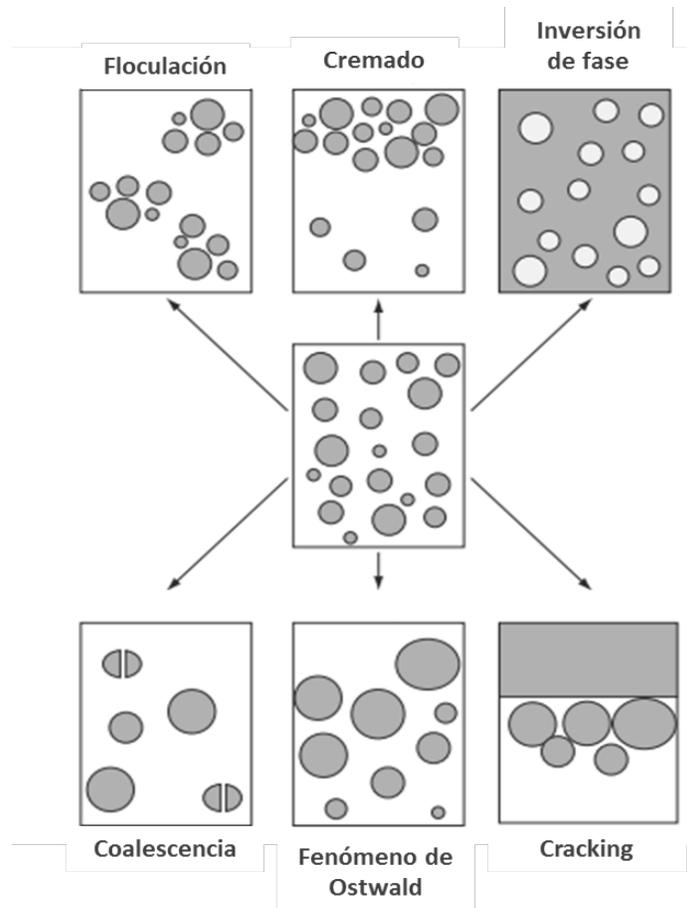
Una emulsión, en la cual los glóbulos dispersos mantienen sus características iniciales y permanecen uniformemente distribuidos dentro de la fase continua para la vida útil deseada, se considera estable. Además de que no debe de tener cambios de fase, contaminación microbiológica en su almacenamiento y debe de mantenerse con su respectivo olor, color y consistencia.

Existen dos tipos de degradación en una emulsión (véase Tabla 6):

Degradación de emulsions	<i>Degradación Química</i>	-Desarrollo de rancidez por oxidación -Despolimeración de emulsificantes por hidrólisis -Degradación microbiana
	<i>Degradación Física</i>	<b>-Reversible:</b> Cremado y floculación <b>-Irreversible:</b> Coalescencia, inversión de fases y fenómeno de Ostwald

**Tabla 6.** Tipos de degradación en una emulsión.

Partiendo de la premisa de que las gotas individuales en una emulsión, conservan identidades separadas, los diferentes procesos implicados en la degradación de una emulsión inestable (véase Fig. 30) son:



**Fig.30.** Procesos de degradación de una emulsión.

### - Flocculación

Este proceso describe una asociación débil de tipo reversible entre los glóbulos de una emulsión para convertirse en floculo (conjunto o unidad de gotas). Dichos glóbulos están separados por película delgada de fase continua, pero su asociación, surge de la interacción de fuerzas de atracción o repulsión entre ellos. Asimismo, este proceso es reversible debido a que con una ligera agitación, se puede recuperar la dispersión original.

### **-Coalescencia**

Este proceso se refiere a la fusión de gotas de la fase dispersa en gotas más grandes, el cual se lleva a cabo en dos etapas: Comienza con el drenaje de la fase continua de entre las gotas de fase dispersa hasta que estas se puedan aproximar unas a otras y termina con la ruptura de la superficie de las gotas cuando se alcanza un grosor crítico, formando gotas más grandes dependiendo de la presión hidrodinámica que se genere en el sistema.

### **-Fenómeno de Ostwald**

Al igual que la coalescencia, en un proceso en donde el tamaño de las gotas incrementa, pero la diferencia es que este se basa en el efecto Kelvin (*En corriente continua, la densidad de corriente es similar en todo el conductor, pero en corriente alterna se observa que hay una mayor densidad de corriente en la superficie que en el centro*)<sup>[76]</sup>, es decir, cuando las gotas más pequeñas tienen mayor solubilidad que las gotas más grandes, el sistema es termodinámicamente inestable, así que para encontrar el estado de equilibrio, las moléculas presentes en estas gotas se disuelven y se difunden a través de la fase continua para generar gotas más grandes.

### **-Cremado o Sedimentación**

Estos procesos, ocurren cuando las gotas o flóculos dispersados, se separan bajo la influencia de la fuerza gravitacional y como resultado forman una capa de emulsión más concentrada. El cremado se produce cuando se agrupan las gotas en la fase externa, es decir, se genera una capa de aceite sobrante en la superficie. El proceso de sedimentación se produce cuando parte de la emulsión se separa en sentido descendente por la acción de la gravedad. En general una emulsión “cremada” o “sedimentada” puede restaurarse con agitación suave.

### **-Inversión de fases**

Ocurre cuando las fases se invierten en un sistema (fase continua en fase dispersa y viceversa) bajo condiciones bien definidas como el cambio de un agente emulsificante, el cambio de temperatura en el sistema, la proporción de volúmenes entre fases, etc.

### **-Cracking**

Se le llama así al proceso de reversión de fases a su estado original de dos o más líquidos separados, es decir, la emulsión se rompe.

## **4.4.5 Evaluaciones de calidad y desempeño** <sup>[66], [77]</sup>

Para los productos que se administran vía tópica, se realizan pruebas de calidad y pruebas de desempeño, con el fin de que se asegure la calidad y estabilidad de los mismos. Los parámetros a evaluar para cada una de las pruebas, son los siguientes (véase Tabla 6):

<b>Pruebas de Calidad</b>	<b>Pruebas de Desempeño</b>
Identificación	Liberación desde la forma farmacéutica terminada
Uniformidad de contenido*	
Potencia	
Propiedades Físicoquímicas**	
Límites microbianos	
Contenido de agua	
Llenado / Contenido mínimo	

\* Cuando aplique

\*\*pH, viscosidad, tamaño de glóbulo y densidad relativa

**Tabla 6.** Parámetros a evaluar en pruebas de calidad y desempeño.

- Identificación: Establecen la identidad del fármaco o fármacos presentes en la forma farmacéutica mediante espectroscopía de absorción infrarroja, ultravioleta, espectroscopía de Raman o algunas técnicas de tipo cromatográficas (gases o líquidos).

En general se reconoce que el espectro infrarrojo (IR) constituye el mejor medio de identificación por la claridad con la que se caracteriza a una determinada sustancia o material, pero cuando no es posible recurrir a esta metodología, se utiliza la cromatografía de gases o cromatografía de líquidos.

La espectrometría infrarroja se fundamenta en la medición de la absorción de la radiación infrarroja debida a la interacción con los enlaces que forman los grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas que componen a una muestra farmacéutica, con el fin de identificar la pureza de dicha muestra.

La cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil (gas o líquido) y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido. La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), es un método muy preciso y eficaz para poder realizar la identificación de sustancias presentes en muestras de tipo semisólido-líquido.

- Uniformidad de contenido: Esta prueba se fundamenta en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.

- Potencia: Esta prueba se fundamenta en la determinación de la relación entre la dosis de un fármaco y el efecto terapéutico mediante técnicas analíticas y curvas dosis-respuesta, así como también se identifica la interferencia entre excipientes dentro de la forma farmacéutica.

- Propiedades fisicoquímicas: Dentro de esta prueba se evalúa el pH, viscosidad, tamaño de glóbulo, llenado y gravedad específica.

→ **pH**: Se fundamenta en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ión hidrógeno. Esta prueba se tiene que llevar bajo condiciones especiales debido a que el pH es afectado por la temperatura. Los valores de pH de las soluciones, emulsiones o suspensiones que son sólo parcialmente acuosas y que pueden considerarse como valores aparentes, pueden medirse con un electrodo adecuado y normalizando adecuadamente el medidor de pH.

→ **Viscosidad**: Los métodos se fundamentan en la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza que lo induce al movimiento bajo condiciones establecidas empleando distintos tipos de viscosímetros.

→ **Tamaño de glóbulo**: Se fundamenta en la determinación, medición y observación de los glóbulos presentes en una forma farmacéutica, por medio de microscopía electrónica, difracción láser, tamizado o sedimentación.

→ **Densidad específica**: Su fundamento radica en calcular la relación del peso de una muestra farmacéutica en aire a una temperatura determinada, al peso de un volumen igual de agua a la misma temperatura generalmente a los 25 °C.

- Límites microbianos: Estas pruebas tienen como objetivo evaluar la calidad microbiológica de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados), mediante el recuento de organismos mesofílicos aerobios, hongos filamentosos y levaduras, así como la investigación de microorganismos específicos.

El fundamento de estas pruebas se basa en el total de microorganismos encontrados por muestra para posteriormente aceptar o descartar una muestra de producto o un lote farmacéutico. Los métodos más comunes utilizados son: Filtración por membrana, vaciado y recuento en placa, método de extensión y método del número más probable.

- Contenido de agua: Se realiza por medio de técnicas analíticas como por ejemplo, el método Karl-Fischer que es el método más común y se fundamenta en la relación cuantitativa que se produce entre el agua y un reactivo constituido por dióxido de azufre, yodo en piridina anhidra y metanol anhidro (actualmente ya existen reactivos Karl-Fischer libres de piridinas); posteriormente el agua reacciona con el yodo libre, se produce un cambio de color y se realiza una titulación, en donde su punto final produce una diferencia de potencial en el seno de la reacción, la cual se determina con un microamperímetro.

Por otro lado, las pruebas de desempeño que se realizan para las formas farmacéuticas de aplicación tópica deben de ser capaces de medir la liberación del fármaco desde su forma farmacéutica final, así como deben de ser reproducibles, confiables y aunque estas pruebas no miden la biodisponibilidad, deben de ser capaces de detectar cambios que puedan alterar el desarrollo biológico del fármaco en su forma farmacéutica, así como deben de cumplir los parámetros requeridos para cada monografía.

- Llenado / Contenido mínimo: Esta prueba se realiza durante el proceso de fabricación y se fundamenta en la determinación del peso o volumen neto de los contenidos de recipientes llenos para garantizar contenidos propios en comparación con la cantidad declarada en el marbete.

A continuación, se presentan dos ejemplos de cremas farmacéuticas y las evaluaciones de calidad que se realizan para cada una de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM):

Acetónido de Fluocinolona, Crema

{  
-Aspecto (Observación)  
-Identidad (Cromatografía de alta resolución (CLAR),  
Cromatografía en capa delgada)  
-Contenido mínimo  
-Valoración  
}

Valerato de Betametasona, Crema

- Aspecto (Observación)
- Identidad (Cromatografía de alta resolución (CLAR), Cromatografía en capa delgada)
- Contenido mínimo
- Valoración
- Límites microbianos
- pH

#### 4.4.6 Estudios de estabilidad

La estabilidad de los productos farmacéuticos depende, por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad, la luz del ambiente y por otra parte, de factores relacionados con el producto, por ejemplo, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa así como de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica, su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.<sup>[78]</sup>

La estabilidad es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil. Esta capacidad puede medirse por medio de estudios de estabilidad que son pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene (véase Tabla 7).<sup>[79]</sup>

Dependiendo del uso final del producto o de la demanda en el mercado, los estudios de estabilidad pueden realizarse a largo plazo o de forma acelerada. Los estudios de estabilidad acelerada son diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.<sup>[79]</sup>

Ahora, los estudios de estabilidad a largo plazo son diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente. [79]

Objetivo	Tipo de Estudio	Aplicación
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a estabilidad) y sistemas de cierre de recipiente adecuado.	Acelerado	Desarrollo del producto
Determinar el tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento.	Acelerado y en tiempo real	Desarrollo del producto y del expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación declarado.	Tiempo real	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar la estabilidad del producto.	Acelerado y en tiempo real	Garantía de la calidad en general incluido el control de calidad

**Tabla 7.** Objetivos principales de los estudios de estabilidad. [79]

De acuerdo con la NOM-073, para un medicamento conocido, específicamente un semisólido, se pueden aplicar cualquiera de las condiciones siguientes en pruebas de estabilidad (véase Tabla 8), asimismo se realizan pruebas de calidad específicas (véase Tabla 9) [80].

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	6 meses	0, 3, y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR

\*\*Si 30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.

**Tabla 8.** Parámetros requeridos para estudios de estabilidad. <sup>[80]</sup>

Formas Farmacéuticas Semisólidas	Gel, crema y ungüento tópico	Gel, crema y ungüento ótico u oftálmico
<b>Apariencia (incluyendo consistencia)</b>	2	2
Color	2	2
Olor	2	2
Ensayo	2	2
pH	2	2
Material Particulado	NA	2
Pérdida de peso	2	2
Viscosidad	2	2
Contenido de conservadores	2	2
Esterilidad (inicial y final)	NA	2
Límite microbiano (inicio y final)	2	NA

\*2= Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.

**Tabla 9.** Pruebas para semisólidos. <sup>[80]</sup>

#### 4.4.7 Fabricación <sup>[81]</sup>

El proceso de emulsificación está relacionado con un gran incremento de la interfase entre la fase acuosa y oleosa, el cual, no está favorecido energéticamente.

Las cremas son sistemas que no están en equilibrio, por consiguiente sus propiedades no sólo dependen de variables como la temperatura y la composición, sino también del método usado para su preparación y la secuencia utilizada para la mezcla de cada uno de sus componentes.

Los métodos más utilizados para la preparación de cremas son los siguientes (véase tabla 10):

<b>Métodos de micronización</b>	Proporcionar energía mecánica al sistema usando agitadores mecánicos, homogeneizadores o equipos de ultrasonido.
<b>Método de inversión de fases</b>	Una emulsión O/W se prepara a partir de una emulsión W/O y una inversión de fase con ayuda de tensoactivos que estabilicen ambas emulsiones y sin necesitar de energía mecánica.
<b>Método de inversión de fases con temperatura</b>	Se basa en el método de inversión de fases común, solamente se modifica la temperatura de los tensoactivos para acelerar el proceso de emulsificación, dependiendo el sistema que se quiera obtener.

**Tabla 10.** Métodos más comunes de fabricación de cremas.

## 4.5 Diseño de experimentos <sup>[82]</sup>

El diseño de experimentos es la aplicación del método científico para generar conocimiento acerca de un sistema o proceso, por medio de pruebas planeadas adecuadamente. Esta metodología se ha ido consolidando como un conjunto de técnicas estadísticas y de ingeniería, que permiten entender mejor situaciones complejas de relación causa-efecto. Existen distintos diseños experimentales para estudiar la gran diversidad de problemas o situaciones que ocurren en la práctica (véase Tabla 11). Los cinco aspectos que más influyen en la selección de un diseño experimental son:

- 1.-El objetivo del experimento.
- 2.- El número de factores a estudiar.
- 3.- El número de niveles que se prueban en cada factor.
- 4.- Los efectos que interesa investigar (Relación factores-respuesta).
- 5.- El costo del experimento, tiempo y precisión deseada.

