



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE  
UN GEL REDUCTOR CON EXTRACTO DE  
TORONJA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA  
**DIANA ELIZABETH LÁZARO MUÑIZ**

DIRECTOR DE TESIS:  
**M. EN F. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ**  
ASESOR DE TESIS:  
**Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA**



**MÉXICO D.F.**

**2012**

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

*Dedico el presente trabajo a mi familia, tíos, primos, abuelas, pero especialmente a mi madre y hermanos, ya que todos fueron parte esencial de el y sin su ayuda no hubiera sido posible cumplir ésta meta, ya que siempre fueron mi apoyo e inspiración, estuvieron conmigo en todo momento y me ayudaron a crecer profesionalmente, pero aún más importante, a crecer como persona. Siempre recuerden, esta no es una meta que cumplí yo sola, es una meta en conjunto. Gracias por todo mamá.*

*Quiero agradecer también a mis amigos y compañeros que estuvieron junto a mí durante toda la carrera y durante la realización de este trabajo. Gracias por compartir conmigo sus conocimientos y tiempo, pero sobre todo por su amistad, y a todos aquellos amigos que, a pesar de la distancia y el tiempo, siempre estuvieron conmigo para brindarme una palabra de aliento e incondicional apoyo.*

*Agradezco a mi directora de tesis Lourdes Cervantes y asesora Teresa Benítez, por la confianza depositada en mí para realizar este proyecto, quiero agradecerles su inmenso apoyo, consejos y el tiempo dedicado a mi persona y trabajo, tiempo durante el cual se convirtieron en personas muy apreciadas para mí. De igual manera a los sinodales Rocío Galicia, Lidia Sánchez y Ramón Soto, por el tiempo que dedicaron a mi trabajo, y que a su vez han sido profesores a lo largo de mi preparación profesional.*

*Un agradecimiento especial a Andrea Santiago y a Laboratorios Rhonim, particularmente al señor Rubén Miranda y a la señora Hilda López, por el apoyo para la realización de esta tesis, ya que sin ser necesario, aportaron sus conocimientos y tiempo, por lo que agradezco infinitamente. De igual manera agradezco a la empresa Extractos Sigma por las facilidades que nos dieron para realizar la tesis.*

*Me siento inmensamente satisfecha y feliz con el trabajo que les presento, cada letra escrita en el, es resultado del trabajo y tiempo que juntos hemos invertido, y aunque no tengo palabras para terminar de agradecer a todos y cada uno de ustedes, quiero hacerles saber que deben de estar tan orgullosos como lo estoy yo, de haber llegado al final de este proceso de tantos años. Gracias por estar conmigo en aquellas noches largas, días de alto estrés, y por apoyarme y ayudarme a pesar de mi humor en aquellos momentos de tensión, por que sin importar que perdieran tiempo de esparcimiento, sueño y hambre, siempre estuvieron conmigo compartiendo los buenos, malos y maravillosos momentos vividos, pero sobretodo, recuerden que sólo es el inicio de un camino lleno de altibajos y gratos momentos, y espero poder seguir contando con ustedes para compartir triunfos y altibajos. Si la vida nos puso en el mismo camino, entonces caminemos juntos para seguir creciendo, pero ante todo jamás olviden cuanto los quiero. Gracias.*

# CONTENIDO

Introducción .....	1
I. Marco teórico .....	2
1. Obesidad .....	2
1.1 Tejido adiposo .....	2
1.2 Adipocito.....	3
1.3 Hipertrofia e hiperplasia adiposa .....	4
1.4 Obesidad e inflamación .....	4
2. Piel.....	6
2.1 Estructura general de la piel.....	6
2.2 Factores de transferencia percutánea .....	7
2.3 Vías de penetración percutánea.....	8
2.4 Maximización de la biodisponibilidad de los fármacos administrados tópicamente .....	9
3. Cosméticos .....	15
4. Extractos botánicos .....	16
4.1 Clasificación de los extractos.....	16
4.2 Pasos importantes en la producción .....	16
4.3 Técnicas de análisis.....	18
4.4 Estandarización de extractos botánicos .....	19
4.5 Eficacia.....	20
5. Toronja .....	21
5.1 Propiedades nutritivas de la toronja .....	21
5.2 Producción del extracto de toronja.....	21
5.3 Composición del extracto de toronja .....	22
5.4 Aplicaciones del extracto de toronja.....	22
5.5 Flavonoides.....	23
6. Desarrollo farmacéutico.....	25
6.1 Revisión bibliográfica.....	25
6.2 Preformulación .....	26
6.3 Formulación.....	30
6.4 Optimización.....	30

6.5 Escalamiento .....	31
6.6 Estabilidad .....	31
7. Formas farmacéuticas semisólidas .....	32
8. Geles.....	32
8.1 Usos de los geles.....	32
8.2 Ventajas y desventajas de los geles.....	33
8.3 Clasificación de los geles .....	34
8.4 Componentes de los geles.....	36
8.5 Mecanismos de formación de los geles .....	37
8.6 Métodos de fabricación de los geles .....	37
8.7 Principales problemas de fabricación.....	39
8.8 Controles de calidad a la forma farmacéutica.....	40
9. Gel reductor .....	41
II. Planteamiento del problema .....	42
III. Objetivos .....	43
1. Objetivo general.....	43
2. Objetivos particulares .....	43
IV. Hipótesis.....	44
V. Metodología y material.....	45
1. Diagrama de flujo de la metodología .....	45
2. Material.....	46
2.1 Material y aditamentos .....	46
2.2 Instrumentos y equipos.....	47
3. Reactivos .....	47
3.1 Reactivos sólidos .....	47
3.2 Reactivos líquidos.....	47
3.3 Insumos .....	48
3.4 Soluciones preparadas .....	48

4. Método.....	49
4.1 Revisión bibliográfica.....	49
4.2 Preformulación.....	49
4.3 Formulación.....	56
4.4 Control de calidad.....	57
4.5 Escalamiento.....	59
4.6 Acondicionamiento.....	59
4.7 Ciclaje / control de calidad.....	60
VI. Resultados.....	61
1. Certificados de análisis.....	61
2. Preformulación.....	64
2.1 Estabilidad intrínseca.....	64
2.2 Compatibilidad extracto / aceite esencial de toronja - excipientes.....	68
3. Formulación.....	73
4. Escalamiento.....	76
5. Ciclaje / control de calidad.....	77
VII. Análisis de resultados.....	80
VIII. Conclusiones.....	88
IX. Sugerencias.....	89
X. Anexos.....	90
XI. Referencias bibliográficas.....	107

## INTRODUCCIÓN

Los cosméticos son una categoría de productos comercializados alrededor del mundo. Estos son artículos para limpiar, embellecer, fomentar la atracción o alterar la apariencia; como perfumes, lápices labiales, esmaltes de uñas, maquillaje facial y de ojos, entre otros.

Los cosméticos pueden presentarse en forma de gel, los cuales son preparaciones semisólidas, constituidas por moléculas dispersas en un líquido, que forman una red que atrapa al líquido y que restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas. Estas preparaciones son de fácil aplicación y su uso más común es sobre la piel.

Bajo las características de esta preparación se pueden formular diferentes productos cosméticos, entre ellos se encuentran los geles reductores. Estos productos son muy populares entre la población, ya que ofrecen una alternativa segura para la reducción de medidas en la parte del cuerpo que se desee.

Una de las alternativas en la población mexicana para el alivio de distintas afecciones, en especial para la reducción de medidas, es el uso de productos naturales, que en muchos casos se prefieren debido a que se cree poseen grandes beneficios para el organismo y presentan una menor probabilidad de perjudicar la salud a largo plazo.

Dentro de las alternativas naturales para la reducción de medidas se encuentra la Toronja y en especial el Extracto y Aceite de Toronja, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, que permiten mejorar la circulación, con lo cual la grasa acumulada en el cuerpo se transformará con facilidad y esto, aunado a la realización de ejercicio físico ayudará a reducir medidas en cualquier parte del cuerpo.

En el presente trabajo se desarrolló un estudio de preformulación en el cual se compararon y caracterizaron fisicoquímicamente dos lotes de Extracto de Toronja de distintos proveedores Droguería Cosmopolita y Extractos Sigma, y un lote de Aceite Esencial de Toronja del proveedor Droguería Cosmopolita, para conocer sus ventajas y desventajas, estipulando así que los más apropiados para el desarrollo de la forma cosmética son el Extracto de Toronja del proveedor Extractos Sigma y el Aceite Esencial de Toronja, por lo que se procedió a determinar su estabilidad física y química de manera individual así como en conjunto con los excipientes propuestos. Con los datos obtenidos se formularon tres lotes de gel, dos con Extracto y uno con Aceite, de los cuales los geles con Extracto de Toronja cumplen con las características de calidad para esta forma cosmética.

## I. MARCO TEÓRICO

### 1. OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, es decir, se produce por un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada; es acompañada de alteraciones metabólicas, que predisponen la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, asociada en la mayoría de los casos a patologías endócrinas, cardiovasculares y ortopédicas.

Su etiología es multifactorial, relacionada a factores biológicos (como la genética), socioculturales (como alimentación inadecuada y/o falta de actividad física) y psicológicos. Su tratamiento debe ser apoyado por un grupo multidisciplinario formado por nutriólogos, médicos y psicólogos, entre otros.<sup>1,2,3</sup>

#### 1.1 TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo está formado por células conjuntivas o adiposas llamadas adipocitos. Los lipoblastos son las células precursoras de los adipocitos, producen cantidades importantes de colágeno, pero los adipocitos adultos secretan bajas cantidades de colágeno y pierden la capacidad de dividirse, sin embargo, tienen una vida media muy larga y la capacidad de aumentar el almacén de lípidos.

En condiciones normales, el 80% del tejido adiposo está localizado en el tejido celular subcutáneo (TCS o hipodermis), mientras que el tejido adiposo visceral (TAV) representa menos del 20%.<sup>4,5,6</sup>

Se conocen dos tipos de tejido adiposo, los cuales se modifican de acuerdo con los requerimientos del organismo:

##### ✓ Tejido adiposo blanco

Es el más abundante del organismo humano adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético. Debido a su amplia distribución, es un excelente aislante térmico y desempeña un papel relevante en la conservación de la temperatura corporal, considerándose como el principal sistema amortiguador del balance energético.

Está constituido por células adiposas maduras y tejido intercelular, es en éste donde el adipocito se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, parácrina, autócrina y de respuesta inmune-inflamatoria.<sup>4,5,6</sup>

✓ **Tejido adiposo pardo**

Es el encargado de la termogénesis, existe en una gran cantidad de mamíferos, pero es especialmente importante en aquellos que hibernan, constituyendo precisamente su glándula hibernante.

Su contenido de ácidos grasos varía del 30 al 70%. Otra diferencia es su color marrón debido a la cantidad de mitocondrias y citocromos. Histológicamente tiene en su citoplasma múltiples y pequeñas gotas de grasa, esto explica la diferencia entre el tejido adiposo blanco, el cual es de almacenamiento, mientras que este es de consumo de ácidos grasos.<sup>4,5,6</sup>

## **1.2 ADIPOCITO**

Los adipocitos, son células esféricas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% del peso celular, y que desplaza al resto de los organelos hacia la periferia. Poseen un tamaño de 10 a 200 micras, de acuerdo al estado nutricional, pues depende de la cantidad de triglicéridos que contengan en el citoplasma, estos cambios son posibles debido a la elasticidad de la membrana plasmática. Cada adipocito almacena hasta 1.2 microgramos de triglicéridos, aunque en los individuos de peso normal almacenan de 0.4 a 0.6 microgramos.

El adipocito es estudiado como algo más que una célula de almacén, y es así como se reconoce su capacidad enzimática para sintetizar ácidos grasos, proceso conocido como lipogénesis y almacenarlos en forma de triglicéridos durante períodos de abundancia energética, para luego movilizarlos vía lipólisis y suplir períodos de déficit calórico. El desequilibrio energético permite almacenar el exceso de energía en los adipocitos, los cuales exhiben hipertrofia e hiperplasia, estos procesos están asociados con anomalías intracelulares de la función del adipocito, particularmente el estrés del retículo endoplásmico y mitocondrial, resultando en consecuencias intracelulares y sistémicas que incluyen resistencia a la insulina, producción de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios, y promoción de la disfunción sistémica que produce manifestaciones clínicas y secuelas de obesidad.