<b>1. Diseños para comparar dos o más tratamientos</b>	1.1. Diseños completamente al azar 1.2. Diseño de bloques completos al azar 1.3. Diseño de cuadros latino y grecolatino
<b>2. Diseños para estudiar el efecto de varios factores sobre una o más variables de respuesta</b>	2.1. Diseños factoriales $2^k$ 2.1.1. Diseños de factoriales $2^k$ y $2^{k-p}$ 2.1.2. Diseño de Plakett-Burman 2.1.3. Diseño simplex 2.2. Diseños factoriales $3^k$ 2.3. Diseños factoriales fraccionados $2^{k-p}$
<b>3. Diseños para la optimización de procesos</b>	3.1. Diseños para el modelo de primer orden 3.1.1. Diseños de composición central 3.1.2. Diseños de Box-Behnken 3.1.3. Diseños factoriales $3^k$ y $3^{k-p}$ 3.2. Diseños para el modelo de segundo orden
<b>4. Diseños robustos</b>	4.1. Arreglos ortogonales (diseños factoriales) 4.2. Diseños con arreglo interno y externo
<b>5. Diseños de mezclas</b>	5.1. Diseño simplex-reticular 5.2. Diseño simplex con centroide 5.3. Diseño con restricciones 5.4. Diseño axial

**Tabla 11.** Clasificación de los diseños experimentales.

### 4.5.1 Diseños factoriales

Los diseños factoriales son los más eficientes para analizar el estudio de los efectos de dos o más factores que intervienen en un experimento. Por diseño factorial se entiende que en cada ensayo o réplica completa de un experimento, se investigan todas las combinaciones posibles de los niveles de los factores y se estudia el efecto de estos sobre una o varias respuestas. Uno de los objetivos particulares más importantes de este diseño es determinar una combinación de niveles de los factores en la que el desempeño del proceso sea mejor. <sup>[6]</sup>

Los experimentos factoriales se emplean en todos los campos de la investigación en donde poco se sabe acerca de muchos factores. Se utiliza muy frecuentemente en investigaciones exploratorias y comparativas. Las ventajas de utilizar un diseño factorial en una investigación son <sup>[81]</sup>:

-Permiten estudiar los efectos principales, efectos de interacción de factores, efectos simples, efectos cruzados y anidados.

-Todas las unidades experimentales intervienen en la determinación de los efectos principales y de los efectos de interacción de los factores, por lo que el número de repeticiones es elevado para estos casos.

-Son diseños que se pueden aumentar para formar diseños compuestos en caso d que se requiera una exploración más completa.

## 4.5.2 Diseños de superficies de respuesta <sup>[82]</sup>

La metodología de superficies de respuesta o MSR, es una colección de técnicas matemáticas y estadísticas útiles en el modelado y el análisis de problemas en los que una respuesta de interés recibe la influencia de diversas variables donde le objetivo es optimizar esta respuesta.

Los diseños de superficie de respuesta se representan gráficamente; su ajuste y análisis se facilita en gran medida con la elección apropiada del diseño experimental.

Cuando se selecciona un diseño de superficie de respuesta, algunas de las características deseables en el diseño son las siguientes:

1. Proporciona una distribución razonable de los puntos de los datos en toda la región de interés.
2. Permite que se investigue la adecuación del modelo, incluyendo la falta de ajuste.
3. Permite que los experimentos se realicen en bloques.
4. Permite que los diseños de orden superior se construyan secuencialmente.
5. Proporciona una estimación interna del error.
6. Proporciona estimaciones precisas de los coeficientes del modelo.
7. Proporciona un buen perfil de la varianza de predicción en toda la región experimental.
8. Proporciona una robustez razonable contra los puntos atípicos o los valores faltantes.
9. No requiere de un gran número de corridas.
10. No requiere demasiados niveles de las variables independientes.
11. Asegura la simplicidad del cálculo de los parámetros del modelo.

## 5 Materiales

Las materias primas utilizadas fueron: Polímero Carbopol Ultrez 10 NF el cuál fue proporcionado por la compañía Lubrizol de México Comercial S. de R.L. de C.V., Octanoato de Cetearilo el cual fue adquirido por medio de la compañía Trichem de México, Aceite Esencial de Eucaliptus al 85%, Mentol Natural, Alcanfor Sintético, Aceite Esencial de Romero Español, Dimeticona, Ciclometicona, Ácido Esteárico, Alcohol Cétílico, Alcohol Estearílico, PEG-150-Estearato los cuales fueron adquiridos por medio de la compañía Droguería Cosmopolita, Butilhidroxitolueno, Propilparabeno, Metilparabeno, Germall 115, Trietanolamina, Glicerina, Etanol, Dióxido de Titanio, EDTA Disódico, NaOH al 99% los cuales fueron proporcionados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química, UNAM, y Palmitato de Isopropilo, Tween 20, Span 20 los cuales fueron adquiridos por medio de la compañía Comercializadora Garnica S.A de C.V. Se empleó agua destilada en todas las pruebas.

### 5.1 Formulación en frío

Componente	% w/w	Función
Aceite Esencial de Eucaliptus al 85%	*	Vehículo
Aceite Esencial de Romero Español	*	Vehículo
Alcanfor Sintético	*	Vehículo
Butilhidroxitolueno	0.1	Antioxidante
Carbopol Ultrez 10 NF	*	Viscosante
Mentol Natural	*	Vehículo
Metilparabeno	0.2	Conservador
Propilparabeno	0.05	Conservador
Span 20	1.4	Emulsificante
Trietanolamina	*	Modificador de pH
Tween 20	1.6	Emulsificante
Etanol	*	Solubilizante
Agua Destilada	cbp	Vehículo

\*Se evaluaron distintas concentraciones de estos ingredientes.

## 5.2 Formulación en caliente

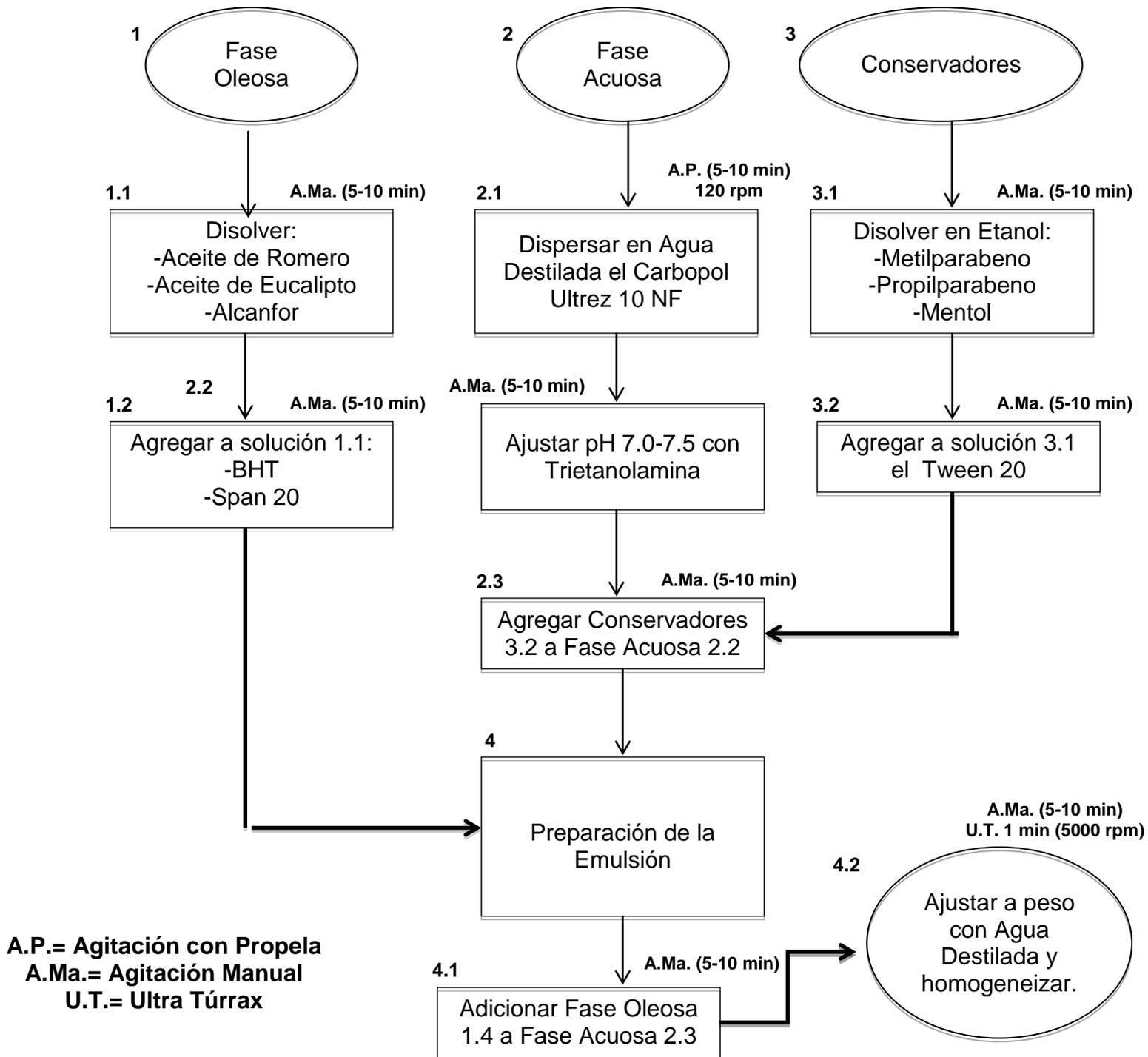
Componente	% w/w	Función
Aceite Esencial de Eucaliptus al 85%	*	Vehículo
Aceite Esencial de Romero Español	*	Vehículo
Alcanfor Sintético	*	Vehículo
Palmitato de Octilo	3.2	Emoliente
Palmitato de Isopropilo	1.3	Emoliente
Mentol Natural	*	Vehículo
Metilparabeno	0.2	Conservador
Propilparabeno	0.3	Conservador
Dimeticona	0.7	Humectante
Ciclometicona	1.9	Humectante
PEG-150-Estearato	0.3	Emulsificante
Alcohol Estearílico	1.6	Viscosante
Alcohol Cetílico	2.4	Viscosante
Ácido Esteárico	0.3	Estabilizante
Germall 115	0.2	Conservador
Glicerina	10.5	Humectante
Dióxido de Titanio	0.1	Opacificante
Carpopol Ultrez 10 NF	*	Viscosante
EDTA Disódico	0.1	Estabilizante
NaOH al 10%	*	Modificador de pH
Agua destilada	cbp	Vehículo

\*Se evaluaron distintas concentraciones de estos ingredientes.

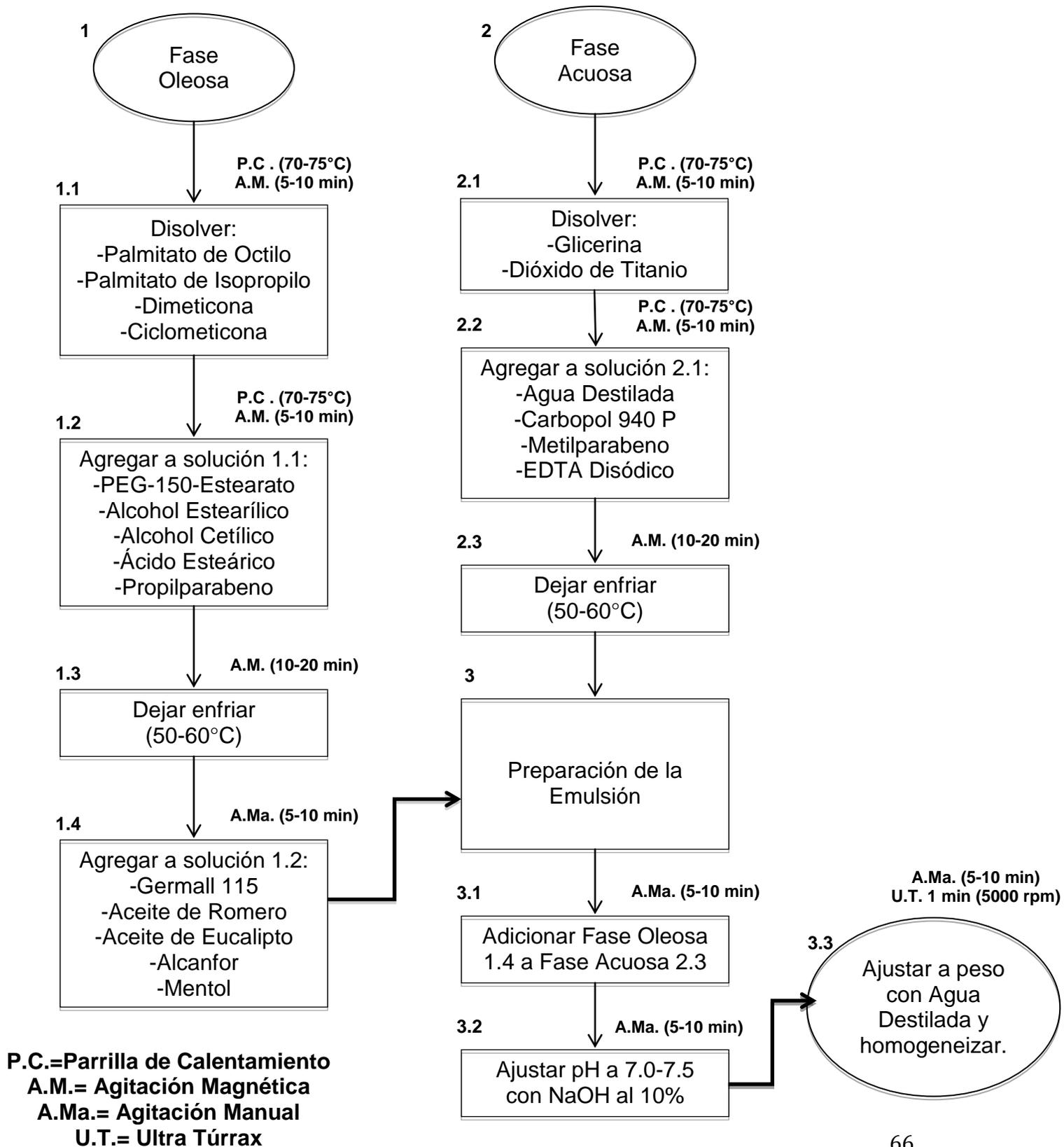
Se prepararon diferentes emulgeles variando la concentración de polímero Carbopol Ultrez 10 NF y Fase Oleosa (Aceites esenciales de Romero y Eucaliptus al 85%, Alcanfor Sintético y Mentol Natural), variando el método de fabricación (en frío y en caliente) y se evaluó su estabilidad física. Las pruebas se realizaron de acuerdo a un diseño experimental 3<sup>2</sup>.

## 6 Métodos

### 6.1 Fabricación de Emulgel de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto en frío.



## 6.2 Fabricación de Emulgel de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto en caliente.



## **6.4 Fabricación de Emulgel de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto en frío**

### **6.4.1 Preparación de Fase Oleosa**

1.- En un vaso de precipitado de 100 mL se agregaron las cantidades descritas de los Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto, así como el Alcanfor. Posteriormente, se mezclaron con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos hasta que el Alcanfor se disolvió en su totalidad.

2.- Se agregó a esta mezcla y dentro del mismo vaso de precipitado de 100 mL, el butilhidroxitolueno (BHT) junto con el Span 20, se mezcló con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos hasta que la mezcla fue homogénea. Se dejó reposar la Fase Oleosa.

### **6.4.2 Preparación de Fase Acuosa**

1.- En un vaso de precipitado de 250 mL, se dispersó el Carbopol Ultrez 10 NF en agua destilada con ayuda de un agitador con propela a 120 rpm aproximadamente por 5 a 10 minutos (se dejó humectar el polímero, para su fácil incorporación).

2.- Ya que el Carbopol Ultrez 10 NF se incorporó, se midió el pH y se ajustó pH a 7.0-7.5, pesando dentro del mismo vaso la Trietanolamina indicada. Posteriormente, se verificó que el pH fue el adecuado y se mezcló con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos para su homogeneización. Se dejó reposar la Fase Acuosa.

### **6.4.3 Preparación de Fase de Conservadores**

- 1.- En otro un vaso de precipitado de 100 mL, se disolvieron en Etanol el Metilparabeno y el Propilparabeno junto con el Mentol y se mezclaron con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos hasta que se disolvieron en su totalidad.
- 2.- Se agregó a esta mezcla y dentro del mismo vaso, el Tween 20 y se mezcló con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.
- 3.- Posteriormente, se agregó esta mezcla a la Fase Acuosa y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.

### **6.4.4 Preparación de la Emulsión**

- 1.- Se adicionó la Fase Oleosa a la Fase Acuosa y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.
- 2.- Se ajustó a peso con agua destilada y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.
- 3.- Finalmente, se homogeneizó la mezcla por 1 minuto, con ayuda del Ultra Túrrax a 5000 rpm.

## **6.5 Fabricación de Emulgel de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto en caliente**

### **6.5.1 Preparación de Fase Oleosa**

1.- En un vaso de precipitado de 250 mL se agregaron las cantidades descritas de Palmitato de Octilo, Palmitato de Isopropilo, Dimeticona y Ciclometicona, se mezclaron con ayuda de un agitador magnético por 5 a 10 minutos, manteniendo la temperatura de calentamiento a 70-75°C aproximadamente.