En la actualidad se le ha dado estatus de célula capaz de sintetizar y liberar un gran número de moléculas de naturaleza lipídica y proteica, como prostaglandinas, estrógenos, cortisol, factores de crecimiento y factores de complemento, los cuales están comprometidos en la regulación de la presión arterial, la homeostasis vascular y de glucosa, el metabolismo lipídico e intermediario, la angiogénesis, la reproducción y la osteogénesis.

Es una célula con la capacidad de generar y recibir información de su medio ambiente de una forma extraordinariamente eficiente, e intervenir en el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, producto de la obesidad.<sup>2,3,5,6</sup>

### 1.3 HIPERTROFIA E HIPERPLASIA ADIPOSITA

El desequilibrio crónico de calorías consumidas contra gastadas causa un aumento en el almacenaje del exceso de energía en forma de depósitos intracelulares de triglicéridos en el adipocito. El aumento de la cantidad de tejido adiposo se manifiesta como el aumento de lípidos intracelulares y en él se hallan implicados dos procesos:

- ✓ Hipertrofia, que es el aumento de tamaño de los adipocitos.
- ✓ Hiperplasia, que es el incremento en el número de adipocitos.

La hipertrofia es evidente en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2. Fue originalmente considerada como la única ruta por la cual la masa del tejido adiposo aumenta en los adultos, sin embargo ahora se sabe que la hiperplasia del adipocito contribuye al incremento de la masa de tejido adiposo en la obesidad.

Estudios en animales sugieren que la hiperplasia ocurre en dos pasos: un aumento en el número de preadipocitos y la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros.

La hipertrofia e hiperplasia pueden variar su localización, por ejemplo, las mujeres con mucha grasa subcutánea exhiben tanto hipertrofia como hiperplasia, mientras que el aumento de la grasa que se acumula bajo el peritoneo o membrana que recubre el abdomen, es principalmente debido a la hipertrofia.<sup>3</sup>

### 1.4 OBESIDAD E INFLAMACIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la obesidad se asocia con un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad.

El tejido adiposo de los pacientes obesos se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y por cambios en sus funciones metabólicas, y está demostrado que el adipocito es el mayor productor de adipoquinas inflamatorias en estas condiciones.

Aunque la idea general es que la inflamación es consecuencia de la obesidad, se sugiere también que la obesidad se puede producir como consecuencia de un proceso inflamatorio. Se debe recordar que los adipocitos y los macrófagos comparten varias características, dentro de ellas los productos de expresión de sus genes y su capacidad funcional, ya que los macrófagos pueden almacenar lípidos y los preadipocitos exhibir propiedades fagocíticas y antimicrobianas. Por tanto, en el tejido adiposo, no sólo los macrófagos que lo forman, sino los propios adipocitos tienen capacidad de producir factores proinflamatorios. Los adipocitos, al igual que los macrófagos a través de la estimulación de receptores sensibles a agentes patógenos o mediadores de inflamación, estimulan múltiples cascadas de señalización que llevan finalmente a la secreción tanto de citoquinas como de proteínas de fase aguda.

Posteriormente, las señales de estos mediadores convergen con las vías de las señales inflamatorias, que llevan a la activación de diferentes vías de señalización.

Es importante mencionar que la cercanía entre la regulación de las funciones metabólicas e inmunológicas, parece ser ventajosa debido a que el organismo necesita organizar y redistribuir sus reservas metabólicas durante el desarrollo de una respuesta inmune o inflamatoria. De hecho, las respuestas más primitivas integran tanto las vías sensibles a patógenos como a nutrientes. Es así que los nutrientes pueden evocar respuestas inmunes y los patógenos pueden regular respuestas metabólicas durante el desarrollo de una respuesta inmune o inflamatoria. Sin embargo, la célula debe mantener un balance entre metabolismo e inflamación.

Son varios los mecanismos capaces de inducir las vías inflamatorias:

- ✓ Mediadores extracelulares como citocinas y lípidos.
- ✓ Estrés intracelular, como estrés del retículo endoplasmático, entendido como un aumento de sus demandas de funcionamiento inducido por la obesidad, lo que ocasiona cambios en la arquitectura, aumento en la síntesis de proteínas y de lípidos, además de perturbaciones en los flujos de energía y de nutrientes intracelulares en el tejido adiposo.
- ✓ Exceso de producción de especies reactivas de oxígeno por las mitocondrias, que se producen como consecuencia del incremento en el aporte de glucosa y ácidos grasos al tejido adiposo.<sup>2,6</sup>

## 2. PIEL

La piel es un órgano grande de varias capas, cubre una superficie de más de 20,000 cm<sup>2</sup> y tiene diversas funciones y propiedades, tales como barrera contra los ataques físicos y químicos, además actúa como un termostato para mantener la temperatura corporal, protege al cuerpo contra la invasión de microorganismos y contra los rayos ultravioleta.<sup>7,8</sup>

### 2.1 ESTRUCTURA GENERAL DE LA PIEL

Anatómicamente, la piel tiene muchas capas histológicas, pero generalmente, se describe en términos de tres capas de tejido:

#### a. Epidermis

Su misión fundamental es de barrera defensiva, varía su espesor de alrededor de 0.06 mm en los párpados a alrededor de 0.8 mm en las palmas de las manos y plantas de los pies. Impide la fuga de agua, electrolitos y sustancias nutritivas, a la par que protege de la penetración de agua y sustancias extrañas.<sup>7,8,9</sup>

La epidermis contiene cinco capas histológicas distintas que, desde el interior hacia el exterior, son:

##### ✓ Estrato germinativo o basal

Las células de la capa basal son similares a las de los otros tejidos dentro del cuerpo, ya que contienen organelos como mitocondrias y ribosomas, y las células son metabólicamente activas. Esta capa contiene las únicas células dentro de la epidermis que se someten a la división celular (mitosis) llamadas queratinocitos. En promedio, la división de las células basales se lleva a cabo una vez cada 200 a 400 horas, y es la generatriz de toda la epidermis.<sup>7,8,9</sup>

##### ✓ Estrato espinoso

Se encuentra en la parte superior de la capa basal, y juntas estas dos capas se denominan capa de Malpighi. Esta capa espinosa se compone de dos a seis filas de queratinocitos.<sup>7,8,9</sup>

##### ✓ Estrato granuloso

Formado por tres o cuatro capas de células vivas, precursoras de grasa cutánea. Contiene enzimas que inician la degradación de los componentes de las células viables, tales como los núcleos y organelos.<sup>7,8,9</sup>

##### ✓ Estrato lúcido

Constituido por una capa muy fina de dos o tres hileras de células aplanadas, sin núcleo, contienen un lipoprótido. Esta zona posee una intensa actividad queratogénica. La mayoría de las investigaciones tienden a ver al estrato lúcido como la porción inferior de la capa córnea.<sup>7,8,9</sup>

✓ **Estrato córneo**

Es la capa más resistente e impenetrable, formada por varias hileras de células aplanadas sin núcleo, muertas. Son una cubierta de queratina rodeando una parte de grasa. Su función es la de defensa mecánica contra la abrasión, permitiendo además, por vía de la descamación, eliminar los microorganismos que se depositan en ella. Una capa completa de células se pierde y se reemplaza cada cuatro días, este proceso activo mantiene constante el espesor de la capa; este espesor es variable y en la mujer es un poco más grueso que en el varón.<sup>7,8,9</sup>

**b. Dermis**

Zona de soporte y de anclaje de la epidermis, típicamente posee un espesor de 3 – 5 mm. En esta capa se alojan vasos sanguíneos y linfáticos, folículos pilosos, órganos nerviosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Se compone de una red de tejido conjuntivo, predominantemente fibrillas de colágeno que proporcionan apoyo y el tejido elástico que proporciona flexibilidad, incrustado en un gel de mucopolisacáridos.<sup>7,8,9</sup>

**c. Hipodermis**

Capa gruesa con poca vascularización. Su misión es actuar como aislante térmico y absorbente mecánico de choques. Los vasos sanguíneos y principales nervios se encuentran en esta capa. Su espesor es variable y no está presente en todo el cuerpo, como en los párpados.<sup>7,8,9</sup>

## 2.2 FACTORES DE TRANSFERENCIA PERCUTÁNEA

El objetivo de la terapia tópica es producir una acción deseada en sitios específicos del tejido epidérmico. La zona de destino para la mayoría de trastornos dermatológicos se encuentra en la epidermis o dermis. Esto requiere la penetración por difusión o absorción percutánea.

Una serie de factores influyen sobre la transferencia percutánea:

✓ **Estado de la piel**

Si la epidermis se altera en forma accidental o provocada, entonces la capa córnea disminuye, así mismo la capacidad oclusiva, retención hídrica y defensa. Sin embargo, la permeabilidad se incrementa por trauma químico, debido a que se lesionan o destruyen los queratinocitos.<sup>7,8</sup>

✓ **Topografía de la zona de aplicación**

La absorción no es uniforme en toda la superficie corporal, además debemos recordar que las personas presentan diferente permeabilidad a los fármacos aún aplicados en el mismo sitio.

Se pueden hacer algunas generalizaciones, las palmas de las manos y pies son impermeables, excepto para el agua, y existen lugares con gran permeabilidad como la piel del escroto, cara

posterior de la oreja, dorso de la mano y líneas de flexión, esto se debe a los distintos espesores del estrato córneo.<sup>7,8</sup>

✓ **Grado de hidratación**

Para una buena transferencia es de gran importancia el grado óptimo de hidratación del estrato córneo. Cuando el grado de hidratación es bajo la piel se vuelve quebradiza y se cuartea fácilmente, esto dejará penetrar con facilidad fármacos e irritantes potenciales, los que en condiciones normales no penetrarían.

Los materiales impermeables como películas de polietileno, aumentarán el contenido acuoso del estrato córneo aumentando la permeabilidad, los excipientes con hidrocarburos (como vaselina) y aceites son los más oclusivos y los que producen una mayor hidratación. Las emulsiones son menos oclusivas que los lípidos puros.

Los excipientes hidrosolubles son los que menos cambian la hidratación del estrato córneo. Las formas posológicas emolientes son las que, favoreciendo la hidratación óptima de la piel reseca, imparten al mismo tiempo una lubricación y un suavizado de las capas superiores del estrato córneo.<sup>7,8</sup>

### **2.3 VÍAS DE PENETRACIÓN PERCUTÁNEA**

Los cambios de transferencia percutánea pueden llevarse a cabo vía:

✓ **Folículos pilosos**

Esencialmente ofrecen poros que pasan por alto la barrera del estrato córneo. Sin embargo, estas aberturas en la superficie de la piel ocupan solamente alrededor de 0.1% de la superficie total de la piel y por lo tanto su contribución al flujo se considera en general como insignificante.<sup>7,8</sup>

✓ **Ductos sudoríparos**

Existe poca evidencia convincente de que las glándulas sudoríparas desempeñen un papel significativo en la permeabilidad cutánea. El material puede entrar en los conductos, e incluso las glándulas, pero parece que no hay penetración de estas áreas.<sup>7,8</sup>

✓ **Estrato córneo**

Las sustancias pueden penetrar a través de las células, entre ellas y en ciertas ocasiones por vía transfolicular. Los mecanismos moleculares de transferencia son diferentes según que la molécula del fármaco sea polar o apolar. Las sustancias polares eventualmente pueden pasar por difusión pasiva, mientras las sustancias apolares deben disolverse y difundir vía matriz lipídica unida a la queratina.

Al aplicar una forma posológica sobre la piel, hay inicialmente un lapso de introducción en el que el fármaco comienza su difusión. Durante ese periodo, el aparato polisebáceo ofrece un atajo para

la entrada inicial de algunas moléculas que llegan por tal vía a la dermis, pero una vez que termina el periodo de introducción y se establece un flujo uniforme proporcional a la concentración del activo, el estrato córneo se transforma en la ruta principal y la otra queda relegada.<sup>7,8</sup>

## **2.4 MAXIMIZACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS TÓPICAMENTE**

La mayoría de los fármacos atraviesan mal la piel humana y se han realizado grandes esfuerzos de investigación para maximizar su penetración. El problema fundamental tiene dos aspectos principales, ya que no sólo el estrato córneo es una barrera resistente a la penetración, sino que esta impermeabilidad presenta una gran variabilidad biológica.

En la actualidad un esfuerzo considerable se ha dirigido a las estrategias para evitar esta propiedad de barrera y ampliar el uso de la vía transdérmica para la administración de fármacos. La distinción y los límites entre los enfoques "químico" y "físico/tecnológico" de la modulación de la permeabilidad son algo arbitrarios, ya que sin duda hay un grado de especialización tecnológica utilizada en la preparación de sistemas de liberación de fármacos, y los acarreadores liposomales obviamente utilizan productos químicos. Sin embargo, la intención es examinar las estrategias que físicamente o mecánicamente perturban la barrera del estrato córneo.<sup>8,10</sup>

### **a. Modulación química de la administración tópica y transdérmica de fármacos**

Algunos métodos para aumentar la absorción transdérmica de manera química son:

#### **✓ Hidratación**

La hidratación e incrementar el contenido de agua del estrato córneo es uno de los factores más importantes para aumentar la penetración de la mayoría de las sustancias, ya que el agua abre la capa córnea. Este es el método más seguro y ampliamente utilizado. En general, el aumento de hidratación en el estrato córneo tiende a incrementar el suministro transdérmico tanto de agentes hidrófilos como lipófilos.

El contenido de agua del estrato córneo, en condiciones normales, es de alrededor de 15 a 20% del peso seco del tejido (aunque esto varía dependiendo del entorno externo/humedad). El remojo en agua, la exposición a altos niveles de humedad o la oclusión del tejido reduce o previene la pérdida de agua transepidérmica y por tanto, aumenta el contenido de agua del estrato córneo. Así, en la oclusión, el contenido de agua del estrato córneo puede acercarse hasta el 400% del peso del tejido seco.

Sin embargo existen advertencias contra estas generalizaciones, indicando que la oclusión no necesariamente aumenta la absorción percutánea, y que la administración transdérmica de compuestos hidrófilos puede no ser mejorada mediante la oclusión. Además, de que la oclusión puede causar irritación local de la piel.<sup>8,10</sup>

✓ **Potenciadores químicos de la penetración**

Una manera de aumentar la permeabilidad del estrato córneo son los agentes químicos conocidos como potenciadores de la penetración o promotores de la absorción. Estos productos químicos se dispersan en el estrato córneo e interactúan con los componentes del tejido para reducir las propiedades de barrera de la membrana sin causar daño a las células de la piel subyacente, es decir, reducen temporalmente la impermeabilidad de la piel. Estos deben actuar reversiblemente, esto es, la reducción en las propiedades de barrera del estrato córneo debe ser temporal.

Aunque una amplia gama de productos químicos se ha evaluado como potenciadores de la penetración, hasta la fecha ninguno ha demostrado ser ideal. Algunas de las propiedades más deseables en un potenciador incluyen:

- ✓ No debe poseer actividad farmacológica en el cuerpo.
- ✓ No debe ser tóxico, irritante o alérgico.
- ✓ La acción debe ser inmediata, y el grado de la acción (actividad y duración del efecto) debe ser predecible y reproducible.
- ✓ Tras retirar el material, la piel debe recuperar de forma completa e inmediata su propiedad de barrera normal.
- ✓ Debe actuar en una sola dirección, es decir, debe permitir a los agentes terapéuticos entrar en el cuerpo, mientras que no debe provocar la pérdida de líquidos, electrolitos ni otras sustancias endógenas.
- ✓ Debe ser adecuado para su formulación en preparaciones tópicas y debe ser compatible con los fármacos y excipientes.
- ✓ Debe ser un buen disolvente de fármacos.
- ✓ Debe ser cosméticamente aceptable, tener buena sensación y ser insípido, inodoro e incoloro.

Ningún material simple posee todas estas propiedades deseables, pero algunas sustancias muestran varios de estos atributos:

- ✓ Agua
- ✓ Sulfóxidos (en especial dimetilsulfóxido) y sus análogos
- ✓ Pirrolidonas
- ✓ Ácidos grasos
- ✓ Azona y derivados
- ✓ Surfactantes: aniónicos, catiónicos y no iónicos
- ✓ Urea y derivados
- ✓ Alcoholes y glicoles
- ✓ Aceites esenciales, terpenos y derivados
- ✓ Fosfolípidos
- ✓ Mezclas sinérgicas

Por razones de seguridad y eficacia, el mejor potenciador de la penetración es el agua, la mayoría de las sustancias atraviesan mejor el estrato córneo hidratado que el tejido seco, luego cualquier sustancia química sin actividad farmacológica, no lasiva y que favorezca la hidratación de la capa córnea puede considerarse un potenciador de la penetración.<sup>8,10</sup>

Una forma sencilla de clasificar el modo de acción de los potenciadores es a través del concepto partición-lípido-proteína, esta hipótesis indica que los potenciadores actúan de una o más formas a partir de las tres posibilidades principales presentadas en la Tabla 1.

**Tabla 1. Mecanismos de acción de los potenciadores de la penetración**<sup>8,10</sup>

Acción sobre los lípidos	El potenciador interactúa con la estructura lipídica intercelular organizada del estrato córneo rompiéndola y haciéndola más permeable a las moléculas del fármaco. Muchos potenciadores actúan de esta manera. Algunos disolventes pueden extraer los componentes lipídicos, lo que hace más permeable la capa córnea.
Modificación de las proteínas	Las moléculas iónicas activas superficiales tienden a interactuar bien con la queratina de los corneocitos, a abrir la estructura densa de la queratina y a hacerla más permeable. Pero la vía intracelular no suele ser importante para la permeabilidad a los fármacos, aunque reducciones drásticas de la resistencia de esta vía podrían abrir un camino alternativo para la penetración del fármaco.
Promoción de la partición	Muchos disolventes pueden entrar en el estrato córneo, cambiar propiedades disolventes y aumentar así el reparto de una segunda molécula dentro de la capa córnea. Esta molécula puede ser un fármaco, con un copotenciador o un cosolvente. Por ejemplo, se ha usado etanol para aumentar la penetración de moléculas de nitroglicerina y estradiol. El propilenglicol también se usa mucho, sobre todo para proporcionar mezclas sinérgicas con moléculas como azona, ácido oleico y terpenos, es decir, para elevar la concentración de estos potenciadores en la capa córnea.

Williams A. (2003), Aulton M. (2004).

#### ✓ Profármacos

Cuando, como es habitual, el estrato córneo proporciona la principal resistencia de la piel a la difusión, el coeficiente de partición del fármaco es crucial para establecer una concentración inicial alta en la primera capa de esta membrana. Si el fármaco no posee las propiedades fisicoquímicas correctas (tiene habitualmente un coeficiente de partición demasiado bajo), se puede diseñar un profármaco con un coeficiente de partición óptimo para que atraviese la barrera cutánea. Tras la absorción y difusión hasta los tejidos viables, las enzimas convierten el profármaco en las especies activas.<sup>8,10</sup>

✓ **Pares de iones**

Las moléculas cargadas no atraviesan fácilmente el estrato córneo, motivo por el que los investigadores han utilizado una técnica que se uso en la ciencia analítica. Se trata de formar un par de iones lipofílicos, añadiendo especies adecuadas de una carga opuesta a la del ion del fármaco; el complejo formado puede repartirse fácilmente en el lípido del estrato córneo, ya que las cargas se neutralizan temporalmente entre sí. El par de iones difunde a través de la capa córnea para encontrarse con la epidermis, allí el complejo se disocia en sus componentes cargados, que se disuelven fácilmente en el agua, y así se reparten en la epidermis y difunden hacia los tejidos profundos, pero la magnitud de la potenciación obtenida no es grande, sólo del doble.<sup>8,10</sup>

**b. Modulación física y tecnológica de la administración tópica y transdérmica de fármacos**

Algunos métodos para aumentar la absorción trasndérmica de manera física son:

✓ **Electroporación**

La electroporación es la creación de poros acuosos en las bicapas lipídicas aplicando pulsos eléctricos cortos (de microsegundos a milisegundos) de unos 100 – 1000 V/cm. Se han obtenido aumentos del flujo de hasta 10,000 veces con moléculas cargadas.

La electroporación puede combinarse con la iontoforesis para potenciar el paso de péptidos como la vasopresina.<sup>8,10</sup>

✓ **Iontoforesis**

La iontoforesis o empuje eléctrico de moléculas cargadas hacia el interior del tejido, tal y como se realiza habitualmente, el procedimiento consiste en pasar una pequeña corriente directa (de unos 0.5 mA/cm<sup>2</sup>) a través de un electrodo que contiene un fármaco y que está en contacto con la piel, un electrodo de toma de tierra colocado en cualquier otro lugar del cuerpo completa el circuito eléctrico. El transporte de las moléculas cargadas es impulsado principalmente por la repulsión eléctrica del electrodo principal, pero también se pueden administrar moléculas neutras polares por medio de un flujo de agua de convección inducido por una corriente (electro-ósmosis).

Un problema de esta técnica es que, aunque la densidad aparente por unidad de área es baja, casi toda la corriente penetra a través de la vía de baja resistencia, sobre todo en los folículos pilosos, de este modo la densidad de corriente real en el folículo puede ser lo suficientemente alta como para alterar su crecimiento. También preocupan los posibles cambios irreversibles en la piel.<sup>8,10</sup>

✓ **Ultrasonido (Fonoforesis)**

Esta técnica que se usa sobre todo en medicina deportiva y fisioterapia, consiste en aplicar un preparado tópico sobre la piel de la zona a tratar y masajear la zona con una fuente de ultrasonidos. La energía ultrasónica rompe el paquete lipídico de los espacios intercelulares del estrato córneo mediante el calentamiento y el efecto de cavitación, favoreciendo la penetración

del fármaco en el tejido. Un problema de la técnica es, por supuesto, la necesidad de disponer de una sonda ultrasónica que se enfoque correctamente para trabajar sobre el estrato córneo.<sup>8,10</sup>

✓ **Vesículas o liposomas**

La encapsulación de fármacos y cosméticos en sistemas vesiculares ha sido popular, y muchas preparaciones tópicas utilizan esta tecnología. Las vesículas más importantes son los liposomas.

Los liposomas esencialmente pueden ser considerados como vesículas lipídicas que encierran completamente un volumen acuoso, son partículas coloidales que suelen constar de fosfolípidos que pueden estar dispuestos en una o más bicapas, colesterol y a las que se añaden otros materiales. La composición de lípidos afecta las propiedades del liposoma resultante, por ejemplo, la adición de cantidades relativamente pequeñas de colesterol tiende a estabilizar la membrana y por lo tanto, el liposoma sería más rígido que una vesícula que no contiene colesterol.