2.- Se agregaron a esta mezcla y dentro del mismo vaso de precipitados de 250 mL, el PEG-150-Estearato, Alcohol Estearílico, Alcohol Cetílico, Ácido Esteárico y Propilparabeno. Posteriormente, se mezclaron con ayuda de un agitador magnético por 5 a 10 minutos, manteniendo la temperatura de calentamiento a 70-75°C aproximadamente.

3.- Se dejó enfriar la mezcla a 50-60°C aproximadamente y se siguió agitando con ayuda de un agitador magnético por 10 a 20 minutos.

4.-Se agregó a dicha mezcla el Germall 115 junto con los Aceites Esenciales de Romero, Eucalipto, el Alcanfor y el Mentol, y se mezclaron con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos. Se dejó reposar la Fase Oleosa.

### **6.5.2 Preparación de Fase Acuosa**

1.- En un vaso de precipitado de 250 mL, se disolvió el Dióxido de Titanio en la Glicerina y se mezcló con ayuda de un agitador magnético por 5 a 10 minutos, manteniendo la temperatura de calentamiento a 70-75°C aproximadamente.

2.- Se agregó a dicha mezcla el agua destilada, Carbopol Ultrez 10 NF, Metilparabeno y EDTA Disódico, y se mezcló con ayuda de un agitador magnético por 5 a 10 minutos, manteniendo la temperatura de calentamiento a 70-75°C aproximadamente.

3.-Se dejó enfriar la mezcla a 50-60°C aproximadamente y se siguió agitando con ayuda de un agitador magnético por 10 a 20 minutos.

3.- Posteriormente, se agregó esta mezcla a la Fase Acuosa y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.

### **6.5.3 Preparación de la Emulsión**

1.-Se adicionó la Fase Oleosa a la Fase Acuosa y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.

2.-Se ajustó pH a 7.0-7.5 con ayuda de una solución de NaOH al 10%, y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.

3.- Se ajustó a peso con agua destilada y se homogeneizó con ayuda de un agitador de vidrio por 5 a 10 minutos.

3.- Finalmente, se homogeneizó la mezcla por 1 minuto, con ayuda del Ultra Túrrax a 5000 rpm.

## **6.6 Evaluación de viscosidad**

Los emulgeles se dejaron reposar 24 horas a temperatura ambiente para que el hinchamiento del Polímero Carbopol ultrez 10 NF continuara. Se utilizó un viscosímetro marca Brookfield®, modelo RVDV-II + PRO. Se depositó una muestra representativa de cada formulación en un vaso de precipitado de 100 mL y se midió la viscosidad con ayuda de una aguja del #6 a 20, 50 y 100 rpm con intervalos de 1 min entre cada velocidad para cada una de las 9 formulaciones, provenientes de cada uno de los métodos (caliente y frío). Adicionalmente se midió la viscosidad de todos los sistemas que se sometieron a la prueba de estabilidad en cámara climática después de las 4 semanas. Todas las determinaciones se realizaron a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

Posteriormente, el promedio de cada una de las mediciones de viscosidad para cada formulación se utilizó para describir en un reograma el tipo de fluido que cada una de ellas representa (véase Anexo 9.1 y 9.2).

## **6.7 Evaluación de pH**

Para esta evaluación, debido a que las formulaciones fabricadas, en general, tienen una viscosidad alta, el pH fue medido con tiras indicadoras (escala 0-14). Con el fin de mantener el pH estable durante todo el proceso de fabricación, este se monitoreó con ayuda de tiras indicadoras marca Merck® durante la mezcla de la Fase Oleosa y de la Fase Acuosa en ambos tipos de fabricación, así como de la muestra terminada antes y después de someterse a la cámara climática (véase Anexo 9.2).

## **6.8 Evaluación de estabilidad en centrífuga**

Con el objetivo de predecir el comportamiento de cada formulación en cuanto a estabilidad concierne, se realizó una prueba de tipo cuantitativa para poder observar si las formulaciones son estables cuando se someten a una fuerza centrífuga. Se utilizó una centrífuga marca International Clinical Centrifuge®, modelo CL A2579X.

Se depositaron muestras representativas de 30 g en tubos falcon de 50 mL, posteriormente, se colocaron cada una de las 9 formulaciones, provenientes de cada uno de los métodos (caliente y frío) en la cámara de la centrífuga y se sometieron a la velocidad máxima que brinda el equipo (2500 rpm) por 1 minuto cada serie. Finalmente, se observan si existen cambios en cada una de las muestras (véase Anexo 9.3).

## **6.9 Evaluación de estabilidad en cámara climática**

Se utilizó una cámara de estabilidad marca Binder®, modelo KBF. Se introdujeron colocaron cada una de las 9 formulaciones, provenientes de cada uno de los métodos (caliente y frío) en su envase primario (frasco de vidrio con cierre metálico hermético con capacidad de 400 g) en la cámara de estabilidad y se sometieron a una temperatura de 50°C, humedad relativa del 75% por aproximadamente 4 semanas. Posteriormente, se realizó una verificación cada semana, con el fin de asegurar que las condiciones de la prueba se mantuvieran homogéneas así como para detectar cualquier cambio en las formulaciones involucradas (véase Anexo 9.4).

## 7 Diseño experimental

Se utilizó un diseño experimental  $3^2$  para encontrar los niveles a los cuales se puede formular un emulgel de aceites esenciales físicamente estable, así como para evaluar los principales efectos e interacciones de los factores estudiados sobre la estabilidad física del emulgel (véase Tabla 12).

La construcción del diseño y el análisis estadístico de los resultados se realizó con Stat Graphics Centurion XV® para el diseño de experimentos.

Variables	Niveles		
	<i>Bajo</i>	<i>Medio</i>	<i>Alto</i>
	Codificados		
	-1	0	+1
<i>Independientes</i>	Reales % w/w		
% Carbopol	0.25	0.5	0.75
% Aceites Esenciales	5	10	15
<i>Dependientes</i>	Criterios		
Viscosidad	cPs		
Separación	Mínima		
pH	6.5 - 7.0		

**Tabla 12.** Variables y niveles involucrados en el diseño experimental  $3^2$ .

## 8 Resultados y análisis

#	% Carbopol	% Total aceites esenciales	Viscosidad	Separación*
a	0.25	5	7550	-
b	0.25	10	9400	-
c	0.25	15	8450	-
d	0.5	5	13980	-
e	0.5	10	20100	-
f	0.5	15	19350	-
g	0.75	5	28400	-
h	0.75	10	28875	-
i	0.75	15	27500	-

\*(-) Nula Separación

**Tabla 13.** Resultados generales para formulaciones por el método en frío.

#	% Carbopol	% Total aceites esenciales	Viscosidad	Separación
a1	0.25	5	6340	-
b1	0.25	10	7835	-
c1	0.25	15	10140	-
d1	0.5	5	6450	++
e1	0.5	10	7060	-
f1	0.5	15	10895	-
g1	0.75	5	6565	++
h1	0.75	10	6765	-
i1	0.75	15	10925	-

\*(-) Nula Separación (++) Presentó separación

**Tabla 14.** Resultados generales para formulaciones por el método en caliente.

De acuerdo a los resultados obtenidos, para las formulaciones en frío se observó claramente que a mayor cantidad de Carbopol independientemente de la concentración de aceites esenciales, la viscosidad aumenta a pesar de que a una concentración de 10% de aceites esenciales, la viscosidad fue mayor para todos los porcentajes de Carbopol (véase Tabla 13). Para las formulaciones en caliente se observó que a un mismo porcentaje de Carbopol con una concentración creciente de aceites esenciales, la viscosidad incrementa (véase Tabla 14).

Con respecto a los reogramas presentados en los Anexos 9.1 y 9.2, para cada una de las 9 formulaciones provenientes de cada uno de los métodos (caliente y frío), se observó que al aumentar la velocidad de corte, la viscosidad disminuyó, por lo tanto, es probable que tengan un comportamiento de un fluido no newtoniano.

Por otro lado, se observó separación de fases en las formulaciones d1 (0.5% Carbopol / 5% Aceites esenciales) y g1 (0.75% Carbopol / 5% Aceites esenciales) obtenidas por el método en caliente, tanto en la prueba de estabilidad en centrífuga como en la prueba de estabilidad en cámara climática (véase anexos 9.3 y 9.4). Hubo mayor separación de fases en la prueba de estabilidad en cámara climática, resultando más estresante para las formulaciones debido a que el tiempo de esta prueba fue más largo (4 semanas) al someterse a condiciones de humedad y temperatura altas. Por lo tanto, por ley de Stokes, cuando la viscosidad disminuye (en este caso por la alta temperatura de la prueba de estabilidad en cámara climática), se propicia el aumento de la velocidad de flotación de los glóbulos de la fase interna sobre la fase externa, hasta tener dos fases visiblemente distintas.

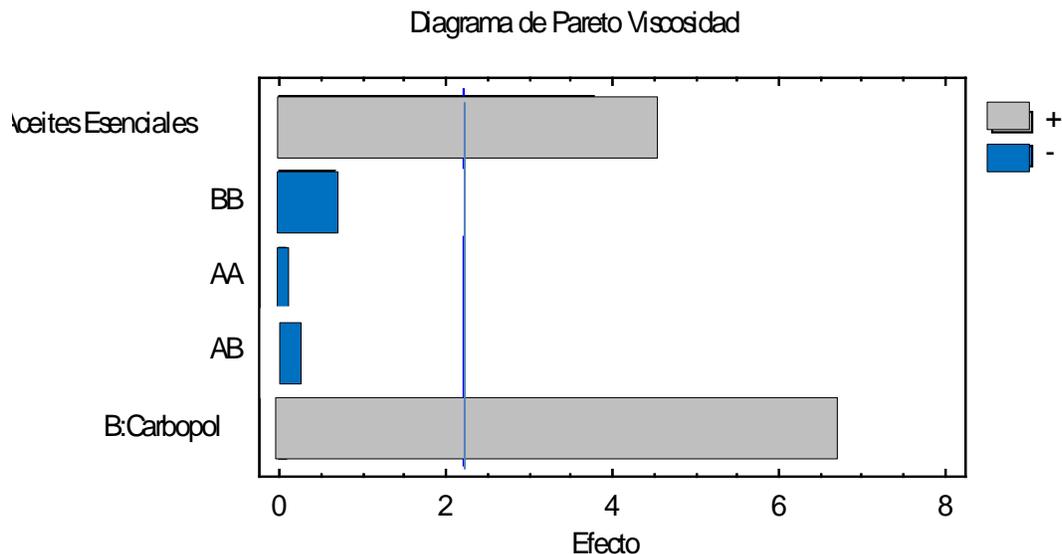
Por otro lado, para la prueba de estabilidad en centrífuga, también hubo una separación de fases un poco más ligera, ya que el tiempo de la prueba de estabilidad en centrífuga fue menor (1 minuto). La prueba se efectuó a temperatura ambiente, pero la alta velocidad que se aplicó, propició que por gravedad los glóbulos se desplazaran de acuerdo a sus densidades, en este caso, la fase externa (Fase Acuosa) quedó en la parte de abajo del tubo, posteriormente la fase interna (Fase Oleosa), quedó en la parte de arriba del tubo.

Con respecto al pH, para las formulaciones en frío, este se mantuvo estable desde la formación de la emulsión hasta el producto terminado; por el contrario, para las formulaciones en caliente, el pH para el producto terminado aumentó su acidez de 1 a 2 unidades, probablemente, debido a que la naturaleza química de la mayoría de excipientes grasos en la formulación es ligeramente ácida, finalmente, este se ajustó con ayuda de una solución de NaOH al 10%.

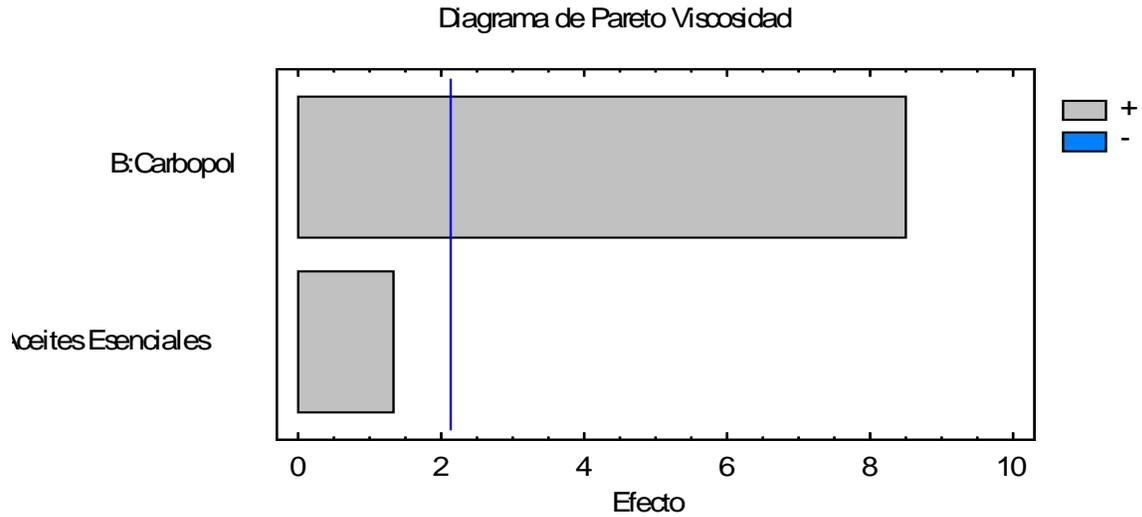
De manera general y después de todas las evaluaciones realizadas (Viscosidad, pH, estabilidad en centrífuga y estabilidad en cámara climática), el porcentaje de formulaciones estables fue del 100% para el método en frío y del 80% para el método en caliente.

A partir del diseño factorial  $3^2$ , se pretende encontrar los niveles de los factores a los cuales se obtiene una formulación estable, para esto, se evalúa el efecto que producen los factores de ambos tipos de formulaciones en una respuesta (viscosidad).

### Análisis estadístico de formulaciones fabricadas por el método en frío



**Figura 31.** Variables vs % Efecto para viscosidad para el método en frío.



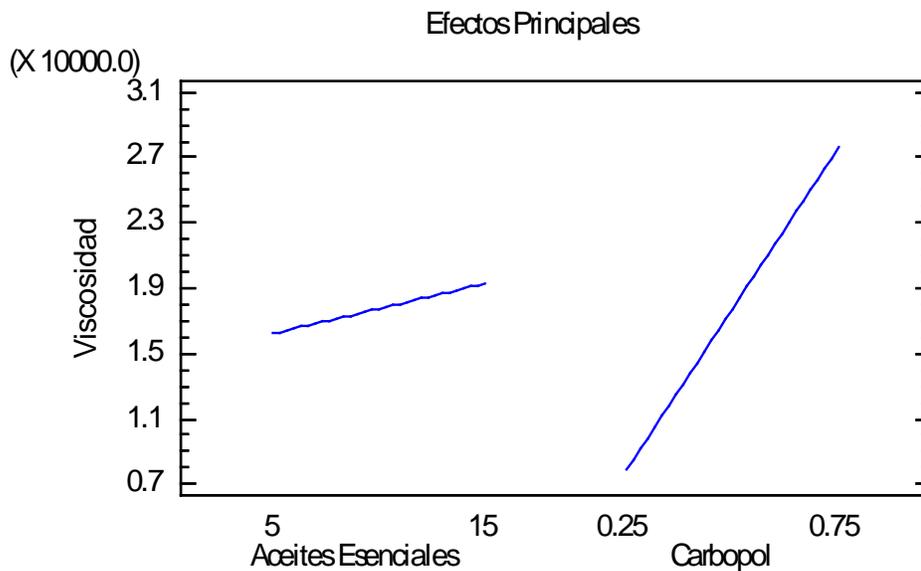
**Figura 32.** Variables vs % Efecto para viscosidad para el método en frío.

Como se observa en el diagrama anterior para la viscosidad (véase Fig. 31), en las formulaciones por el método en frío, el efecto de la concentración de Carbopol fue mayormente significativo con respecto a la concentración de Aceites Esenciales y con respecto a las variables AA, BB y AB, pero debido a que estas variables no tuvieron efecto significativo para la viscosidad, se excluyeron del análisis con el fin de obtener un panorama más preciso del experimento (véase Fig.32) y se observó que el efecto de la concentración de Carbopol siguió predominando en la viscosidad, por lo tanto y evidentemente, la cantidad de ingredientes hidrofílicos en donde en su mayoría se encuentra el Carbopol son los que determinaron la viscosidad de todas las formulaciones.