Estas moléculas lipídicas forman capas bimoleculares concéntricas, que pueden utilizarse para atrapar fármacos y administrarlos en la piel. Los liposomas pueden atrapar moléculas hidrófilas en sus regiones acuosas, o se pueden incorporar moléculas lipófilas dentro de la membrana.<sup>8,10</sup>

Los liposomas pueden modificarse por la incorporación de distintos materiales para obtener propiedades particulares, algunas de las modificaciones más relevantes se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Principales vesículas preparadas a partir de liposomas**<sup>8,10</sup>

<p>Niosomas</p>	<p>Preparados principalmente con surfactantes no iónicos, como surfactantes de éster de sacarosa y polietilenos de éter. Estos causan menos daño a las membranas de la piel que los surfactantes iónicos y, en el caso de los ésteres de sacarosa, se biodegradan fácilmente.</p>
<p>Transfersomas</p>	<p>Contienen un surfactante, el cual posee un radio de curvatura alta que actúa como un "activador de borde" y proporciona flexibilidad a los liposomas. La formulación contiene de 3 a 10% de etanol, y la suspensión final de lípidos acuosa tiene una concentración de lípidos totales de entre un 4 al 10%.</p> <p>Estas vesículas son ultradeformables (hasta 10<sup>5</sup> veces más que un liposoma no modificado), como tales pueden deformarse e introducirse a través de los poros del estrato córneo que tienen menos de una décima parte del diámetro del liposoma y pueden penetrar tamaños de hasta 200 – 300 nm a través de piel intacta.</p>

**Tabla 2 Continuación. Principales vesículas preparadas a partir de liposomas** <sup>8,10</sup>

<p>Etosomas</p>	<p>Contienen altos niveles de un alcohol, generalmente etanol.</p> <p>El uso de etanol, típicamente al 30% en la formulación, crea una vesícula suave, que se puede modificar en términos de tamaño. También han demostrado ser capaces de suministrar compuestos a las capas profundas de la piel o a la circulación sistémica y que pueden ser diseñados para mejorar la administración transdérmica de moléculas lipofílicas o hidrofílicas.</p>
<p>Novosomas</p>	<p>Son estructuras no fosfolipídicas originalmente probadas como adyuvantes de vacunas y para la encapsulación de sabor.</p>
<p>Esfingosomas y Cerasomas</p>	<p>Son vesículas liposómicas preparadas a partir de una mezcla de lípidos similar a la que se encuentra en el estrato córneo, es decir, son liposomas basados en componentes de la piel como esfingolípidos, esfingomiolina y ceramidas.</p>

Williams A. (2003), Aulton M. (2004).

### 3. COSMÉTICOS

Los cosméticos son una categoría de productos comercializados en todo el mundo. Los consumidores tienen el conocimiento de lo que es un cosmético (es decir, su supuesta función). El consumidor medio prevé un cosmético como un lápiz de labios, crema, polvo base de maquillaje, uñas, y otros de los llamados artículos decorativos para el cuidado personal, que están diseñados para mejorar el aspecto superficial y la belleza.

Una definición generalizada del término cosméticos es: Las sustancias o formulaciones destinadas a ser aplicadas en aerosol, frotadas, vertidas, o rociadas, que se ponen en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, embellecerlos, ayudar a modificar y/o alterar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado, fomentar la atracción, corregir los olores corporales, atenuar y/o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana.

Entre los productos incluidos en esta definición se encuentran hidratantes para la piel, perfumes, lápices labiales, esmaltes de uñas, maquillaje facial y de ojos, champú, permanentes, colores de cabello, dentífricos y desodorantes, entre otros.

No se consideran productos cosméticos a los jabones y las sustancias o mezclas destinadas a ser ingeridas, inhaladas, inyectadas o implantadas en el cuerpo humano.

La diferencia legal entre un cosmético y un medicamento está determinada por el uso previsto del producto. Existen distintas leyes y reglamentos aplicables a cada tipo de producto. Las empresas a veces violan la ley mediante la comercialización de un producto cosmético con una demanda de fármaco, o por la comercialización de un medicamento como si fuera un cosmético, sin adherirse a los requisitos del fármaco.

Algunos productos cumplen con las definiciones de cosméticos y medicamentos, esto puede suceder cuando un producto tiene ambos usos.<sup>11,12,13</sup>

#### 4. EXTRACTOS BOTÁNICOS

Un extracto es el producto de un procedimiento de purificación, capaz de aislarse de una matriz dada. El extracto puede contener cientos de estructuras químicas y debe demostrar una actividad.

Los extractos naturales han desempeñado un papel importante desde tiempos antiguos. Por algún tiempo los materiales naturales fueron las únicas materias primas disponibles en formulaciones cosméticas, pero el próspero desarrollo de la química sintética llevó a un aumento en el uso de los materiales de este origen. Sin embargo, los consumidores están desarrollando un fuerte interés en las formulaciones de cosméticos naturales.

Las plantas tienen la capacidad de biosintetizar una impresionante variedad de metabolitos:

- ✓ Primarios, son aquellos componentes que crean todas las plantas y son necesarios para su funcionamiento, como los carbohidratos, proteínas o lípidos.
- ✓ Secundarios, son compuestos que no se encuentran generalmente en todas las especies de plantas, como los flavonoides, polifenoles, terpenoides y alcaloides. Estos compuestos desempeñan funciones especiales en la planta.<sup>11,14,15</sup>

##### 4.1 CLASIFICACIÓN DE LOS EXTRACTOS

Hay diversas maneras de clasificar los extractos botánicos:

- ✓ Nombre botánico y de la familia junto con el origen.
- ✓ Efecto (antiinflamatorio, antimicrobiano, hidratante).
- ✓ Método de extracción utilizado (infusión, filtración, destilación al vapor).<sup>11</sup>

##### 4.2 PASOS IMPORTANTES EN LA PRODUCCIÓN

Existen una serie de procesos sofisticados para aislar un extracto específico. Sin embargo, hay algunos pasos comunes:

###### a. Cultivo de plantas

El proceso se inicia simplemente con el crecimiento de la planta en sí, esto ocurre al azar, en los campos o por el cultivo. El cultivo adecuado de las plantas debe realizarse en un ambiente controlado.

Los cultivos, son sensibles a los cambios estacionales y pueden producir diferentes niveles de componentes activos en función de la época del año, así como la calidad de las condiciones del suelo. Sin embargo, uno de los puntos más importantes es el momento de la cosecha, debe ser en el pico del nivel de actividad de la planta.

Hoy en día muchas plantas son cultivadas orgánicamente, ya que existe una mayor seguridad de que mínimos residuos de fertilizantes o pesticidas químicos se encuentren en el extracto. El fabricante de un extracto debe especificar la ausencia de impurezas, compuestos tóxicos y la garantía de ciertos límites legales para ellos.<sup>11,14,15</sup>

#### **b. Secado**

En la mayoría de los casos las plantas se secan antes de la extracción. Los resultados del proceso de secado son una pérdida de entre 60 y 80% de su peso, y la concentración de los principios activos hasta tres veces en función del peso. En general, se utilizan condiciones de 38 a 60 °C.

Algunos componentes sensibles al calor pueden ser totalmente dañados por el secado, como los extractos especiales para las composiciones saborizantes y de perfumería, así como los que muestran actividad enzimática, en estos casos el material debe ser utilizado fresco.<sup>11</sup>

#### **c. Preparación para la extracción**

Debido a que los activos generalmente se encuentran en una sola parte de una planta como pueden ser frutas, cortezas, raíces, yemas, flores u hojas, estas se cortan para eliminar las partes de la planta que no deben entrar en la extracción.

Para que la extracción presente un alto rendimiento, con frecuencia se secan las partes necesarias de la planta, se reduce el tamaño de partícula y se colocan en un sistema de molienda. El estrés térmico debe ser evitado durante el proceso, por lo que, algunos molinos usan nitrógeno líquido.<sup>11,14,15</sup>

#### **d. Extracción**

En la mayoría de los casos, el objetivo de producir un extracto es aumentar la potencia de la planta mediante la concentración de los componentes activos.

Para una alta concentración del compuesto activo en el extracto final, el desarrollo y selección del proceso de extracción debe estar basado en un rendimiento óptimo y la purificación del compuesto deseado. Factores tales como la elección de disolvente, la duración de la extracción o temperatura deben ser evaluados.

Los tipos de extracción se presentan en la Tabla 3.<sup>11,14,15</sup>

**Tabla 3. Tipos de extracción que pueden realizarse a las plantas**<sup>11,15</sup>

Extracción con agua	<p>El proceso se realiza colocando el material seco con agua fría (maceración) o caliente (infusión). Este método separa de la fuente moléculas polares solubles en agua.</p> <p>La extracción con agua caliente tiene la ventaja de que esteriliza el material, así como la potencial desventaja de acelerar reacciones químicas, lo que puede inducir ruptura o la transformación de los componentes activos.</p>
Extracción por solventes	<p>Una variedad de disolventes se pueden utilizar, por ejemplo, etanol, isopropanol, acetona o hexano.</p> <p>Generalmente, los componentes menos polares se extraen con agua. El hexano es especialmente adecuado para disolver los componentes no polares como los aceites y ceras. La extracción de constituyentes polares con alcoholes o mezclas de alcohol y agua a menudo es más selectiva que la extracción con agua pura.</p>
Destilación por vapor	<p>Este método separa fácilmente los compuestos volátiles, como los aceites esenciales.</p> <p>En el proceso se coloca la planta en agua hirviendo y el vapor desprendido es arrastrado por un condensador. El condensado con todos los compuestos volátiles se recoge, el proceso suele durar horas y requiere de calentamiento.</p> <p>Una desventaja de este proceso es que puede conducir a cambios químicos en el activo.</p>

Barel A. (2005), Draelos D. et al (2006).

### 4.3 TÉCNICAS DE ANÁLISIS

Los métodos comunes de análisis químico, como la titulación, Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) y Cromatografía de Gases (CG), entre otros, proporcionan una herramienta muy útil para comprobar la calidad del extracto, así como para asegurarse de la presencia de un componente de la planta y cuantificar el contenido de los compuestos deseados en el extracto.

La CLAR es generalmente el método preferido, ya que es muy sensible y proporciona datos cuantitativos y fiables sobre el contenido de un determinado compuesto.

La cromatografía en capa fina es adecuada si la mezcla no es demasiado compleja y sólo se necesita conocer una cantidad e identidad aproximada de los activos.

En algunos casos, los bioensayos farmacológicos se utilizan para medir el tipo de actividad biológica en el extracto, por ejemplo, la actividad enzimática.

Las propiedades más comunes que se utilizan para determinar la calidad o la homogeneidad de los lotes de un ingrediente botánico incluyen:

- ✓ Aspecto
- ✓ Color
- ✓ Olor
- ✓ Características botánicas del material vegetal
- ✓ Recuento microbiano
- ✓ pH
- ✓ Pérdida en el secado
- ✓ Cenizas totales
- ✓ Cenizas solubles en agua
- ✓ Contenido de metales pesados
- ✓ Extracto soluble en alcohol y en agua
- ✓ Materia orgánica
- ✓ Residuos de solventes
- ✓ Humedad
- ✓ Contenido de aceites volátiles
- ✓ Residuos de plaguicidas
- ✓ Nivel de compuesto marcador, si el extracto es estandarizado<sup>11,15</sup>

#### **4.4 ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS BOTÁNICOS**

Un extracto estandarizado es aquel que ha sido preparado o purificado para contener en cada lote una cantidad constante y medible de un compuesto o compuestos deseados. El contenido de compuesto debe permanecer dentro de un determinado rango o por encima de un mínimo en cada lote del extracto. El contenido exacto de compuesto en un lote particular debe ser reportado en el certificado de análisis, que la mayoría de los fabricantes ofrecen con el envío de sus extractos.

Algunos creen que un compuesto prácticamente puro es el método más efectivo para formular un producto eficaz, ya que utilizando un compuesto de vegetales puros derivados, se eliminan todas las propiedades de confusión que un extracto más complejo pueda tener. Los extractos botánicos pueden contener mezclas extremadamente complejas de compuestos. Es posible que algunos compuestos de la mezcla puedan interferir o contrarrestar los beneficios de los compuestos activos, además pueden causar dificultades para formular, problemas con la estabilidad de la fórmula, problemas de seguridad, tales como reacciones alérgicas al producto final.

Si los componentes benéficos de un extracto son conocidos, establecer normas específicas de calidad no es difícil. El contenido de sustancia activa debe ser garantizado por una técnica de análisis adecuada.

Conociendo la sustancia activa, es posible conducir el proceso de extracción en forma de recibir el extracto de la más alta calidad en cuanto a su nivel de actividad, así como dar una garantía de la cantidad de sustancia activa en el extracto.

Algunas veces existe más de un activo en un extracto. En algunos casos el activo se desconoce, por lo que puede ser posible estandarizar otro constituyente, esta sustancia puede ser típica de la especie, pero no necesariamente responsable de la actividad del extracto de la planta.<sup>11,14,15</sup>

#### **4.5 EFICACIA**

Con la gran variedad de extractos naturales puede existir preocupación de la manera en que actuarán y las posibles reacciones que puedan presentar, estas pueden estar disponibles sólo mediante estudios *in vivo*, sin embargo, con la ayuda de los datos de ensayos *in vitro*, la predicción de las reacciones *in vivo* se podría efectuar.<sup>11</sup>

## 5. TORONJA

La toronja es el fruto del árbol homónimo cuyo nombre botánico es *Citrus paradisi*. Perteneció al género *Citrus* de la familia de las rutáceas; esta familia está formada por más de 1,600 especies, siendo este género el más importante. Existen alrededor de 20 especies con frutos comestibles, todos ellos abundantes en vitamina C, flavonoides y aceites esenciales.

Este vigoroso árbol raramente crece más de 4 o 6 metros, aunque algunos especímenes pueden alcanzar una altura de 20 metros. Normalmente, la fruta tiene un diámetro de 10 a 15 centímetros, pesa entre 200 a 400 gramos y crece en forma de racimos, por lo que también recibe el nombre de grapefruit.<sup>16</sup>

### 5.1 PROPIEDADES NUTRITIVAS DE LA TORONJA

La pulpa contiene cantidades moderadas de carbohidratos y poca cantidad de proteínas y grasas, posee un alto contenido de vitamina C, aunque menor que las naranjas o los limones, además posee escasa cantidad de sodio y elevado contenido de potasio, es fuente de magnesio y calcio.<sup>16</sup>

### 5.2 PRODUCCIÓN DEL EXTRACTO DE TORONJA

El extracto de toronja está compuesto de semillas y partes de la membrana de la fruta. Básicamente, la extracción natural de la planta es una manera particularmente eficaz de reciclado de restos, puesto que las semillas y la membrana de la fruta son productos residuales que no se utilizan para la producción del jugo.

El proceso de producción del jugo implica el pelado mecánico de los frutos para evitar que los aceites esenciales y principios amargos que contiene la piel se mezclen con el jugo. Una vez que se ha exprimido el fruto y el jugo se ha obtenido, la piel blanca, la membrana de la fruta y las semillas son los desechos que se utilizan como base para la fabricación del extracto de semilla de toronja.

La glicerina vegetal es el agente extractor. Tras el proceso de extracción que consiste en varios procesos termofísicos diferentes, los flavonoides naturales quedan disueltos en la glicerina; a continuación, la vitamina C se añade para estandarizar y estabilizar el producto. Una adecuada estandarización garantiza el contenido de vitamina C y el contenido de flavonoides naturales obtenidos de las semillas y del pericarpio blanco.

El producto final completo contiene los siguientes ingredientes (los porcentajes pueden variar según el fabricante):

- ✓ Extracto glicérico elaborado con las semillas y el pericarpio (83%)
- ✓ Agua (14%)
- ✓ Vitamina C (3%)<sup>16</sup>

### 5.3 COMPOSICIÓN DEL EXTRACTO DE TORONJA

La composición del extracto de toronja es una combinación de elementos naturales que incluyen:

- ✓ Aminoácidos
- ✓ Ácidos grasos
- ✓ Oligosacáridos
- ✓ Flavonoides como: naringina, quercitina, hesperidina, neohesperidina, glicósido de camferol, apigenina, rutinoides, poncirina, entre otros
- ✓ Tocoferoles
- ✓ Ácidos vegetales como: ácido ascórbico, ácido benzoico y ácido cítrico
- ✓ Pectina
- ✓ Carotenoides (betacaroteno)
- ✓ Limonoides, entre otros<sup>16</sup>

### 5.4 APLICACIONES DEL EXTRACTO DE TORONJA

El extracto de toronja puede ser utilizado como:

- ✓ Antiséptico de amplio espectro
- ✓ Antibacteriano
- ✓ Antifúngico
- ✓ Reducción de organismos patógenos del tracto gastrointestinal, especialmente *Candida albicans*, *Geotrichum sp*, *Escherichia coli* hemolítica y *Helicobacter pylori*
- ✓ Como parte del tratamiento en los casos de flora intestinal anormal, incluyendo síndrome de intestino irritable
- ✓ Problemas dermatológicos asociados a la colonización intestinal patológica (disbiosis)
- ✓ Colutorios orales para el tratamiento de bacterias orales y para reducir la placa y la caries dental
- ✓ Rinitis aguda (aplicación del extracto en reflexología nasal)
- ✓ Catarros comunes
- ✓ Infecciones de garganta, nariz y oído
- ✓ Inflamación de las encías
- ✓ Trastornos de las uñas, infecciones micóticas de la piel, callos y verrugas
- ✓ Tratamiento anticasma
- ✓ Vaginitis
- ✓ Antioxidante
- ✓ Antiinflamatorio
- ✓ Conservante natural de alimentos y cosméticos
- ✓ Descontaminante natural para el agua (aunque se recomienda precaución dado que no inactiva a los virus)<sup>16</sup>

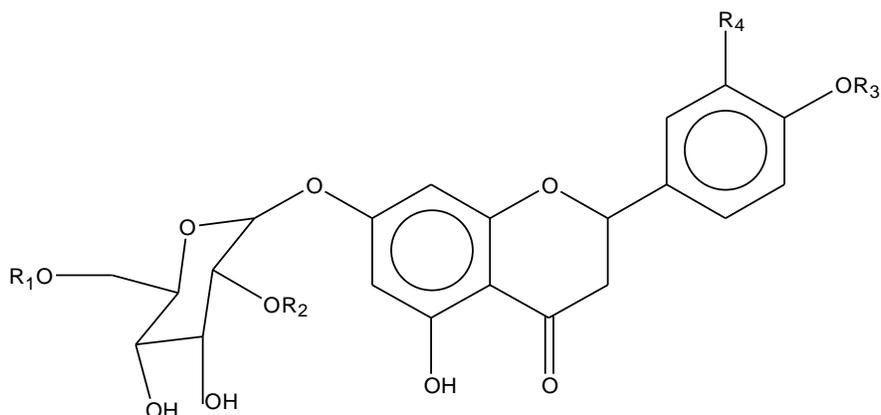
## 5.5 FLAVONOIDES

Entre los principales metabolitos con actividad biológica en el género *Citrus* se encuentran los flavonoides, que son compuestos de bajo peso molecular. Poseen gran actividad como antioxidantes por su habilidad de reducir la formación de radicales libres, además de poseer un efecto antiinflamatorio.

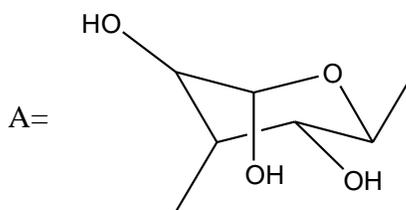
Se dividen de acuerdo a la presencia de un oxígeno en la posición cuatro, un doble enlace entre los carbonos dos y tres, o un grupo hidroxilo en la posición tres del anillo central.

En la Figura 1 y Tabla 4 se mencionan algunas de las flavononas glicosiladas que contiene la toronja.<sup>17</sup>

**Figura 1. Flavononas glicosiladas presentes en la toronja<sup>17</sup>**



Compuesto	R1	R2	R3	R4
Narirutina	A	H	H	H
Naringina	H	A	H	H
Hesperidina	A	H	CH <sub>3</sub>	OH
Neohesperidina	H	A	CH <sub>3</sub>	OH
Didima	A	H	CH <sub>3</sub>	H
Poncrina	H	A	CH <sub>3</sub>	H



Buitrago D. et al (2002).

**Tabla 4. Concentraciones de flavonoides (mg/100 mg de peso seco) en la toronja<sup>18</sup>**

<b>Flavonoide</b>	<b>Hoja</b>	<b>Fruto</b>	<b>Jugo</b>
Naringina	402.2	1459.0	13.98
Rutina	< 10	< 10	< 10
Hesperidina	< 10	< 10	< 10
Diosmina	< 10	< 10	< 10

García M.et al (2002).

Existen evidencias de que la presencia de los flavonoides aumenta la biodisponibilidad de la vitamina C, debido a que de este modo se absorbe con mayor rapidez y permanece más tiempo en el organismo.<sup>16,17,18,19</sup>

## 6. DESARROLLO FARMACÉUTICO

Es raro que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos conseguidos mediante el uso de aditivos o excipientes adecuados. Los excipientes desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Son los aditivos de los preparados farmacéuticos los que, entre otras cosas, solubilizan, suspenden, espesan, conservan, emulsionan y modifican las disoluciones, mejoran la capacidad de compresión o añaden sabor a los fármacos con el fin de obtener distintos preparados o presentaciones.

El objetivo del desarrollo farmacéutico es el diseño de un producto de calidad y su proceso de fabricación para lograr una respuesta terapéutica previsible a una sustancia activa que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible, en la cual han de cumplirse múltiples condiciones como la estabilidad química y física, conservación adecuada frente a la contaminación microbiana, uniformidad de dosis, aceptabilidad por los usuarios tanto prescriptores como pacientes, atributos críticos de la formulación y parámetros del proceso pueden identificarse mediante una evaluación de la medida en que su variación puede tener un impacto en la calidad del medicamento, y un envasado y etiquetado idóneo.

Las etapas del desarrollo farmacéutico son:

- ✓ Revisión bibliográfica / Planeación
- ✓ Preformulación
- ✓ Formulación / Diseño del producto
- ✓ Optimización
- ✓ Escalamiento
- ✓ Estabilidad<sup>10,20,21</sup>

### 6.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para poder realizar un trabajo experimental es esencial llevar a cabo una búsqueda bibliográfica que permita explorar, extraer y analizar información especializada que ayudará a lograr la mejor oportunidad de un desarrollo rápido y eficiente para llevar una forma farmacéutica candidata a ser comercializada en el mercado.

Uno de los criterios más relevantes durante la revisión bibliográfica es la recopilación de información de la sustancia activa, como son las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, lo cual permitirá elegir la forma farmacéutica adecuada, y con ello minimizar cambios involucrados en el desarrollo.

Una vez obtenida la información, un factor importante durante esta etapa es la planificación a largo plazo del desarrollo. Este plan debe detallar las actividades, horarios, responsabilidades, comentarios y puntos de decisión durante cada etapa del desarrollo; esta planificación debe ser revisada, sin embargo esto no debe causar retrasos en el programa, sino que debe ratificar lo que ya está avanzado.<sup>20</sup>

## 6.2 PREFORMULACIÓN

La preformulación puede describirse como el proceso de investigación y desarrollo de una sustancia activa, a través de la determinación y/o caracterización de las propiedades físicas y químicas fundamentales, tanto en sólido como en solución, consideradas importantes en la formulación de una forma de dosificación estable, eficaz y segura, además durante esta caracterización es posible conocer las interacciones con los diversos componentes destinados a ser utilizados en el producto final. Es decir, las pruebas de preformulación abarcan todos los estudios sobre la composición de una sustancia activa con el fin de obtener información útil para la posterior formulación de una forma de dosificación biofarmacéuticamente estable.<sup>7,10,20,22</sup>

La preformulación está conformada por distintas etapas:

### a. Caracterización de la sustancia activa

Los datos consisten en la determinación y/o caracterización de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia tanto en estado sólido como en solución, y propiedades analíticas útiles en el desarrollo de métodos analíticos. Sin olvidar que las propiedades son distintas dependiendo del estado en que se encuentre la sustancia en estado puro.<sup>7,20,23</sup>

Algunas de las pruebas más importantes son:

#### ✓ Descripción

Dado que la entidad química se encuentra en estado puro es sumamente importante consignar el aspecto general, color y olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. En algunos casos, los sentidos pueden detectar diferencias sutiles que, aunque importantes, no fueron detectadas durante el análisis.<sup>7,22</sup>

#### ✓ Espectroscopia

La mayoría de las sustancias absorben luz de banda ultravioleta, ya que suelen ser sustancias aromáticas y que contienen dobles enlaces. Se puede predecir el carácter ácido o alcalino de la molécula a partir de sus grupos funcionales. Utilizando el espectro UV del fármaco se puede seleccionar una longitud de onda analítica adecuada para medir la cantidad de fármaco en una solución determinada.<sup>10</sup>

✓ **Valoración**

Se realiza por medio de técnicas analíticas y sirve para conocer el grado de pureza de una sustancia.<sup>10</sup>

✓ **Solubilidad / Miscibilidad**

Es importante conocer las características de solubilidad de las sustancias, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden poseer una solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. La solubilidad de equilibrio debe determinarse en un disolvente o sistema de disolventes que no ejerza ningún efecto tóxico.