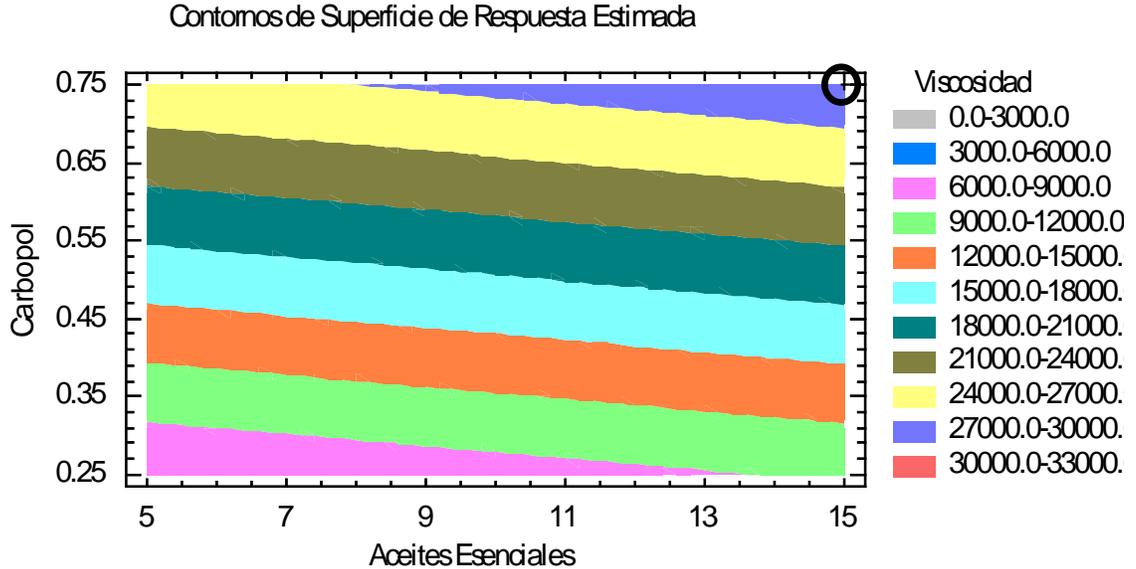
Término	Suma de cuadrados	GL	Cuadrados Medios	Valor - F	Valor - P
<b>A: Aceites</b>	$2.8213 \times 10^7$	1	$2.8213 \times 10^7$	1.74	0.2088
<b>B: Carbopol</b>	$1.1751 \times 10^9$	1	$1.175 \times 10^9$	72.31	0.0000
<b>Var. Excluidas</b>	$3.2940 \times 10^7$	1	$3.2940 \times 10^7$	2.03	0.1764
<b>Residual</b>	$2.2751 \times 10^8$	14	$1.6261 \times 10^7$		
<b>Total</b>	$1.4638 \times 10^9$	17			

**Tabla 13.** ANOVA para el método en frío (GL= Grados de Libertad).

El análisis de varianza (ANOVA) muestra la variabilidad de la viscosidad que resulta para cada uno de los efectos estudiados (véase Tabla 13). El modelo, ya con las respectivas variables excluidas tuvo un R-cuadrado del 82.3849% indicando la variabilidad para la viscosidad. La significancia estadística se pudo obtener por medio de una comparación entre el cuadrado medio y una estimación de error experimental arrojado. En este caso, el efecto de la concentración de Aceites Esenciales tuvo un valor-P superior a 0.05, lo cual indica que no es estadísticamente significativo al 95.0% de confianza, sin embargo, se observó que la concentración de Carbopol tuvo el valor-P más pequeño, por lo tanto, fue la variable que tuvo un efecto más significativo sobre las formulaciones por el método en frío (véase Fig. 32), ya que su comportamiento fue directamente proporcional con respecto a la viscosidad indicando que a mayor concentración de Carbopol mayor viscosidad y a menor concentración de Carbopol, menor viscosidad (véase Fig. 33).



**Figura 33.** Efectos principales de formulaciones por el método en frío.



**Figura 34.** Contornos de superficie de respuesta para el método en frío.

Posteriormente, la formulación óptima por el método en frío propuesta por el software fue: con un 0.75% de Carbopol y 15% de Aceites Esenciales con lo que se obtiene una viscosidad de 3000-6000 cPs y se asegura que dicha formulación va a tener estabilidad física (véase Fig. 34).

Siendo esta combinación el punto factorial +1 (% Carbopol), +1 (% Aceites Esenciales) del diseño, con la cual se logra maximizar la viscosidad como factor de estabilidad física (véase Anexo 9.5).

La ecuación que se ajusta al modelo general del método en frío con las variables excluidas es la siguiente:

$$\text{Viscosidad} = -5105.56 + 306.667 \cdot \text{Aceites Esenciales} + 39583.3 \cdot \text{Carbopol}$$

## Análisis estadístico de formulaciones fabricadas por el método en caliente

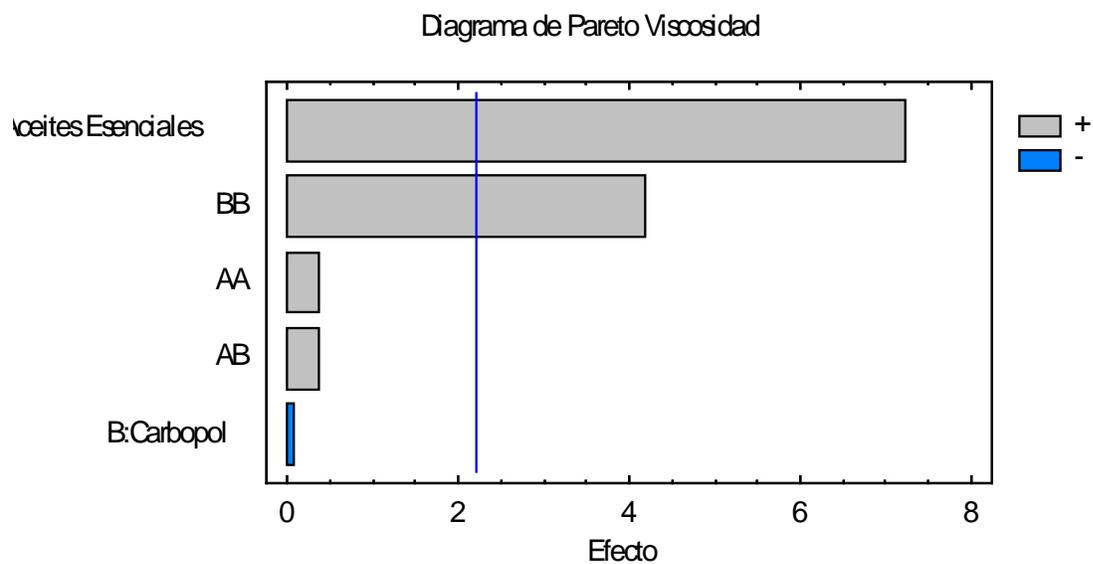


Figura 35. Variables vs % Efecto para viscosidad para el método en caliente.

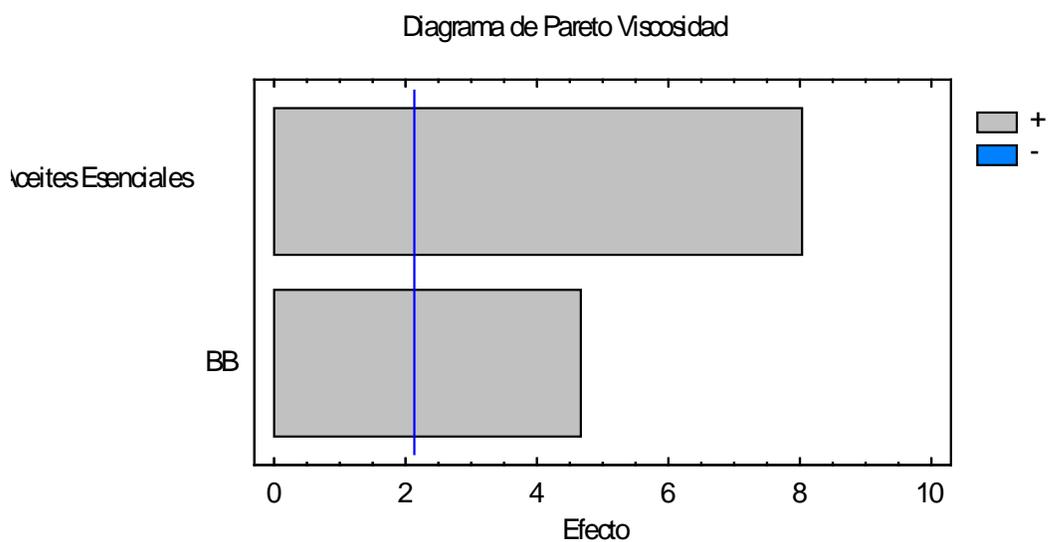


Figura 36. Variables vs % Efecto para viscosidad para el método en caliente.

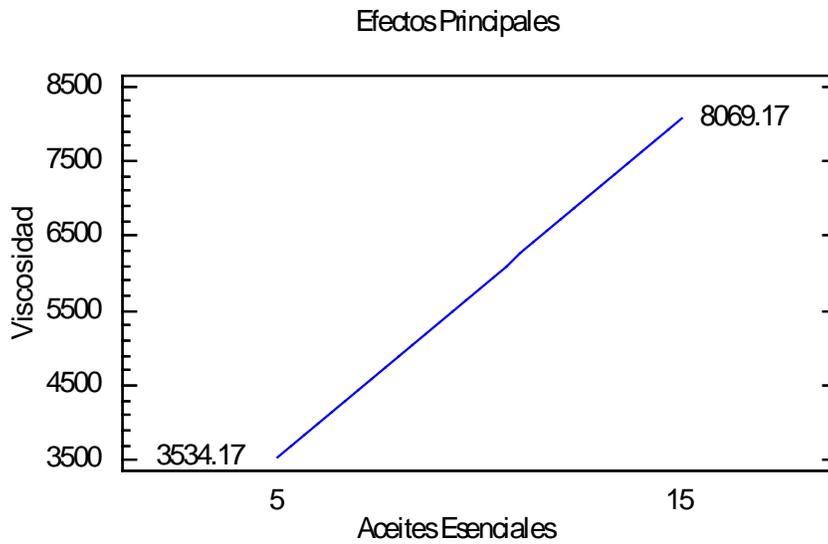
Como se observa en el diagrama anterior para la viscosidad (véase Fig. 35), en las formulaciones por el método en caliente, el efecto de la concentración de Aceites Esenciales y la variable BB fue mayormente significativo con respecto a la concentración de Carbopol y con respecto a las variables AA y AB, pero debido a que estas variables no tuvieron efecto significativo para la viscosidad, se excluyeron del análisis con el fin de obtener un panorama más preciso del experimento (véase Fig.36) y se observó que el efecto de la concentración de Aceites Esenciales, junto con la variable BB siguió predominando en la viscosidad, por lo tanto y evidentemente, la cantidad de ingredientes lipofílicos en donde en su mayoría se encuentran los Aceites Esenciales, son los que determinaron la viscosidad de todas las formulaciones.

Término	Suma de cuadrados	GL	Cuadrados Medios	Valor - F	Valor - P
<b>A:Aceites</b>	6.1968x10 <sup>7</sup>	1	6.1968x10 <sup>7</sup>	64.77	0.0000
<b>BB</b>	2.0732x10 <sup>7</sup>	1	2.0732x10 <sup>7</sup>	21.77	0.0000
<b>Var. Excluidas</b>	740139	1	740139	0.78	0.3929
<b>Residual</b>	1.3335x10 <sup>7</sup>	14	952560		
<b>Total</b>	9.6507x10 <sup>7</sup>	17			

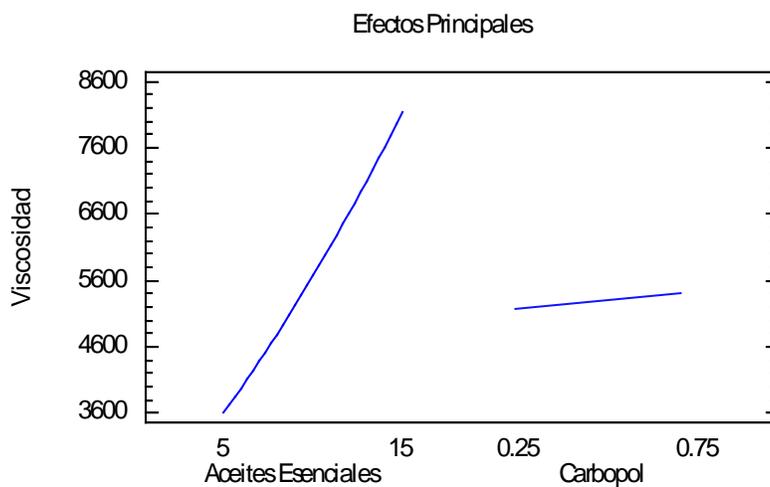
**Tabla 14.** ANOVA para el método en caliente (GL= Grados de Libertad).

El análisis de varianza (ANOVA) muestra la variabilidad para la viscosidad que resulta para cada uno de los efectos estudiados (véase Tabla 14). El modelo, ya con las respectivas variables excluidas tuvo un R-cuadrado del 84.3391% indicando la variabilidad para la viscosidad. La significancia estadística se pudo obtener por medio de una comparación entre el cuadrado medio y una estimación de error experimental arrojado. En este caso, el efecto de las variables excluidas (Concentración de Carbopol, AA y AB) tuvieron un valor-P superior a 0.05, lo cual indica que no es estadísticamente significativo al 95.0% de confianza, sin embargo, se observó que la concentración de Aceites Esenciales y la variable BB tuvieron el valor-P más pequeño, por lo tanto, fueron las variables que tuvieron un efecto más significativo sobre las formulaciones por el método en caliente (véase Fig. 36).

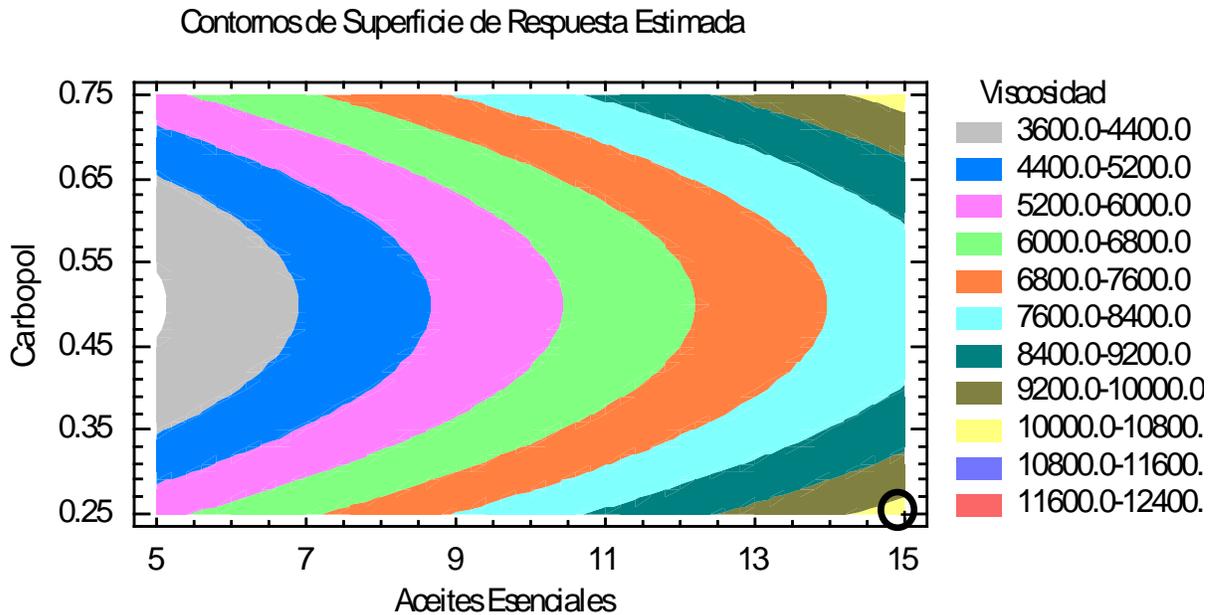
El comportamiento de la concentración de Aceites Esenciales fue directamente proporcional con respecto a la viscosidad indicando que a mayor concentración de Aceites Esenciales mayor viscosidad y a menor concentración de Aceites Esenciales, menor viscosidad (véase Fig. 37 y Fig. 38).