Si la solubilidad es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada, deben adoptarse medidas para aumentar la solubilidad. Para ello se puede recurrir a cosolventes, los cuales generalmente cumplen un doble propósito, que son favorecer la solubilidad de la sustancia activa y aumentar la solubilidad de los componentes agregados al producto.<sup>7,22</sup>

✓ **Influencia del pH**

La degradación de la mayoría de los fármacos es catalizada por pHs extremos, es decir, concentraciones elevadas de  $H_3O^+$  y  $OH^-$ , y muchos fármacos alcanzan su mayor estabilidad entre pH 4 y 8. Los fármacos débilmente ácidos y alcalinos, alcanzan su máxima solubilidad cuando están ionizados, pero es entonces cuando son más inestables, ya que están cargados.<sup>10</sup>

**b. Estabilidad intrínseca**

El calor, luz, oxígeno, humedad, pH, y excipientes pueden tener un efecto perjudicial, frecuentemente predecible en un compuesto. Los mecanismos implicados en la degradación son complejos y variados:

✓ **Hidrólisis**

La causa más probable de la inestabilidad de un fármaco suele ser la hidrólisis, debido a que el agua desempeña un papel destacado y en muchos casos participa pasivamente como un vector disolvente entre dos reactivos en solución. Las reacciones hidrolíticas implican un ataque nucleófilo de enlaces lábiles del agua sobre la sustancia en solución, cuando este ataque corre a cargo de un disolvente diferente al agua, se denomina solvólisis. Son varias las condiciones que catalizan la degradación:

- ✓ Presencia de  $OH^-$  y  $H_3O^+$
- ✓ Presencia de iones metálicos divalentes
- ✓ La hidrólisis iónica (protólisis) es más rápida que la molecular
- ✓ Calor
- ✓ Luz
- ✓ La polaridad y la fuerza iónica de la solución
- ✓ Las concentraciones elevadas del fármaco

Cuando se considera una sustancia que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de amortiguadores asociadas con una mínima descomposición, sin embargo, la estabilidad puede ser afectada por la concentración del amortiguador.<sup>10,22</sup>

✓ **Oxidación**

La oxidación es una pérdida de electrones y un agente oxidante debe ser capaz de captar electrones. En química orgánica, oxidación es sinónimo de deshidrogenación, depende de varios factores, como la temperatura, concentración de oxígeno, luz, impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación, se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad.

Las soluciones de la sustancia en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y oxígeno. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxido-reducción depende de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de los productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad. Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz, cuando materiales susceptibles se almacenan en presencia de aire.<sup>10,22</sup>

✓ **Fotólisis**

La oxidación y en menor medida la hidrólisis, son catalizadas a menudo por la luz. La energía asociada a este tipo de radiación aumenta al disminuir la longitud de onda, de manera que la luz visible y los rayos UV tienen más energía que los rayos infrarrojos y dicha energía es independiente de la temperatura. Cuando una molécula queda expuesta a radiaciones electromagnéticas, absorbe luz (fotones) a determinadas longitudes de onda características y aumentan su energía, lo que puede:

- ✓ Provocar su descomposición
- ✓ Retenerse o transferirse
- ✓ Convertirse en calor
- ✓ Producir una emisión lumínica a una nueva longitud de onda (fluorescencia, fosforescencia)<sup>20</sup>

✓ **Temperatura**

Los efectos de la temperatura se superponen a los otros tres procesos químicos. Generalmente, un aumento de 10 °C puede multiplicar de 2 a 5 veces la descomposición. A menudo, la aceleración de la reacción a causa de la temperatura sigue una relación tipo Arrhenius:

“La representación gráfica del logaritmo de la velocidad de reacción en función recíproca de la temperatura absoluta es una línea recta.”

A partir de la misma se puede calcular la velocidad de reacción a cualquier temperatura y predecir por extrapolación el periodo de caducidad a la temperatura ambiente. Este método es la base de las pruebas de estabilidad aceleradas.<sup>10</sup>

Una vez entendidos los procesos por los cuales una sustancia puede perder estabilidad se llevan a cabo los estudios:

✓ **Estabilidad de la sustancia activa**

Es sumamente importante un ensayo indicativo de estabilidad, ya que no se puede preparar una forma de dosificación estable con una sustancia química que no es estable en su estado puro.

Estos estudios proporcionarán información acerca de las impurezas sintéticas, y los productos de degradación. Para ello, la muestra se coloca en condiciones aceleradas de calor, luz y humedad lo que promueve la degradación. Generalmente se sigue un procedimiento cromatográfico para identificar y cuantificar la degradación.

Mediante este estudio se puede anticipar el tipo de la posible degradación a la cual estará sujeto un compuesto, mediante el análisis de su estructura química. Con este conocimiento es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana.<sup>7,22</sup>

✓ **Estabilidad en solución**

Si la sustancia es soluble; debe realizarse un estudio cinético de alta temperatura en solución. Los disolventes adecuados o sistemas amortiguadores se seleccionan y se determina la velocidad de reacción constante a tres temperaturas diferentes, en presencia y en ausencia de oxígeno, registrando por lo menos cuatro puntos de datos a cada temperatura.<sup>7</sup>

**c. Compatibilidad sustancia activa – excipiente**

Los estudios de compatibilidad o interacción entre la sustancia activa y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales.

Las muestras se conservan en condiciones exageradas de luz y temperatura durante periodos temporales diversos. Las muestras resultantes se analizan físicamente y mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa.<sup>7,22,23</sup>

### 6.3 FORMULACIÓN

Durante esta etapa se describe el tipo de forma de dosificación seleccionada y la formulación propuesta.

La etapa de formulación se basa en los resultados de los estudios de preformulación:

- ✓ Conocer la naturaleza, características y comportamiento de cada componente.
- ✓ Definir el objetivo del producto (población objetivo, aceptación, etc.).
- ✓ Seleccionar la forma de dosificación e identificar la formulación y los atributos de proceso (parámetros críticos).
- ✓ Desarrollo del proceso de seguimiento (valoración).
- ✓ Diseño y especificación de los parámetros críticos de calidad.
- ✓ Al definir la forma de dosificación y formulación, proponer los materiales de empaque, ya sea primario o secundario, y sistemas de cierres de estos.
- ✓ Determinar y justificar las estrategias de control.

Al formular un producto se debe tener en cuenta:

- ✓ Evaluar la viabilidad del proyecto en términos comerciales y técnicos.
- ✓ Evitar el desperdicio de recursos valiosos en el desarrollo de un producto que no es necesario o deseado.
- ✓ Consideraciones comerciales y de marketing.
- ✓ Consideraciones de propiedad intelectual.
- ✓ Consideraciones ambientales y de salud.
- ✓ Evaluación de la seguridad.<sup>10,20,21,24</sup>

### 6.4 OPTIMIZACIÓN

La optimización del proceso definirá e investigará los parámetros críticos del proceso, variando éstos dentro de las limitaciones prácticas dentro de las cuales puede ser fabricado un producto, es decir, identificará todos los parámetros críticos del proceso que podrían afectar a la calidad y/o rendimiento del producto. Los parámetros críticos pueden incluir:

- ✓ Definición de la orden de adición de la sustancia activa y excipientes.
- ✓ Definición de la configuración óptima de los equipos.
- ✓ Optimización del tiempo según los parámetros del proceso.
- ✓ Definir el rango de temperatura óptimo.
- ✓ Desarrollo de procedimientos de limpieza para el proceso.<sup>20</sup>

## 6.5 ESCALAMIENTO

El objetivo del escalamiento es asegurar que al aumentar la producción de una formulación se obtendrán productos que cumplan con las especificaciones generales. El escalamiento puede abarcar cambios en el equipo de proceso y operación, asociados con un aumento en la producción, como:

- ✓ Un aumento en el tamaño del lote en equipos idénticos.
- ✓ Uso de las versiones más grandes o de alta velocidad de equipos idénticos.
- ✓ Cambios en el tipo de equipo para un paso determinado del proceso.

Siempre que se escala se recomienda fabricar un lote experimental, para demostrar que el proceso sigue siendo aceptable y el producto se puede fabricar sin problemas en mayor escala.<sup>20</sup>

## 6.6 ESTABILIDAD

El objetivo de las pruebas de estabilidad es proporcionar evidencia de como la calidad de una sustancia, fármaco o producto formulado varía con el tiempo bajo la influencia de diversos factores ambientales como la temperatura, luz y humedad. La meta final es la aplicación de las pruebas adecuadas que permiten el establecimiento de condiciones de almacenamiento recomendadas, comprobación de los períodos y tiempos de conservación.

Es necesario establecer la "aptitud para el uso" del producto a lo largo de un período de vida media propuesto, es decir, para establecer que todos los atributos que afectan el rendimiento del producto en uso no cambian durante el período de almacenamiento hasta la fecha de caducidad propuesta.

Las pruebas deben incluir factores que afectan la potencia, la formación de productos de degradación y la integridad física y microbiológica del producto. También puede ser requerido para medir otros parámetros de calidad que se consideran importantes, tales como las propiedades organolépticas y estéticas del producto.<sup>20</sup>

## 7. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

Las preparaciones semisólidas incluyen ungüentos, pastas, emulsiones de crema, geles y espumas. Su característica común es la capacidad de adherirse a la superficie de aplicación por un tiempo razonable antes de ser lavados o desaparecer. Esta adhesión se debe a su comportamiento reológico, que permite a los semisólidos conservar su forma, y se adhieren como una película hasta que actúe sobre él una fuerza externa, en cuyo caso se deforman y fluyen.

La mayor parte de estas preparaciones semisólidas se aplican en la piel, en donde por lo general sirven como vehículos para fármacos de aplicación tópica, como emolientes, vendajes oclusivos o como protección.

Una porción menor de las formas farmacéuticas semisólidas tópicas se aplican a las membranas mucosas, tales como el tejido del recto, tejido bucal, mucosa nasal y córnea, mucosa vaginal, membrana de la uretra y el revestimiento externo del oído. Las membranas mucosas permiten un acceso más rápido a la circulación sistémica.<sup>7</sup>

## 8. GELES

Los geles son preparaciones semisólidas, constituidas por pequeñas partículas inorgánicas o moléculas orgánicas grandes, dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red o matriz polimérica tridimensional (natural o sintética). Dentro de esta red se ve limitada la fase líquida y se ve restringido su movimiento, por lo tanto, son preparaciones viscosas.<sup>7,22,25,26</sup>

### 8.1 USOS DE LOS GELES

Los geles se están utilizando con más frecuencia en tratamientos farmacéuticos y cosméticos por varias propiedades importantes, como su estado semisólido, su grado de claridad, facilidad de aplicación, remoción y uso. Los geles pueden ser usados debido a que:

- ✓ Sirven como vehículos para fármacos de aplicación tópica, como emolientes, vendajes oclusivos o como protección.
- ✓ Sirven como vehículos para fármacos de aplicación sobre las membranas mucosas.
- ✓ Su uso como cosméticos incluyen geles para baño, para después de afeitarse y pantallas solares.
- ✓ Son lubricantes para catéteres, bases para pruebas con parches cutáneos o geles de cloruro de sodio para electrocardiografía.
- ✓ Los geles permanentes se utilizan como matrices para preparaciones de liberación prolongada.<sup>7,22</sup>

## 8.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS GELES

En la Tabla 5 se describen las ventajas y desventajas de los geles.

**Tabla 5. Ventajas y desventajas de los geles**<sup>7,20,22,27</sup>

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Aplicación externa y fácil.	Al ser la piel una barrera de protección, algunas mezclas no penetran completamente.
Fácil liberación del fármaco (cuando la preparación contiene).	Los lípidos generalmente presentan resistencia al paso de los fármacos.
Poseen la habilidad de permanecer en la superficie de aplicación por un tiempo razonable.	Las moléculas pequeñas penetran con mayor rapidez que las de gran tamaño.
Si la base es agua, son preparaciones lavables, además de permitir la respiración percutánea.	Materiales de alto peso molecular presentan penetración variable.
Pueden tener efecto local y/o sistémico.	Pueden causar irritación en el área de aplicación.
Pueden ser aplicados directo a las mucosas, lo cual permite una mayor rapidez de penetración a la circulación sistémica.	A temperaturas elevadas pueden volverse líquido.
Los geles a menudo proveen una liberación más rápida del activo, independientemente de la hidrosolubilidad del activo, en comparación con las cremas y pomadas.	Los agentes terapéuticos que son propensos a hidrólisis no deben ser formulados en geles acuosos.
Pueden ser formulados para proporcionar excelentes propiedades de propagación y proporcionará un efecto de enfriamiento debido a la evaporación del disolvente.	Son susceptibles a contaminación microbiana, sobre todo cuando están fabricados en base hidrófila.
Dependiendo de sus constituyentes el gel puede ser claro u opaco.	Pueden presentar sinéresis, es decir, expulsar el disolvente.

Lachman L. (1989), Gibson M. (2001), Gennaro A. (2000), Jones D. (2008).

### 8.3 CLASIFICACIÓN DE LOS GELES

#### a. Comportamiento frente al agua

##### ✓ Geles hidrófilos o hidrogeles

Las bases generalmente consisten en agua, glicerol o propilenglicol, gelificados con agentes como tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros de carboxivinilo, y silicatos de magnesio y aluminio.<sup>22</sup>

##### ✓ Geles hidrófobos, lipogeles u oleogeles

Las bases generalmente consisten en parafina líquida con polietileno o aceites grasos gelificados con silica coloidal o jabones de aluminio o zinc.<sup>22</sup>

#### b. En función del origen y/o naturaleza de los polímeros

En la Tabla 6 se enumeran las clases de polímeros existentes.

**Tabla 6. Origen de los polímeros**<sup>28,29</sup>

Polímeros	Ejemplos
Polímeros naturales	Alginatos, carragenina, tragacanto, goma xantana
Polímeros naturales modificados	Metil, etil y carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa
Polímeros o copolímeros vinílicos	Alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilmetil éter
Polímeros carboxivinílicos	Carbómero
Polímeros acrílicos- acrilamidas	Ácido carboxipoliacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo

Guarango J. (2011), Lieberman H. et al (1996).

#### c. Número de fases

##### ✓ Geles monofásicos

Consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existan límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas o de gomas naturales, estas últimas se llaman también mucílagos. Si bien los geles generalmente son acuosos, pueden utilizarse alcoholes o aceites como fase continua.<sup>22</sup>

✓ **Geles bifásicos**

Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separadas el gel se clasifica como sistema bifásico. Su comportamiento es tixotrópico porque forman semisólidos en reposo y se tornan líquidos después de agitar la preparación. Estas preparaciones deben agitarse antes de usarse para garantizar su homogeneidad.<sup>22</sup>

**d. Geles de emulsión**

Los geles pueden ser producidos por la combinación de aceite, agua y ciertos emulsificantes, estas combinaciones dan como resultado la formación de microemulsiones, estas microemulsiones sirven para formar geles de emulsión.

En un gel de emulsión, la fase continua tiene una fracción volumétrica pequeña, y consiste en una red de películas líquidas finas que separan la fase dispersa, cuyas gotas están deformadas y desarrollan una descripción geométrica de células poliédricas.<sup>29,30</sup>

✓ **Geles hidrófobos con emulsionantes**

La capacidad de absorción de los geles hidrófobos puede elevarse apreciablemente por la adición de los emulsionantes adecuados. Los geles hidrófobos secos que contienen emulsionantes con los cuales forman con agua sistemas de emulsión W/O, son indicados también como bases de absorción.

Como emulsionantes se utilizan en la mayor parte de los casos los alcoholes de lanolina.<sup>31</sup>

✓ **Geles hidrófilos con emulsionantes**

Las bases de emulsión hidrófilas permiten mediante la adición de agua la preparación de geles de emulsión O/W.

Como emulsionantes se utilizan principalmente los estearatos.<sup>31</sup>

**e. Xerogeles**

Los geles con baja concentración de disolvente, son conocidos como xerogeles. Estos son a menudo producidos por la evaporación del disolvente, dejando atrás la estructura de gel. Pueden volver al estado de gel por la introducción de un agente que hinche la matriz de gel.<sup>27,29</sup>

## 8.4 COMPONENTES DE LOS GELES

En la Tabla 7 se describen los componentes de un gel.

**Tabla 7. Componentes de los geles**<sup>12,27</sup>

COMPONENTE	FUNCIÓN	EJEMPLOS
Vehículo	Medio en cual se disolverá el principio activo. El agua purificada es el disolvente más común. Sin embargo, los cosolventes pueden ser utilizados, para mejorar la solubilidad.	Agua, etanol, propilenglicol
Agente gelificante	Forma la red tridimensional.	Hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbopol
Agente modificador de pH	Ayuda a la formación de la red tridimensional del gel al modificar el pH.	Hidróxido de sodio, trietanolamina, hidróxido de potasio
Amortiguador	Se pueden incluir en geles acuosos e hidroalcohólicos para controlar el pH de la formulación.	Solución amortiguadora de fosfatos, citratos
Conservadores	Previene la aparición de agentes microbianos.	Metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico
Antioxidantes	Aumentan la estabilidad química de los agentes terapéuticos que son propensos a la degradación oxidativa. La elección del antioxidante se basa en la naturaleza del vehículo.	Metabisulfito de sodio, ácido ascórbico, ácido cítrico
Edulcorantes / saborizantes	Los sabores y edulcorantes sólo se incluyen en geles diseñados para la administración en la cavidad oral.	Sacarina sódica (edulcorante), cítricos (saborizante), fresa (saborizante)
Colorantes	Cuando apliquen (sólo podrán usarse colorantes autorizados por las distintas farmacopeas).	Ultramarino, violeta de manganeso, óxido de zinc

FDA (2012), Jones D. (2008).

## 8.5 MECANISMOS DE FORMACIÓN DE LOS GELES

### ✓ Polímeros que dan lugar a un gel dependiendo del pH del medio

Algunos polímeros dan lugar a soluciones ácidas de aspecto lechoso, que al neutralizar con las bases adecuadas aumentan la viscosidad y disminuyen la turbidez del medio.

El mecanismo de formación del gel a distintos valores de pH, se lleva a cabo cuando se disocia una pequeña proporción de grupos carboxílicos del polímero, formando una espiral flexible, la adición de una base provoca la disociación de grupos carboxílicos ionizándose, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, expandiéndose las moléculas a un punto de equilibrio entre las mismas, haciendo más rígido el sistema y por lo tanto gelificándolo. Un exceso de base puede producir una pérdida de viscosidad al neutralizarse los grupos carboxílicos, con la consiguiente desaparición de las cargas electrostáticas.<sup>27</sup>

### ✓ Polímeros que dan lugar a un gel por sí mismos (independiente del pH del medio)

Aquellos que no precisan de neutralización para la formación del gel, establecen puentes de hidrógeno entre el solvente y los grupos carboxílicos del polímero. De este modo, las moléculas del disolvente se orientan a lo largo del polímero aumentando la rigidez del sistema.<sup>27</sup>

## 8.6 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LOS GELES

En la fabricación de geles, generalmente, los componentes y/o excipientes solubles en agua son inicialmente disueltos en el vehículo, en un recipiente de mezcla con agitación mecánica. El polímero debe agregarse a la mezcla y agitar lentamente para evitar la agregación, y se continúa la agitación hasta la disolución del polímero. En caso de que el agente gelificante necesite ser neutralizado, se debe permitir la desaireación antes de agregar el agente neutralizante y agitar de manera lenta. Finalmente se agregan los conservadores y en caso de requerirlos los colorantes y saborizantes.

Los geles obtenidos varían su viscosidad según el polímero presente, la técnica y el tiempo empleado en su agitación.<sup>7,20,22,27,32</sup>

En la preparación industrial de geles se recurre a la utilización de equipos mecánicos como:

### ✓ Molinos

El primer paso en la fabricación de un gel consiste en obtener partículas de tamaño apropiado. La molienda se define como el proceso mecánico destinado a reducir el tamaño de las partículas, el cual puede realizarse mediante diversos tipos de máquinas. Los distintos tipos de molinos se muestran en la Tabla 8.<sup>7,22</sup>

**Tabla 8. Tipos de molinos**<sup>7,22</sup>

Molino de energía líquida	Produce partículas de 1 – 30 $\mu\text{m}$ mediante una violenta turbulencia en aire que circula a alta velocidad.
Molino a rodillo	Posee dos o más rodillos que rotan a distintas velocidades y reducen las partículas a un tamaño de malla 20 – 200 mediante una acción de compresión y corte.
Molino coloidal	Es uno de los equipos más utilizados, ya que permite reducir el tamaño de partícula una vez fabricado el gel.  El principio de funcionamiento del molino coloidal consiste en el pasaje de las fases mezcladas de una fórmula entre un estator y un rotor de alta velocidad que gira a velocidades de 2,000 a 18,000 rpm. La separación entre el rotor y el estator es ajustable. La mezcla al pasar entre el rotor y el estator, es sometida a una enorme acción de corte que produce una dispersión fina de tamaño uniforme. También es utilizado como homogeneizador.

Lachman L. et al (1989), Gennaro A. (2000).

#### ✓ Homogeneizadores

Los homogeneizadores pueden emplearse de dos maneras:

La primera manera es mezclando los componentes y posteriormente pasarlos por el homogeneizador para generar el producto final.

La segunda manera es preparar una mezcla granular de otra manera y luego hacerla pasar por el homogeneizador para reducir el tamaño de las partículas y obtener un mayor grado de uniformidad y estabilidad. En este procedimiento la mezcla granular se somete a homogeneización y se pasa a través de una válvula de molido fino bajo alta presión. Este procedimiento produce una atomización que es incrementada por el impacto recibido por la mezcla atomizada en el momento en que entra en colisión con las superficies metálicas.<sup>22</sup>

#### ✓ Mezcladores

En la preparación industrial de geles se utilizan, entre otros aparatos, los mezcladores presentados en la Tabla 9.

**Tabla 9. Tipos de mezcladores**<sup>7,22</sup>

Mezclador planetario	<p>Posee un dispositivo que puede constar de paletas u otro sistema mezclador. En estos el movimiento es circular pero tiene un sistema de rotación y otro de traslación, uno alrededor de su eje y otro del eje paralelo a las paredes del recipiente, de este modo se mueve la totalidad del contenido.</p> <p>Una lámina o espátula que se ubica en forma próxima a la pared recoge la película de gel que se adhiere a ella volcándola al interior donde se mezcla con el demás volumen. Estos últimos generalmente se construyen de manera que el contenido del tanque pueda ser calentado o enfriado durante el proceso de producción. El tanque con frecuencia posee deflectores incorporados que aumentan la eficacia del mezclado.</p>
Mezclador a propulsión	Posee una hélice propulsada por un motor eléctrico, son cómodos y portátiles, este tipo de mezclador opera mejor con mezclas que tengan baja viscosidad.
Mezclador a turbina	Posee varias palas rectas o curvas montadas en un eje central, la turbina se asocia por lo general con una mayor velocidad de corte que la hélice. Este parámetro también puede aumentarse mediante el uso de anillos difusores perforados que rodean a la turbina de manera que el líquido debe pasar a través de los orificios. Las turbinas pueden utilizarse para mezclas de baja viscosidad.

Lachman L. et al (1989), Gennaro A. (2000).

Cabe señalar que la agitación excesiva resulta en el atrapamiento de aire, por lo que, preferentemente debe realizarse del centro y desde el fondo hasta la parte superior y removiendo la masa de las paredes exteriores hacia la mezcla.<sup>7,22</sup>

## 8.7 PRINCIPALES PROBLEMAS DE FABRICACIÓN

Durante la fabricación de los geles se debe tener en cuenta que algunos factores pueden afectar estas formulaciones:

### ✓ Incompatibilidades

Es importante tener presente que algunos agentes gelificantes derivados de la celulosa pueden presentar incompatibilidades específicas con otros ingredientes de la formulación potencial; como la metilcelulosa y la hidroximetilcelulosa que son incompatibles con los parabenos. Además deben evitarse agentes oxidantes, ya que la degradación oxidativa puede causar una rápida disminución de la viscosidad.