**Figura 37.** Efecto principal de formulaciones por el método en caliente.



**Figura 38.** Efectos principales de formulaciones por el método en caliente.



**Figura 39.** Contornos de superficie de respuesta para el método en caliente.

Posteriormente, la formulación óptima por el método en frío propuesta por el software fue: con un 0.25% de Carbopol y 15% de Aceites con lo que se obtiene una viscosidad de 10000-10800 cPs y se asegura que dicha formulación va a tener estabilidad física (véase Fig. 39).

Siendo esta combinación el punto factorial -1 (% Carbopol) ,+1 (% Aceites Esenciales) del diseño, con la cual se logra maximizar la viscosidad como factor de estabilidad física (véase Anexo 9.5).

La ecuación que se ajusta al modelo general del método en frío con las variables excluidas es la siguiente:

$$\mathbf{Viscosidad} = 10373.3 + 453.5 \cdot \text{Aceites Esenciales} - 36426.7 \cdot \text{Carbopol} + 36426.7 \cdot \text{Carbopol}^2$$

De acuerdo con los resultados anteriores, para las formulaciones por el método en frío, la influencia de la concentración del Carbopol es vital, ya que en algunas formulaciones, se produce la inversión de fases cuando la fase interna supera cierta concentración en el sistema. En una emulsión hipotética, formada por gotas del mismo tamaño e indeformables, la inversión de fases se produciría cuando la concentración de la fase interna es superior al 74,048% que corresponde al volumen ocupado por esferas rígidas en un acomodamiento compacto. <sup>[84]</sup>

Por otro lado, la influencia del pH también es fundamental, ya que condiciona la gelificación del Carbopol, que a su vez influye en la viscosidad, por lo tanto, se recomienda monitorear el pH durante todo el proceso de fabricación, para que en la fase de producto terminado no se tenga que desequilibrar la formulación para ajustarlo. El pH juega un papel muy importante a considerar en una emulsión, debido a las diferentes interacciones electrostáticas que se tienen al variarlo y la manera en que afecta a la estructura de los componentes presentes, misma que modificará las interacciones entre ellos y la estabilidad de la emulsión. <sup>[84]</sup>

La velocidad de centrifugación también es un factor importante que hay que tomar al momento de la formulación de un sistema, ya que aumenta las velocidades y probabilidades de que se presente un fenómeno de cremado, sedimentación o floculación en este, así como es una evaluación necesaria que se realiza para comprobar la estabilidad de una emulsión.

El efecto de la temperatura para la formación y estabilidad de las emulsiones es importante, ya que de esta depende el tipo de interacciones entre las moléculas presentes. Muchas de las emulsiones se fabrican a temperaturas cercanas a 20-25°C, pero algunos procesos industriales manejan temperaturas alejadas de estos valores, lo cual es necesario considerar.

La temperatura tiene acción directa en la solubilidad de todos los compuestos presentes y sus interacciones así como en la viscosidad de la emulsión entre otros factores. Finalmente la temperatura tanto como de almacenamiento como de las evaluaciones de estabilidad que se realizan a una emulsión, propicia la inestabilidad de esta disminuyendo su viscosidad, aumentando la floculación y coalescencia así como disminuyendo el HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de los emulsificantes y los componentes involucrados. <sup>[84]</sup>

La estabilidad de una formulación puede ser afectada por la concentración de Fase Acuosa y Fase Oleosa, cumpliéndose con la premisa de que la concentración de Carbopol tiene el mayor efecto sobre la viscosidad de la formulación para el caso del método en frío, no obstante, para el método en caliente, la concentración de Aceites Esenciales tiene el mayor efecto sobre la viscosidad.

Por otro lado, se cumple la premisa de que la estabilidad de la formulación depende del proceso de fabricación de la misma, ya que con el método en frío se obtuvo un producto más estable en comparación con el método en caliente, así como también se cumple la premisa de que las formulaciones que contienen Trietanolamina para estabilizar pH presentan mayor estabilidad, caso contrario a las formulaciones d1 y g1 (estabilizadas con NaOH al 10%) las cuales presentaron inestabilidad.

Finalmente, los procesos de fabricación tanto como en frío como en caliente de un emulgel de Aceites Esenciales, fueron aplicados en dos procedimientos de fabricación con el fin de que esta metodología pueda realizarse como actividad complementaria en las prácticas de laboratorio para la materia de Tecnología Farmacéutica I (véase Anexo 9.6).

## 9 Conclusiones

Se cumplió con el objetivo general de obtener una formulación óptima y estable con bajo contenido de excipientes grasos y con propiedades adecuadas para su aplicación tópica por medio de un diseño de experimentos  $3^2$  en donde se evaluó la influencia de la concentración de Fase Acuosa y porcentaje de Fase Oleosa, así como el método de fabricación con los cuáles se obtienen resultados satisfactorios en evaluaciones físicas, reológicas y organolépticas y de estabilidad.

La formulación óptima y estable obtenida de acuerdo al estudio estadístico deberá contener 0.75% de Carbopol Ultrez 10 NF con 15% de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto para el método en frío, así como 0.25% de Carbopol Ultrez 10 NF con 15% de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto para el método en caliente.

La concentración de Carbopol Ultrez 10 NF y de Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto, el método de fabricación y el agente estabilizador de pH tienen influencia en las características y en la estabilidad de las formulaciones evaluadas.

Se logró la fabricación de dos formulaciones de tipo robustas, las cuáles servirán de base para su posterior aplicación o mejora a nivel académico, con el fin de facilitar la comprensión acerca de las características de las formas farmacéuticas semisólidas, específicamente las emulsiones.

Se diseñó una formulación con ingredientes naturales (Alcanfor, Mentol y Aceites Esenciales de Romero y Eucalipto) con el objetivo de que el usuario final pueda tener mayores beneficios en el cuidado de la piel al no estar en contacto con agentes sintéticos y sus residuos.

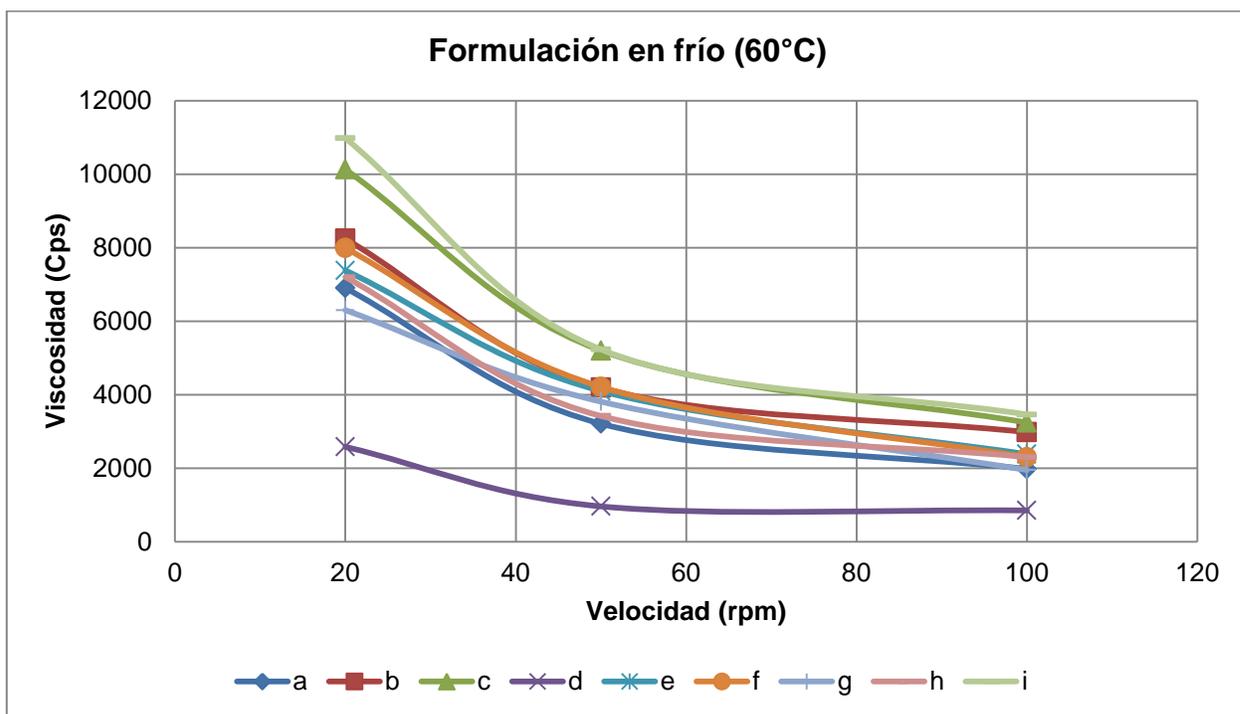
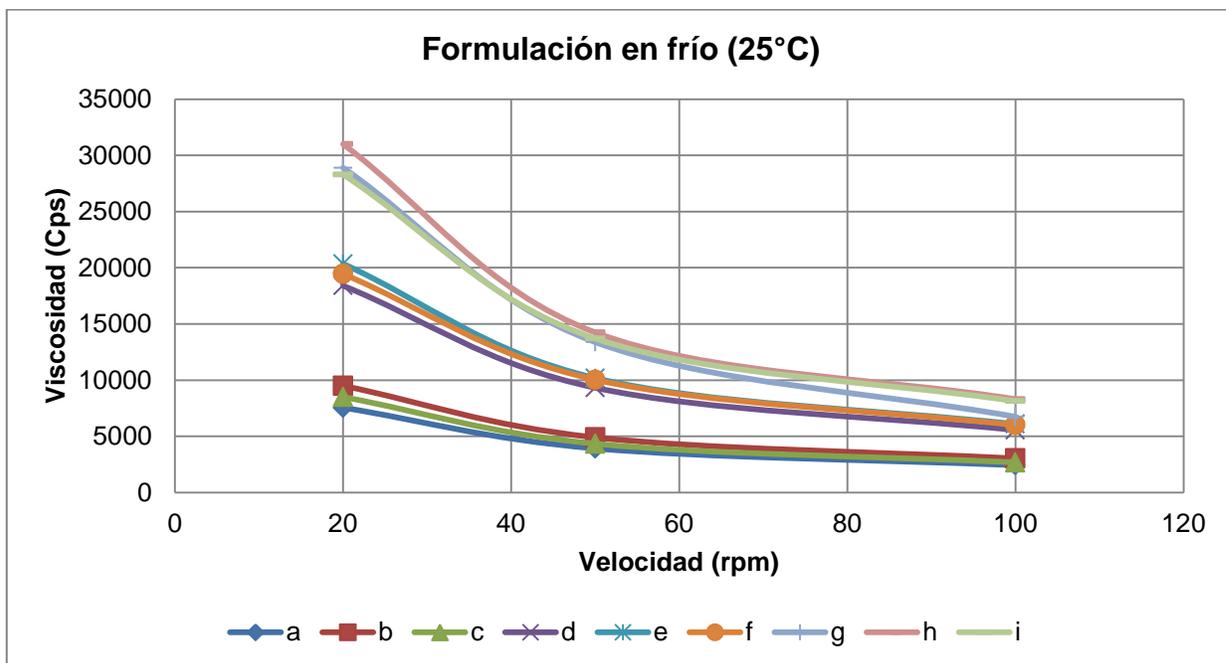
Para la mejora de este producto, se podría implementar una formulación con una concentración de Aceites Esenciales y de agentes rubefacientes más baja, con el fin de que el efecto de esta no sea irritante en la piel, agradable al olor y que no sea comedogénica, además, que contenga una viscosidad adecuada para su envase y aplicación con el fin de que al usuario final le sea de fácil aplicabilidad y a su vez que este pueda detectar un efecto satisfactorio, relajante y de frescura en la piel sin que sea necesario de varias aplicaciones continuas o de una sola aplicación que le cause algún tipo de incomodidad.

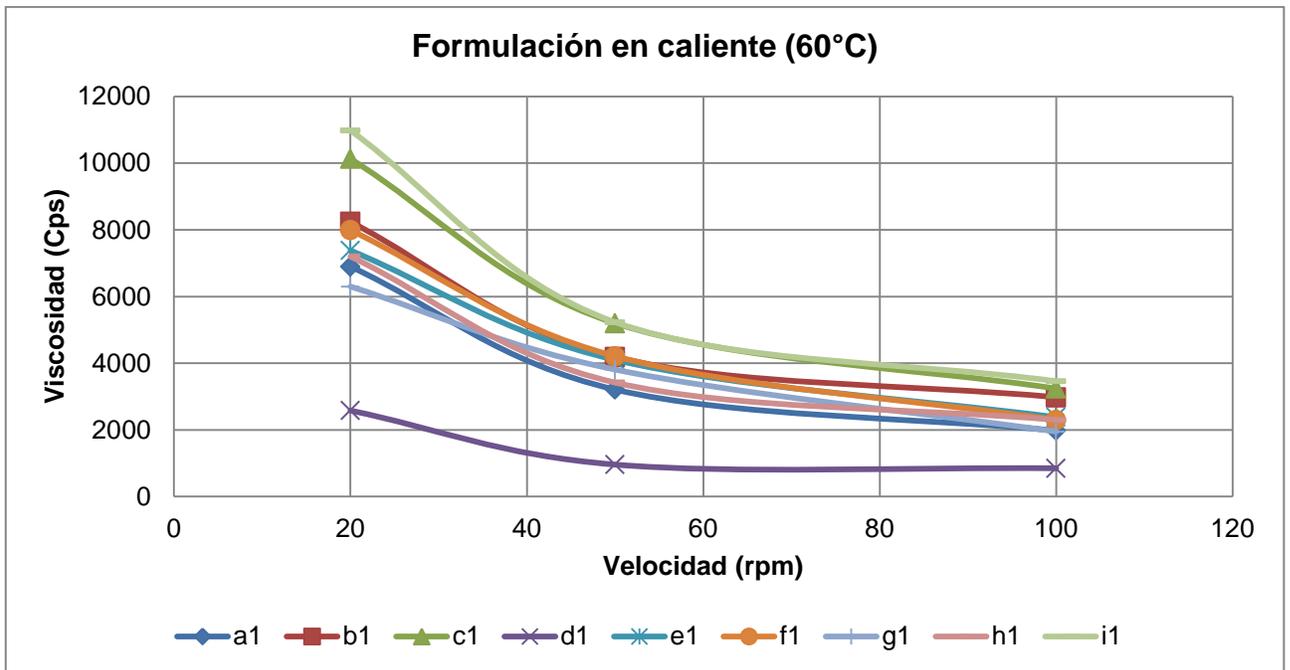
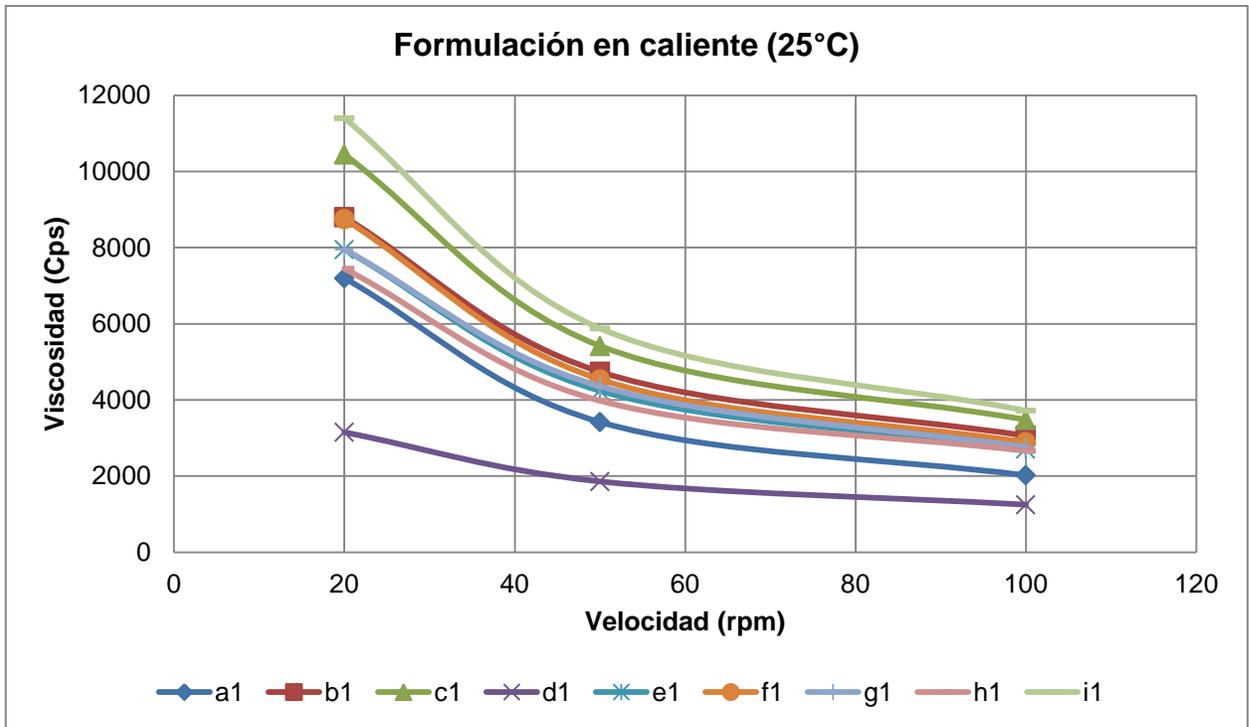
En cuanto a la mejora del proyecto en general, se pueden ampliar las variables de estudio (tamaño de glóbulo, penetrabilidad, potencial Z, velocidad de sedimentación, entre otros comportamientos reológicos) y esto a su vez puede dar paso al diseño de formulaciones inteligentes que se adapten a necesidades muy específicas.

Este tipo de proyectos da pie a la innovación y al desarrollo, aspectos que están marcados día a día por la ciencia y sociedad, siendo la educación y el conocimiento uno de los puentes que los une. A través de todo esto se fomenta el pensamiento crítico, se crea una base científica y se crea una ciudadanía con cultura científica.

## 9 Anexos

### 9.1 Reogramas generales





## 9.2 Resultados generales

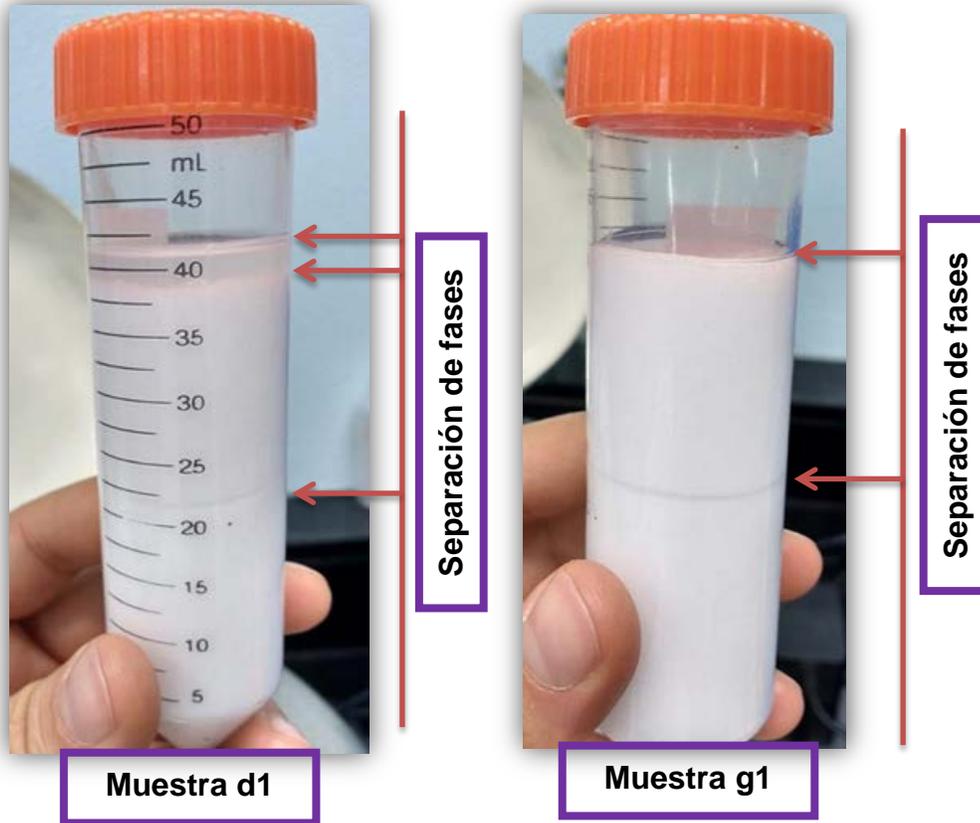
→ *Formulaciones en frío*

Sistema	Temperatura	% Fase Acuosa	% Fase Oleosa	rpm	Viscosidad	pH
a	25°C	0.25	5	20	7550	7
a	25°C	0.25	5	50	3930	7
a	25°C	0.25	5	100	2430	7
b	25°C	0.25	10	20	9400	7
b	25°C	0.25	10	50	4900	7
b	25°C	0.25	10	100	3030	7
c	25°C	0.25	15	20	8450	7
c	25°C	0.25	15	50	4350	7
c	25°C	0.25	15	100	2680	7
d	25°C	0.5	5	20	13980	7
d	25°C	0.5	5	50	9440	7
d	25°C	0.5	5	100	5750	7
e	25°C	0.5	10	20	20100	7
e	25°C	0.5	10	50	10120	7
e	25°C	0.5	10	100	6060	7
f	25°C	0.5	15	20	19350	7
f	25°C	0.5	15	50	9970	7
f	25°C	0.5	15	100	6000	7
g	25°C	0.75	5	20	28400	7
g	25°C	0.75	5	50	12290	7
g	25°C	0.75	5	100	6680	7
h	25°C	0.75	10	20	28875	7
h	25°C	0.75	10	50	13870	7
h	25°C	0.75	10	100	8285	7
i	25°C	0.75	15	20	27500	7
i	25°C	0.75	15	50	13520	7
i	25°C	0.75	15	100	8130	7

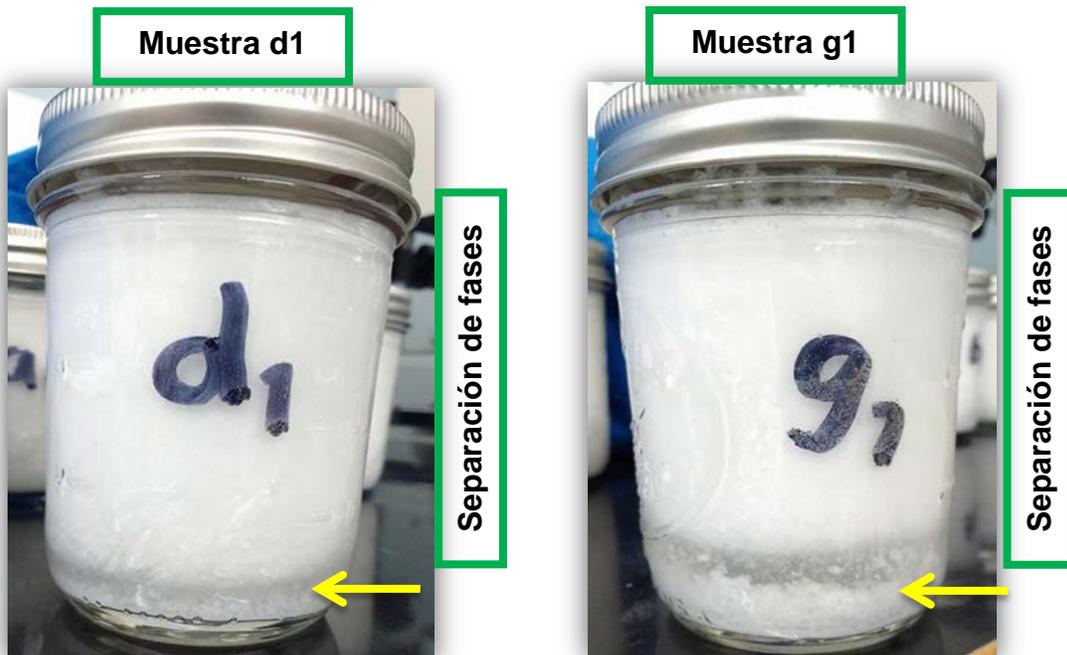
→ Formulaciones en caliente

Sistema	Temperatura	% Fase Acuosa	% Fase Oleosa	rpm	Viscosidad	pH
a <sub>1</sub>	25°C	0.25	5	20	6340	7
a <sub>1</sub>	25°C	0.25	5	50	2715	7
a <sub>1</sub>	25°C	0.25	5	100	1870	7
b <sub>1</sub>	25°C	0.25	10	20	7835	7
b <sub>1</sub>	25°C	0.25	10	50	3865	7
b <sub>1</sub>	25°C	0.25	10	100	2370	7
c <sub>1</sub>	25°C	0.25	15	20	10140	7
c <sub>1</sub>	25°C	0.25	15	50	5030	7
c <sub>1</sub>	25°C	0.25	15	100	3020	7
d <sub>1</sub>	25°C	0.5	5	20	6450	7
d <sub>1</sub>	25°C	0.5	5	50	1080	7
d <sub>1</sub>	25°C	0.5	5	100	920	7
e <sub>1</sub>	25°C	0.5	10	20	7060	7
e <sub>1</sub>	25°C	0.5	10	50	3925	7
e <sub>1</sub>	25°C	0.5	10	100	2270	7
f <sub>1</sub>	25°C	0.5	15	20	10895	7
f <sub>1</sub>	25°C	0.5	15	50	4095	7
f <sub>1</sub>	25°C	0.5	15	100	2240	7
g <sub>1</sub>	25°C	0.75	5	20	6565	7
g <sub>1</sub>	25°C	0.75	5	50	3675	7
g <sub>1</sub>	25°C	0.75	5	100	1725	7
h <sub>1</sub>	25°C	0.75	10	20	6765	7
h <sub>1</sub>	25°C	0.75	10	50	3500	7
h <sub>1</sub>	25°C	0.75	10	100	2365	7
i <sub>1</sub>	25°C	0.75	15	20	10925	7
i <sub>1</sub>	25°C	0.75	15	50	5220	7
i <sub>1</sub>	25°C	0.75	15	100	3515	7

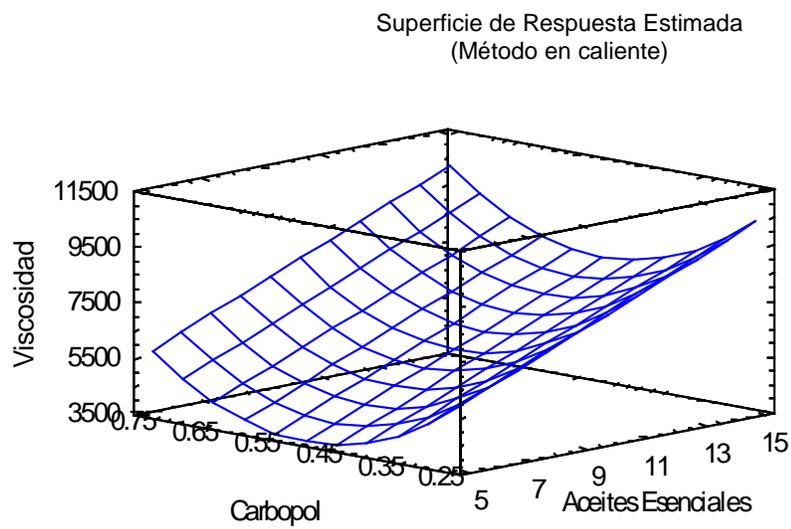
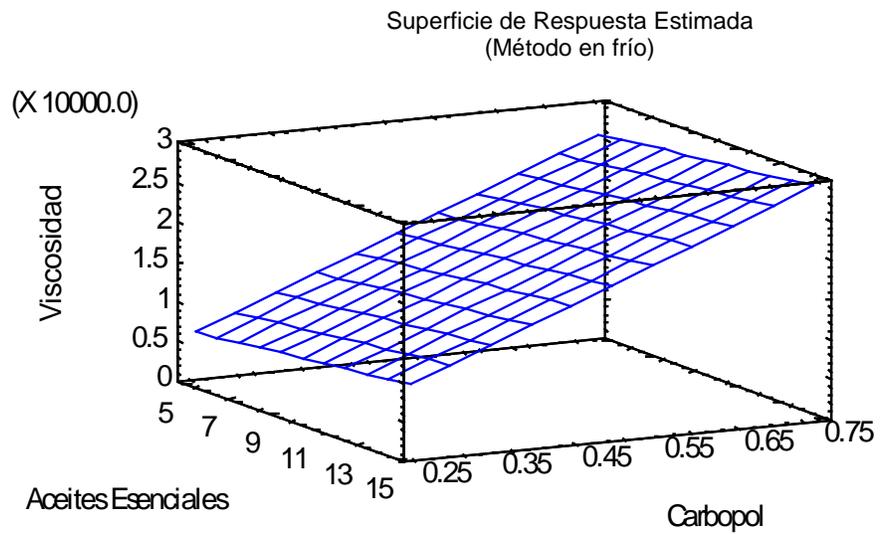
### 9.3 Muestras que presentaron cambios (Centrífuga)



### 9.4 Muestras que presentaron cambios (Cámara climática)



## 9.5 Gráficos de superficie de respuesta



## **9.6 Procedimientos de fabricación en frío y en caliente**



# Tecnología Farmacéutica

<b>Emulgel de Aceites Esenciales al 13% (Método en frío)</b>			<b>Procedimiento de Fabricación</b>	
			PNO: TFS-002	En vigor: Mayo 2017
Escrito por: Pamela Araiza			Sustituye a: TFS-001	
Revisado por: Verónica Zamora			Próxima Revisión: Mayo 2019	
Aprobado por: Enrique Amador				

**Equipo:**

Integrantes	Firma

Lote No. \_\_\_\_\_

Fecha de Inicio: \_\_\_\_\_  
Fecha de Término: \_\_\_\_\_

1.- **Tamaño estándar del lote:** \_\_\_\_\_ g.

2.- **Descripción:** Semisólido, opaco, color blanco, estable, sin partículas suspendidas. Consistencia dependiente de la concentración de Carbopol Ultrez 10 NF\*, pH de 6 a 7.

3.- **Seguridad:** El personal involucrado en la manufactura y control de semisólidos, deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado y cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

4.- **Orden de Producción:**

FÓRMULA MAESTRA			PESADO Inició: _____ hrs. Terminó: _____ hrs.					
Clave	Componente	%	p/250 g	Peso real	Lote No.	Surtió	Verificó	Fecha
	Aceite de Romero	1.50	3.75 g					
	Extracto de Eucalipto	1.50	3.75 g					
	Mentol Natural	4.0	10 g					
	Alcanfor Sintético	6.0	15 g					
	Carbopol Ultrez 10 NF*	0.25	0.62 g					
		0.50	1.25 g					
		0.90	1.87 g					

	Tween 20	1.60	4.0 g				
	Span 20	1.40	2.10 g				
	Metilparabeno	0.20	4.90 g				
	Propilparabeno	0.05	0.12 g				
	Butilhidroxitolueno (BHT)	0.10	0.25 g				
	Etanol	2.0	5 mL				
	Trietanolamina	0.30	0.75 g				
		0.60	1.50 g				
		0.90	2.25 g				
	Agua destilada	cbp	cbp				

\* El profesor indicará que cantidad de excipiente a utilizar.

### 5.- Equipo y Material:

Material	Capacidad	Cantidad
Charola de plástico	28 x 49 x 9 cm	1
Espátula de acero inoxidable acanalada	-----	1
Vaso de precipitados	250 mL	2
Vaso de precipitados	50 mL	2
Vaso de precipitados	400 mL	1
Vidrio de reloj	-----	1
Varilla de vidrio	-----	3
Malla #20	-----	1
Piseta con agua destilada	-----	1
Termómetro	-----	1
Barra Magnética	-----	1
Tiras Reactivas de pH	-----	1
Agitador de propela Caframo	-----	1
Probeta Graduada	100 mL	1

- Balanza Analítica
- Viscosímetro Brookfield RVT
- Agitador Ultraturrax
- Parrilla de calentamiento

## 6.- Procedimiento:

6.1	Surtido y pesado de materias primas	Realizó		Verificó
	a. Verificar orden y limpieza de central de pesadas.			
	b. Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de las materia primas.			
	c. Verificar la identificación de las materias primas surtidas.			
	d. Pesar e identificar las materias primas.			
	e. Registrar en la bitácora de la balanza analítica empleada la información requerida.			
	f. Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.			
	g. Limpiar la central de pesadas.			

6.2	Fabricación del granel (Para 250 g)	Realizó		Verificó
	<b>Preparación de la Fase Oleosa</b>			
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.			
	b. Identificar cubículo asignado.			
	c. En un vaso de precipitados de 50 mL, pesar el BHT.			
	d. Pesar en el mismo vaso el Aceite de Romero y el Aceite de Eucalipto con ayuda de una pipeta veral.			
	e. Adicionar Alcanfor y triturarlo con ayuda de una varilla de vidrio.			
	f. Mezclar y disolver todo con ayuda de una varilla de vidrio. *NOTA: El alcanfor deja pequeños restos, que no es necesario que se disuelvan.			
	g. Adicionar Span 20 y homogeneizar con la varilla de vidrio.			

	<b>Preparación de la Fase Acuosa</b>			
	a. Tamizar Carbopol Ultrez 10 NF* a través de una malla #20, recuperándolo en un vidrio de reloj.			
	b. Pesar un vaso de 400 mL y registrar masa. (1) Masa: ____g			
	c. Adicionar al vaso de precipitados pesado en "b", 100 mL de Agua Destilada, medidos con una probeta graduada.			
	d. Adicionar lentamente el Carbopol Ultrez 10 NF*, dejar que se hidrate y posteriormente dispersar utilizando un mezclador de propela, hasta la desaparición de grumos visibles. Inicio: ____ hrs      Término: ____ hrs			
	e. Medir el pH, utilizando tiras reactivas. (1)pH: ____			
	f. Adicionar la Trietanolamina y mezclar con ayuda de un agitador de vidrio por 3 minutos, medir pH, utilizando tiras reactivas. (Mezcla A) Inicio: ____ hrs      Término: ____ hrs (1)pH final: ____			
	g. En un vaso de 50 mL, adicionar las cantidades pesadas de			

	Metilparabeno, Propilparabeno y Mentol.			
	h. Disolver los Parabenos y el Mentol con 10 mL de Etanol, ayudándose con un agitador de vidrio. (Mezcla B)			
	i. Adicionar Mezcla B a Mezcla A y homogeneizar, utilizando una varilla de vidrio.			
	j. Añadir a esta Mezcla el Tween 20 y homogeneizar utilizando una varilla de vidrio.			Página 4 de 6

	<b>Preparación del Emulgel</b>			
	a. Añadir Fase Oleosa a Fase Acuosa y homogeneizar, utilizando una varilla de vidrio.			
	b. Obtener la masa real de la Mezcla anterior por diferencia de peso. (1)Peso vaso pp 250 mL vacío: _____ g (2)Peso vaso pp 250 mL + mezcla: _____ g (3)Peso de la mezcla: _____ g			
	c. Adicionar agua destilada hasta completar 250 g de formulación.			
	d. Homogeneizar 1 minuto, utilizando el Ultraturrax. Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs			

**Conciliación parcial:**

(1) Volumen teórico: \_\_\_\_\_ mL

(2) Volumen real: \_\_\_\_\_ mL

%Rendimiento=  $2/1 \times 100 = \frac{\text{_____}}{\text{_____}} \times 100 =$

Observaciones:

---



---



---

6.3	Evaluación del Emulgel	Realizó		Verificó
	<b>Descripción</b>			
	a. Reportar la apariencia, color y olor del Emulgel.			
	<b>Viscosidad</b>			
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control.			
	b. Verificar la limpieza del viscosímetro.			
	c. Colocar la aguja #6 en el viscosímetro y fijar la velocidad a 5 rpm.			
	d. Introducir la aguja en el vaso que contiene el Emulgel, una vez dentro, centrarla.			
	e. Encender el viscosímetro y deja que funcione libremente durante 1 minuto y anotar lectura. Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs (1)Lectura: _____			

	<p>f. Llevar a cabo la determinación anterior por triplicado. (Esperar 2 minutos entre cada determinación).</p> <p>Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs</p> <p>(1)Lectura: _____</p> <p>Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs</p> <p>(2)Lectura: _____</p> <p>Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs</p> <p>(3)Lectura: _____</p>		
	<p>g. Verificar el factor de corrección.</p> <p>Factor de corrección: _____</p> <p>Registrar las lecturas en Centipoises:</p> <p>(1)Lectura: _____</p> <p>(2)Lectura: _____</p> <p>(3)Lectura: _____</p> <p>*NOTA: Verificar si el viscosímetro es digital o manual.</p>		
	<p>h. Registrar en la bitácora del viscosímetro la información requerida.</p>		
	<p>i. Trasladar el material usado para la determinación de la viscosidad al cubículo de proceso asignado.</p>		
	<p>j. Limpiar cubículo de control.</p>		

	pH	Realizó	Verificó
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control.		
	b. Colocar 75 mL del Emulgel fabricado en un vaso de precipitados de 100 mL.		
	c. Introducir una tira de pH en el Emulgel colocado en el vaso de precipitados de 100 mL.		
	d. Observar la coloración obtenida y anotar el pH equivalente. (1) pH: _____		
	e. Trasladar el material usado para la determinación del pH al cubículo de proceso asignado.		
	f. Limpiar cubículo de control.		

6.4	Acondicionamiento	Realizó	Verificó
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.		
	b. Identificar el cubículo asignado.		
	c. Colocar la solución fabricado en el material de empaque adecuado. (Tarro cilíndrico de HDPE 7.5 x 5.5 cm/250 mL)		
	d. Acondicionar el producto.		

**Conciliación de acondicionamiento:**

(1) Número de piezas teóricas acondicionadas: \_\_\_\_\_

(2) Número de piezas reales acondicionadas: \_\_\_\_\_

%Rendimiento=  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 =$

Observaciones:

---

---

---

**Conciliación final:**

(1) Volumen teórico: \_\_\_\_\_

(2) Volumen final obtenido: \_\_\_\_\_

Merma de Control de Calidad: \_\_\_\_\_

%Rendimiento=  $2/1 \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 =$

Comentarios finales:

---

---

---



# Tecnología Farmacéutica

<b>Emulgel de Aceites Esenciales al 13% (Método en caliente)</b>			<b>Procedimiento de Fabricación</b>	
			PNO: TFS-002	En vigor: Mayo 2017
Escrito por: Pamela Araiza			Sustituye a: TFS-001	
Revisado por: Verónica Zamora			Próxima Revisión: Mayo 2019	
Aprobado por: Enrique Amador				

**Equipo:**

Integrantes	Firma

Lote No. \_\_\_\_\_

Fecha de Inicio: \_\_\_\_\_  
Fecha de Término: \_\_\_\_\_

1.- **Tamaño estándar del lote:** \_\_\_\_\_ g.

2.- **Descripción:** Semisólido, opaco, color blanco, estable, sin partículas suspendidas. Consistencia dependiente de la concentración de Carbopol Ultrez 10 NF\*, pH de 6 a 7.

3.- **Seguridad:** El personal involucrado en la manufactura y control de semisólidos, deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado y cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

4.- **Orden de Producción:**

FÓRMULA MAESTRA			PESADO Inició: _____ hrs. Terminó: _____ hrs.					
Clave	Componente	%	p/250 g	Peso real	Lote No.	Surtió	Verificó	Fecha
	Aceite de Romero	1.50	3.75 g					
	Extracto de Eucalipto	1.50	3.75 g					
	Mentol Natural	4.00	10.00 g					
	Alcanfor Sintético	6.00	15.00 g					
	Carbopol Ultrez 10 NF*	0.25	0.62 g					
		0.50	1.25 g					
		0.90	1.87 g					

	Palmitato de Octilo	3.20	8.0 g					
	Palmitato de Isopropilo	1.30	3.25 g					
	Metilparabeno	0.20	0.50 g					
	Propilparabeno	0.30	0.75 g					
	Dimeticona	0.70	1.75 g					
	Ciclometicona	1.90	4.75 g					
	PEG-150-Estearato	0.30	0.75 g					
	Alcohol Cetílico	2.40	6.00 g					
	Ácido Esteárico	0.30	0.75 g					
	Germall 115	0.20	0.50 g					
	Glicerina	10.50	26.25 g					
	Dióxido de Titanio	0.10	0.25 g					
	EDTA Disódico	0.10	0.25 g					
	NaOH al 10%	cbp	cbp					
	Alcohol Estearílico	1.60	4.00 g					
	Agua destilada	cbp	cbp					

\* El profesor indicará que cantidad de excipiente a utilizar.

#### 5.- Equipo y Material:

Material	Capacidad	Cantidad
Charola de plástico	28 x 49 x 9 cm	1
Espátula de acero inoxidable acanalada	-----	1
Vaso de precipitados	250 mL	2
Vaso de precipitados	400 mL	1
Vidrio de reloj	-----	1
Varilla de vidrio	-----	3
Malla #20	-----	1
Piseta con agua destilada	-----	1
Termómetro	-----	1
Barra Magnética	-----	1
Tiras Reactivas de pH	-----	1
Agitador de propela Caframo	-----	1
Probeta Graduada	100 mL	1

- Balanza Analítica
- Viscosímetro Brookfield RVT
- Agitador Ultraturax
- Parrilla de calentamiento

## 6.- Procedimiento:

6.1	Surtido y pesado de materias primas	Realizó		Verificó
	a. Verificar orden y limpieza de central de pesadas.			
	b. Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de las materias primas.			
	c. Verificar la identificación de las materias primas surtidas.			
	d. Pesar e identificar las materias primas.			
	e. Registrar en la bitácora de la balanza analítica empleada la información requerida.			
	f. Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado.			
	g. Limpiar la central de pesadas.			

6.2	Fabricación del granel (Para 250 g)	Realizó		Verificó
	<b>Preparación de la Fase Oleosa</b>			
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.			
	b. Identificar cubículo asignado.			
	c. En un vaso de precipitados de 250 mL disolver el Palmitato de Octilo, Palmitato de Isopropilo, Dimeticona y Cicloteticona a 75°C aproximadamente con agitación manual durante 5-10 min.			
	d. Pesar y agregar en el mismo vaso el PEG-150-Diestearato, alcohol Estearílico, Alcohol cetílico, Ácido esteárico y Propilparabeno a 75°C aproximadamente con agitación manual durante 5-10 min.			
	e. Dejar enfriar aproximadamente a 50-60°C (Mezcla A).			
	f. Agregar a la Mezcla A: Germall 115, Aceite de Romero, Aceite de Eucalipto, Alcanfor y Mentol y homogeneizar con la varilla de vidrio.			

	<b>Preparación de la Fase Acuosa</b>			
	a. En un vaso de 400 mL, disolver la Glicerina con el Dióxido de Titanio a 75°C aproximadamente con agitación manual durante 5-10 min.			
	b. Tamizar Carbopol Ultrez 10 NF* a través de una malla #20, recuperándolo en un vidrio de reloj.			
	c. Adicionar al vaso de precipitados en "a" el Carbopol Ultrez 10 NF, Metilparabeno y EDTA Disódico a 75°C aproximadamente con agitación manual durante 5-10 min.			
	d. Dejar enfriar aproximadamente a 50-60°C (Mezcla B).			

	<b>Preparación del Emulgel</b>			
	a. Añadir Fase Oleosa a Fase Acuosa y homogeneizar, utilizando una varilla de vidrio.			<b>Página 4 de 6</b>
	b. Medir pH con ayuda de tiras reactivas y ajustarlo a 7.0-7.5 con ayuda de una solución de NaOH al 10%.			
	c. Adicionar agua destilada hasta completar 250 g de formulación.			
	d. Homogeneizar 1 minuto, utilizando el Ultraturrax. Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs			

**Conciliación parcial:**

(1) Volumen teórico: \_\_\_\_\_ mL

(2) Volumen real: \_\_\_\_\_ mL

%Rendimiento=  $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\text{_____}}{\text{_____}} \times 100 =$

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6.3	Evaluación del Emulgel	Realizó	Verificó
	<b>Descripción</b>		
	a. Reportar la apariencia, color y olor del Emulgel.		
	<b>Viscosidad</b>		
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control.		
	b. Verificar la limpieza del viscosímetro.		
	c. Colocar la aguja #6 en el viscosímetro y fijar la velocidad a 5 rpm.		
	d. Introducir la aguja en el vaso que contiene el Emulgel, una vez dentro, centrarla.		
	e. Encender el viscosímetro y deja que funcione libremente durante 1 minuto y anotar lectura. Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs (1)Lectura: _____		
	f. Llevar a cabo la determinación anterior por triplicado. (Esperar 2 minutos entre cada determinación). Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs (1)Lectura: _____ Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs (2)Lectura: _____ Inicio: _____ hrs                      Término: _____ hrs (3)Lectura: _____		

	<p>g. Verificar el factor de corrección. Factor de corrección: _____ Registrar las lecturas en Centipoises: (1)Lectura: _____ (2)Lectura: _____ (3)Lectura: _____ *NOTA: Verificar si el viscosímetro es digital o manual.</p>			
	<p>h. Registrar en la bitácora del viscosímetro la información requerida.</p>			
	<p>i. Trasladar el material usado para la determinación de la viscosidad al cubículo de proceso asignado.</p>			
	<p>j. Limpiar cubículo de control.</p>			

	<b>pH</b>	<b>Realizó</b>		<b>Verificó</b>
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo de control.			
	b. Colocar 75 mL del Emulgel fabricado en un vaso de precipitados de 100 mL.			
	c. Introducir una tira de pH en el Emulgel colocado en el vaso de precipitados de 100 mL.			
	d. Observar la coloración obtenida y anotar el pH equivalente. (1) pH: _____			
	e. Trasladar el material usado para la determinación del pH al cubículo de proceso asignado.			
	f. Limpiar cubículo de control.			

<b>6.4</b>	<b>Acondicionamiento</b>	<b>Realizó</b>		<b>Verificó</b>
	a. Verificar orden y limpieza del cubículo asignado.			
	b. Identificar el cubículo asignado.			
	c. Colocar la solución fabricado en el material de empaque adecuado. (Tarro cilíndrico de HDPE 7.5 x 5.5 cm/250 mL)			
	d. Acondicionar el producto.			

**Conciliación de acondicionamiento:**

(1) Número de piezas teóricas acondicionadas: \_\_\_\_\_

(2) Número de piezas reales acondicionadas: \_\_\_\_\_

%Rendimiento=  $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 =$

Observaciones:

---

---

---

**Conciliación final:**

(1) Volumen teórico: \_\_\_\_\_

(2) Volumen final obtenido: \_\_\_\_\_

Merma de Control de Calidad: \_\_\_\_\_

%Rendimiento=  $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 =$

Comentarios finales:

---

---

---

## 10 Referencias

- [<sup>1</sup>] Walters, K., A., *Drug delivery-Topical and Transdermal routes*. An-eX Analytical Services Ltd, Cardiff, United Kingdom, 2013. [16 Páginas]
- [<sup>2</sup>] Ueda, Clarence, T., et al, *Topical and Transdermal drug products*. The Topical/Transdermal Ad Hoc Advisory Panel for the USP Performance Tests of Topical and Transdermal Dosage, United States 2013. [15 Páginas]
- [<sup>3</sup>] Haneefal, Mohamed, K., P., et al, *Emulgel an advanced review*. Research Scholar, School of Chemical & Biotechnology, SASTRA University, Tamil Nadu, India, 2013. [5 Páginas]
- [<sup>4</sup>] Can, Baser, K. y Buchbauer, G., *Handbook of essential oils: Science, Technology and Applications*. CRC Press, Florida, 2009. [994 Páginas]
- [<sup>5</sup>] Gennaro, A., R., *Remington: Farmacia Volumen 2*. Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2003. [2506 Páginas]
- [<sup>6</sup>] Montgomery, D., C., *Diseño y análisis de experimentos*. Editorial Mc Graw Hill, México, 2004. [571 Páginas]
- [<sup>7</sup>] Gutiérrez, H., P., et al, *Análisis y diseño de experimentos*. Editorial Limusa Wiley, México, 2004. [686 Páginas]
- [<sup>8</sup>] Sataloff, R., T., y Sclafani, A., P., *Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head & Neck Surgery: Facial Plastic and Reconstructive Surgery (Volumen 3)*. JP Medical, London, 2015. [1112 Páginas]

[<sup>9</sup>] Pérez, Jesús, M. y Borge, José, N., Fisiología general: La piel, estructura y funciones. Open Ware Course, México, 2011. [7 Páginas]

[<sup>10</sup>] Martínez, A., Aceites esenciales. Universidad de Antioquia, Medellin, 2003. [34 Páginas]

[<sup>11</sup>] Chamorro, E., Zambón, S., et al, Study of the chemical composition of essential oils by gas chromatography. National Technological University, Argentina, 2012. [19 Páginas]

[<sup>12</sup>] Silva, C., M., Silvestre, A., J., D., et al, Supercritical fluid extraction of vegetable matrices: Applications, trends, and future perspectives of a convincing green technology. The journal of supercritical fluids, Portugal, 2014. [62 Páginas]

[<sup>13</sup>] NCert Group, Chapter 5: Morphology of flowering plants. NCert solutions, California, 2013. [12 Páginas]

[<sup>14</sup>] Toronto Prep. School, Plants, anatomy, growth and function. Toronto Prep. School, Toronto, 2015. [7 Páginas]

[<sup>15</sup>] Pengelly, A., The constituents of medicinal plants. Cabi Publishing, Second Edition, U.K., 1996. [21 Páginas]

[<sup>16</sup>] Salgueiro, L., and Zuzarte, M., Essential oils chemistry. Bioactive Essential Oils and Cancer, Río de Janeiro, 2015. [11 Páginas]

[<sup>17</sup>] Farrington, D., Cold pressing. Farringtons Mellow Yellow, Northamptonshire, 2012. [5 Páginas]

[18] Tongnuanchan, P., Benjakul, S., Essential Oils: Extraction, Bioactivities and their uses for Food Preservation. Journal of Food Science, Chicago, 2014. [19 Páginas]

[19] Mohamed, H., Duba, S., Bioactive compounds and antioxidant activities of different grape (*Vitis vinifera* L.) seed oils extracted by supercritical CO<sub>2</sub> and organic Solvent. Lwt - Food science and technology, Belgium, 2016. [6 Páginas]

[20] Rivera, J., Combustibles de tercera generación. Sustentabilidad y sustentabilidad, México, 2014. [23 Páginas]

[21] Lawless, J., Introduction to absolute concentrations. Lotus Garden Botanicals, Arizona, 2012. [6 Páginas]

[22] Zermane, A., Larkeche, O., Optimization of Algerian rosemary essential oil extraction yield by supercritical CO<sub>2</sub> using response surface methodology. Comptes Rendus Chimie, France, 2016. [6 Páginas]

[23] The herb society of America's, Essential facts for rosemary: *Rosmarinus officinalis*. The herb society of America's, Ohio, 2009. [2 Páginas]

[24] López, M., El romero: Planta aromática con efectos antioxidantes. Ámbito farmacéutico: Fitoterapia, México, 2008. [4 Páginas]

[25] Sosa, R., Rhode, A., et al, Romero (*Rosmarinus officinalis*): una revisión de sus usos no culinarios. Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad de Puebla, Ciencia y Mar, México, 2011. [14 Páginas]

[26] Guiachetti, D., and Taddei, I., *An interpretative research on the variability of the choleric action of the essence of Rosmarinus Officinales L. in rat.* Istituto di Scienze Farmacologiche, Università, di Siena, Italy, 2012. [7 Páginas]

[27] Ban, L., Zhao, L., et al, *Antioxidant activities from different Rosemary clonal lines.* Kemin Industries, Inc., China, 2016. [16 Páginas]

[28] Moghtader, M., Afzali, D., *Study of the antimicrobial properties of the essential oil of rosemary.* Eurasia, J. Agric., China, 2009. [4 Páginas]

[29] Sakina, M., Jeremy, J., *Diterpenes of rosemary (Rosmarinus officinalis): Defining their potencial for anti-cancer activity.* College of Pharmacy, University of Illinois, Chicago, 2015. [9 Páginas]

[30] Sedigui, R., Zhao, Y., *Preventive and protective properties of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) in obesity and diabetes mellitus of metabolic disorders: a brief review.* North Carolina Agricultural and Technical State University, Kannapolis, 2015. [6 Páginas]

[31] El-betagi, H., Osama, A., et al, *Effect of low doses  $\gamma$ -irradiation on oxidative stress and secondary metabolites production of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) callus culture.* Biochemistry Department, Faculty of Agriculture, Cairo University Cairo, 2011. [13 Páginas]

[32] Ferlemi, A., Kellici, T., et al, *Rosemary tea consumption results to anxiolytic- and anti-depressant-like behavior of adult male mice and inhibits all cerebral area and liver cholinesterase activity; phytochemical investigation and in silico studies.* Laboratory of Pharmacognosy & Chemistry of Natural Products, Department of Pharmacy, University of Patras, Greece, 2015. [38 Página]

[33] Obregón, C. y Restrepo, N., *El eucalipto: una opción de alta rentabilidad.* Revista Especie, Colombia, 2006. [7 Páginas]

[34] Moreno, J., López, G. et al, *Modelación y optimización del proceso de extracción de aceite esencial de eucalipto (Eucalyptus globulus).* Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Trujillo, Scientia Agropecuaria, Trujillo, 2010. [8 Páginas]

[35] Ruedas, X. y Mogollón, Fernando, *Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de las especies Eucalyptus globulus y E. calmdulensis de tres zonas de Pamplona (Colombia).* Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas, Colombia, 2012. [11 Páginas]

[36] Herculano, E., Haroldo, C., et al, *Physicochemical and antimicrobial properties of nanoencapsulated Eucalyptus staigeriana essential oil.* Department of Analytical and Physical Chemistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, 2014. [7 Páginas]

[37] Zakia, B., Hayate, H., et al, *Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of Eucalyptus globulus fruits.* Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques, Université de Tizi-Ouzou, Algérie, 2016. [5 Páginas]

[38] Quan, V., Sathira, H., et al, *Physicochemical, antioxidant and anti-cancer activity of Eucalyptus robusta leaf aqueous extract.* Department of Medical Oncology, Calvary Mater Newcastle Hospital, Australia, 2014. [15 Páginas]

[39] Rossi, Y., Palacios, S., et al, *Insecticidal toxicity of Eucalyptus cinerea essential oil against Musca domestica and possible uses according to the metabolic response of flies.* Laboratorio de Química Fina y Productos Naturales, Universidad Católica de Córdoba, Argentina, 2014. [11 Páginas]

[40] Shah, G., Kaur, M., et al, *Pharmacognostic parameters of Eucalyptus globulus leaves.* Department of Pharmacognosy, Khalsa college of Pharmacy, India, 2013. [9 Páginas]

[41] Tolba, H., Moghrani, H., et al, *Essential oil of Algerian Eucalyptus citriodora: Chemical composition, antifungal activity.* Laboratory of Mycology, Pasteur Institute, Algeria, 2015. [5 Páginas]

[42] Real Academia Española, *Diccionario de la Lengua Española.* Asociación de Academias de la Lengua Española, Madrid, 2016. [En línea] Disponible en: <http://dle.rae.es/?w=diccionario>

[43] Matthews, Paul, Derry Sheena, et al, *Topical rubefaciants for acute and chronic pain in adults.* University of Oxford, Pain Research Unit, United Kingdom, 2011. [10 Páginas]

[44] Carmichael, J., A., *Skin sensitivity and transdermal drug delivery.* Department of Dermatology, South Cleveland Hospital, Middlesbrough, England, 2012. [8 Páginas]

[45] Chen, W., Vermak, I., et al, *Camphor: A fumigant during the Black Death a coveted fragrant Wood in ancient Egypt and Babylon, a review.* Molecules, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Tshwane University of Technology, South Africa, 2013. [9 Páginas]

[46] Orwa, C., et al, *Cinamomum camphora (Kapur, camphora tree)*. Agroforestry Database 4.0, Kenya, 2009. [5 Páginas]

[47] Blokhman, O., *Cinamomun camphore*. Top Tropicals: Rare tropical plants for home and garden, Florida, 2016. [2 Páginas]

[48] Xieng, F., Chai, Jia, K., et al, *Transdermal permeation of drugs with different lipophilicity: Effect of penetration enhancer camphor*. Research Institute, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 2016. [11 Páginas]

[49] Sokolova, A., Yarovaya, Olga L., et al, *Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives*. N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 2015. [38 Páginas]

[50] Kasiraman, G., Nagalingam, B., et al, *Performance, emission and combustion improvements in a direct injection diesel engine using cashew nut shell oil as fuel with camphor oil blending*. Department of Mechanical Engineering, SRM University, Kattankulathur, 2012. [4 Páginas]

[51] Boeckman, Robert, K., Miller, Y., Savage, D., et al, *Total synthesis of a possible specific and effective acid-targeted cancer diagnostic, a camphor derived bis-N-oxide dimer*. Department of Chemistry, University of Rochester, Rochester, 2011. [2 Páginas]

[52] Ranganathan, Rohit, G., Kantheti, S., et al, *Recent developments of camphor based carbon nanomaterial: Their latent applications and future prospects*. Polymers and Functional Materials Division, CSIR-Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, 2015. [8 Páginas]

[53] Wang, Y., Jin, J., Yang, Z., et al, Camphor sulfonamide derivatives as novel, potent and selective CXCR3 antagonists. Molecular Discovery Research, GlaxoSmithKline, King of Prussia, 2008. [4 Páginas]

[54] Laude, E., Morice, T., Grattan, J., The antitussive effects of methol camphor and cineole in conscious guinea pigs. Department of Experimental Medicine, University of Sheffield, Sheffield, 2002. [11 Páginas]

[55] Rezaq, N., Mogensen, B., et al, Systemic Absorption of the Sunscreens Benzophenone-3, Octyl-Methoxycinnamate and 3-(4-Methyl-Benzylidene) Camphor After Whole-Body Topical Application and Reproductive Hormone Levels in Humans. Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, Rigshospitalet, 2015. [5 Páginas]

[56] Shah, P., Jin, J., D'Mello, P., A review of medicinal uses and pharmacological effects of Mentha piperita. Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, College of Pharmacy, Mumbai, 2008. [8 Páginas]

[57] Martínez, M., Serna, R., Muñoz, K., Cultivo y producción de plantas aromáticas y medicinales. Colección Ciencias, Tecnología y Salud, Universidad Católica de Oriente, Antioquia, 2013. [94 Páginas]

[58] Farmacia Ibaiondo, Menta-Farmaconsejos. El maravilloso mundo de las plantas, Bilbao, 2015. [En línea] Disponible en: <http://www.farmaconsejos.com/plantas-medicinales/menta/>

[59] Botanical Online, Propiedades medicinales de la menta. Plantas y alimentos, Antioquia, 1999. [En línea] Disponible en: <http://www.botanical-online.com/medicinalmentapiperita.htm>

[60] Kamatou, G., Vermaak, I., et al, *Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties.* Research Gate, Antioquia, 2013. [En línea] Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/256927827\\_Menthol\\_A\\_simple\\_monoterpene\\_with\\_remarkable\\_biological\\_properties](https://www.researchgate.net/publication/256927827_Menthol_A_simple_monoterpene_with_remarkable_biological_properties)

[61] Gillis, J., Jin, J., Barwood, M., et al, *The influence of a menthol and ethanol soaked garment on human temperature regulation and perception during exercise and rest in warm, humid conditions.* Human Performance Laboratory, Salem State University, Salem, 2016. [6 Páginas]

[62] Hu, G., Jin, J., Zhang, S., et al, *Research on choleric effect of menthol, menthone, pulegone, isomenthone and limonene in DanShu capsule.* Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 2014. [7 Páginas]

[63] Millgqvist, E., Bende, M., et al, *Inhalation of menthol reduces capsaicin cough sensitivity and influences inspiratory flows in chronic cough.* Department of Internal Medicine / Respiratory Medicine and Allergology, Skövde, 2012. [6 Páginas]

[64] Brid, T., Miranda, G., Lozano, B., et al, *Topical L-Menthol for Postradiotherapy Neuropathic Pain: A case Report.* Department of Internal Medicine / Respiratory Medicine and Allergology, Skövde, 2012. [6 Páginas]

[65] Buhse, L., Kolinski, R., Wokovich, A., et al, *Topical Drug Clasification.* United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science, St. Louis, 2005. [12 Páginas]

[66] Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).* Undécima Edición, Volúmen I, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México, D. F., 2014. [1493 Páginas]

[67] United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia (USP-NF 31). 31<sup>st</sup> Edition, Vol. III, Rockville, 2008. [1786 Páginas]

[68] Sana Sanal, Latino Health Magazine. Crema para piel seca. Belleza, Suplementos Naturales, Buenos Aires, 2015. [En línea] Disponible en: <http://www.sanasana.com/latinohealthmagazine/6-cremas-para-piel-seca-que-deberias-probar/>

[69] Buhse, L., Kolinski, R., Wokovich, A., et al, Topical Drug Classification Slides. United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science, St. Louis, 2005. [8 Páginas]

[70] Chang, K., Raw, A., Lionberger, R., et al. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development and Testing of Topical Dermatologic Products. American Association of Pharmaceutical Scientists, The AAPS Journal Vol., 15, No. 1, Arlington, 2013. [En línea] Disponible en: <http://www.sanasana.com/latinohealthmagazine/6-cremas-para-piel-seca-que-deberias-probar/>

[71] Bahari, L., Javadzadeh, Y., et al. Therapeutic Nanostructures for Dermal and Transdermal Drug Delivery. Biotechnology Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, 2013. [En línea] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032352727900008X>

[72] Bonen, J., Veryser, L., et al. Risk evaluation of impurities in topical excipients: The acetol case. Department of Comparative Physiology and Biometrics, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke, 2014. [En línea] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177913001512>

[73] Aulton, M., E. *Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Segunda Edición, Elsevier, Leicester, 2004. [En línea] Disponible en:  
[http://www.academia.edu/6059408/AULTON -  
Farmacia la ciencia del dise%C3%B1o de formas farmaceuticas](http://www.academia.edu/6059408/AULTON_-_Farmacia_la_ciencia_del_dise%C3%B1o_de_formas_farmaceuticas)

[74] Eccleston G., *Emulsions and Microemulsions*. Department of Pharmaceutical Sciences, Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Glasgow, 2006. [19 Páginas]

[75] United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia (USP-NF 29)*. 31<sup>st</sup> Edition, Vol. I, Rockville, 2006. [1695 Páginas]

[76] Ivanov, I., Danov, K., et al. *Flocculation and coalescence of micro-size emulsion droplets*. Laboratory of Thermodynamics and Physico-chemical Hydrodynamics, Faculty of Chemistry, University of Sofia, Sofía, 1998. [En línea] Disponible en:  
<https://www.dce.uni-sofia.bg/files/publications/1999/1999-01-PK.pdf>

[77] The United States Pharmacopoeial Convention, *Topical and Transdermal Drug Products-Product Quality Tests*. Pharmacopeial Forum, Vol. 3, Rockville, 2009. [10 Páginas]

[78] The United States Pharmacopoeial Convention, *Topical and Transdermal Drug Products-Product Performance Tests*. Pharmacopeial Forum, Vol. 3, Rockville, 2009. [12 Páginas]

[79] Suárez, Y., Almirall I., et al, Metodología para estudios de estabilidad química en formulaciones de quitina. Rev. Cubana Farm., Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, La Habana, 2000. [7 Páginas]

[80] Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México, D.F., 2015. [24 Páginas]

[81] Fernández, A., Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O/W. Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, 2006. [443 Páginas]

[82] Ross, M., Introducción a la estadística. Editorial Reverte, Universidad de Granada, Barcelona, 2007. [809 Páginas]

[83] Montgomery, D., Diseño y análisis de experimentos. Editorial Limusa Wiley, Segunda Edición, Arizona, 2006. [682 Páginas]

[84] Kosegarten-Conde, C. y Jiménez, M., Factores principales que intervienen en la estabilidad de una emulsión doble. Departamento de Ingeniería Química, Alimentos y Ambiental, Universidad de las Américas Puebla, Cholula, 2012. [En línea] Disponible en: <http://web.udlap.mx/tsia/files/2013/12/TSIA-62Kosegarten-Conde-et-al-2012.pdf>