Una incompatibilidad potencial es la combinación de un activo catiónico con agentes aniónicos, ya que la inactivación o precipitación de la sustancia catiónica es posible.<sup>19,27</sup>

✓ **Sinéresis**

Los geles pueden contraerse durante el reposo y expulsar una parte del disolvente, esto representa un problema en la estabilidad de los geles a largo plazo. Por lo general, la sinéresis se vuelve mayor cuando la concentración de polímero disminuye.<sup>20,22,27,29</sup>

✓ **Temperatura**

Los geles se ven afectados por la temperatura, cuando esta se eleva el gel pierde su estado semisólido, es decir, se funde para pasar a un estado líquido, y cuando la temperatura desciende el gel vuelve a tomar su forma semisólida.<sup>20,27</sup>

✓ **Aire**

La agitación es un factor muy importante durante la fabricación de un gel, ya que si la agitación es excesiva el gel atrapa en su interior demasiado aire, por lo cual debe permanecer en reposo por horas o días, y así perder el aire.<sup>7,20,27</sup>

✓ **pH**

Para la formación del gel, algunos agentes gelificantes deben ser modificados en pH, ya que generalmente poseen comportamiento ácido, lo que provoca una viscosidad baja, para aumentar la viscosidad es necesario elevar el pH, mediante la agregación de agentes que posean carácter básico. Si el pH no es el adecuado el gel presentará problemas en su viscosidad.<sup>20,27</sup>

## **8.8 CONTROLES DE CALIDAD A LA FORMA FARMACÉUTICA**

Los controles de calidad que se realizan a la forma farmacéutica y/o cosmética son:

- 1) Apariencia
- 2) Color
- 3) Olor
- 4) Contenido del principio activo, en caso de que contenga
- 5) Ensayo de identidad, en caso de que contenga un principio activo
- 6) pH
- 7) Densidad
- 8) Viscosidad
- 9) Variación de peso
- 10) Contenido de conservadores
- 11) Rancidez, en caso de que sea un gel hidrófobo
- 12) Homogeneidad
- 13) Límites microbianos
- 14) Penetrabilidad<sup>33,34</sup>

## 9. GEL REDUCTOR

El objetivo principal de un gel reductor es influir en el metabolismo de los adipocitos. El gel penetra en la epidermis y logra un aumento en la circulación sanguínea en la zona de aplicación. Con el aumento de la circulación lo que se consigue es una transformación de la grasa acumulada para que su eliminación sea más fácil durante el ejercicio.

Los preparados tópicos se pueden dividir en dos grupos de acuerdo a su mecanismo de acción. Estos tratamientos son:

✓ **Agentes que aumentan el flujo de la microcirculación**

Estas sustancias reducen la viscosidad sanguínea, inhiben el factor activador de plaquetas, aumentan la deformabilidad del glóbulo rojo, disminuyen la permeabilidad vascular y mejoran el tono de la pared vascular, lo que lleva a una mejora en la microcirculación.

Algunos de estos agentes son: extractos ricos en flavonoides, como ginko biloba, uva roja, hiedra (aunque puede ser tóxica) y alcachofa.

✓ **Agentes que reducen la lipogénesis y promueven la lipólisis**

Actúan directamente sobre las células adiposas, inhibiendo la lipogénesis por la inhibición de receptores  $\alpha$  y estimulando la lipólisis por medio de la activación de los receptores  $\beta$ .

Estos agentes se unen directa o indirectamente al receptor con lo que desencadenan una serie compleja de acontecimientos que implican múltiples sistemas enzimáticos que se traducen en la inhibición de la fosfodiesterasa, y por lo tanto aumentando el AMP cíclico, se activa la enzima triglicérido-lipasa y rompe los triglicéridos en ácidos libres y glicerol, que pueden ser utilizados por la célula para el crecimiento y metabolismo, o puede ser descargada extracelularmente. Además poseen un efecto estimulante sobre la microcirculación cutánea.

Algunos ejemplos son: metilxantinas, como la cafeína, aminofilina, teofilina y teobromina, yohimbina, piperoxan, fentolamina y dihidroergotamina.<sup>11,14,15,35,36,37</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población mexicana existe una gran cantidad de personas que sufren de sobrepeso, el cual es altamente perjudicial a la salud, por lo cual la población busca diferentes alternativas para reducir medidas, recurriendo así a productos “milagro” y en algunas ocasiones a cirugías estéticas que ponen en riesgo su salud. Para evitar estos riesgos potencialmente permanentes, la población tiene como principal alternativa artículos fabricados a base de productos naturales, ya que se cree poseen grandes beneficios para la salud.

Dentro de estas alternativas se encuentran los productos derivados de la toronja, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, que permiten mejorar la circulación, con lo cual la grasa acumulada en el cuerpo se transforma con facilidad y esto, aunado a la realización de ejercicio físico, ayuda a reducir medidas en cualquier parte del cuerpo.

Ante la búsqueda de alternativas naturales, se desarrollará un cosmético en gel utilizando Extracto y Aceite Esencial de Toronja, que actúan como auxiliares en la reducción de medidas.

Al fabricar un tratamiento de aplicación tópica, puede ser usado en diferentes partes del cuerpo al mismo tiempo, además de evitar en gran medida riesgos a la salud.

Para el desarrollo de este gel se llevará a cabo un estudio de preformulación que permita la caracterización fisicoquímica del extracto y aceite esencial de toronja, conocer su estabilidad, así como su compatibilidad con los excipientes propuestos, esto permitirá obtener una formulación que cumpla con las características de calidad para esta forma cosmética.

### **III. OBJETIVOS**

#### **1. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar un estudio de preformulación y formulación para la elaboración de un gel reductor de medidas a base de Extracto de Toronja y Aceite Esencial de Toronja, que cumpla con las características físicas, químicas y microbiológicas para su uso.

#### **2. OBJETIVOS PARTICULARES**

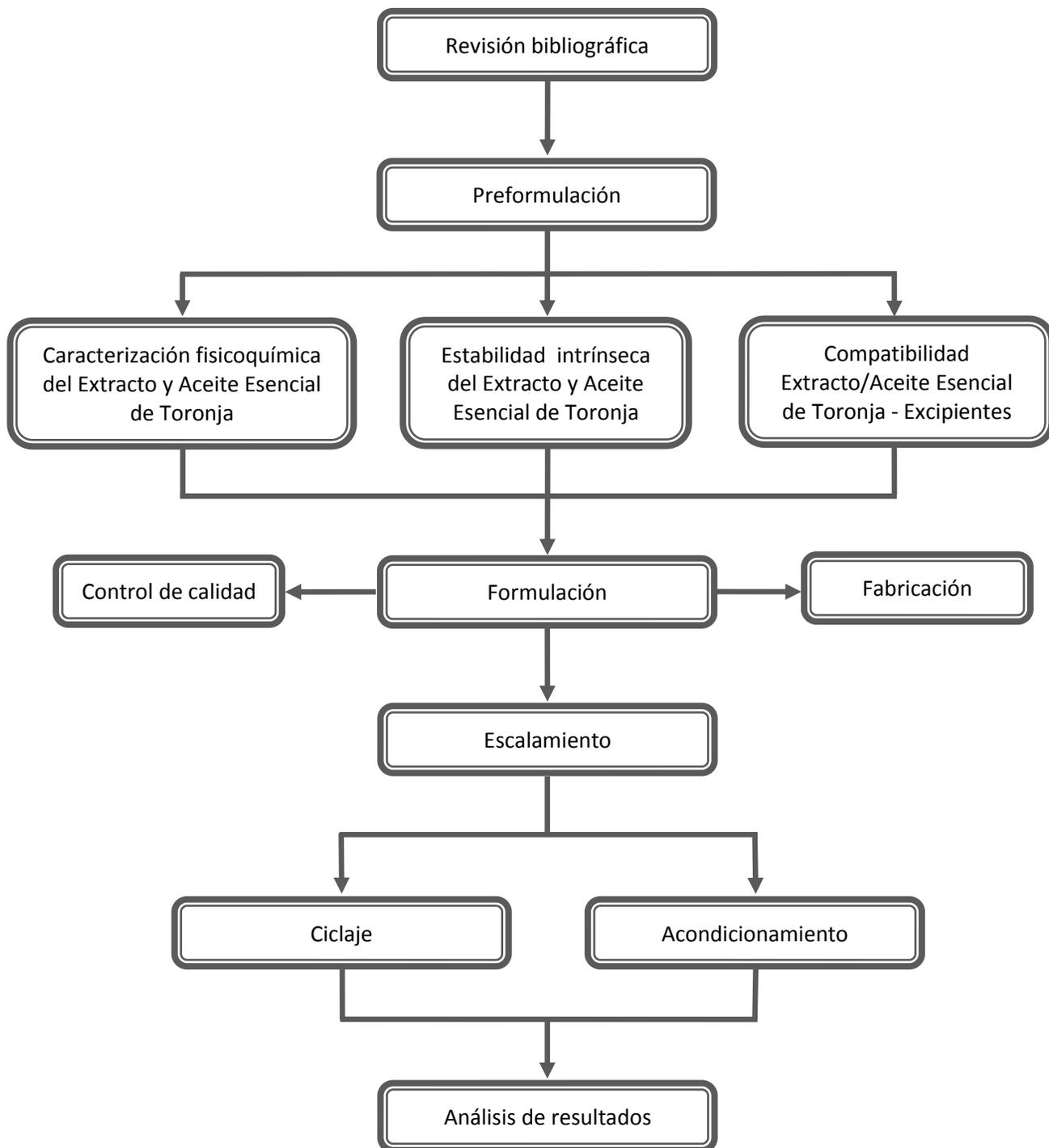
- ✓ Caracterizar fisicoquímicamente al Extracto de Toronja y Aceite Esencial de Toronja.
- ✓ Llevar a cabo los estudios de estabilidad del Extracto de Toronja y Aceite Esencial de Toronja.
- ✓ Obtener una formulación en gel para reducir medidas a base de Extracto de Toronja y Aceite Esencial de Toronja con base en la preformulación.
- ✓ Escalar la formulación propuesta a nivel Planta piloto.
- ✓ Efectuar un estudio de ciclaje para las formulaciones propuestas.
- ✓ Determinar qué formulación presenta mayor estabilidad física.

#### **IV. HIPÓTESIS**

Mediante el desarrollo de un estudio de preformulación el Extracto de Toronja y el Aceite Esencial de Toronja, se caracterizarán fisicoquímicamente, se conocerá su estabilidad individual así como con los excipientes propuestos para su formulación. Con los datos recabados se formulará un gel que cumpla con las características de calidad para esta forma cosmética, que servirá como auxiliar para la reducción de medidas en el cuerpo.

## V. METODOLOGÍA Y MATERIAL

### 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA



## 2. MATERIAL

### 2.1 MATERIAL Y ADITAMENTOS

- ✓ Agitador magnético
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Algodón
- ✓ Baño maría
- ✓ Cajas petri
- ✓ Cámaras de elución
- ✓ Celdas de cuarzo de 1 cm
- ✓ Desecador
- ✓ Espátula de acero inoxidable
- ✓ Frascos de plástico transparente con boca ancha de 250 g
- ✓ Gasas
- ✓ Gradilla
- ✓ Juego de placas de vidrio
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 25 mL
- ✓ Matraz volumétrico de 10, 200 y 1000 mL
- ✓ Mechero Fisher
- ✓ Papel estraza
- ✓ Pesafiltros forma baja
- ✓ Picnómetro para líquidos
- ✓ Picnómetro para semisólidos
- ✓ Pinza para bureta
- ✓ Pinza para crisol
- ✓ Pipeta graduada de 1 y 10 mL
- ✓ Pipeta volumétrica de 1 y 5 mL
- ✓ Portaobjetos
- ✓ Probeta de 10 y 500 mL
- ✓ Tubo de ensaye 13x100 mm
- ✓ Tubo de vidrio (3.5 mm de diámetro y 30 cm de altura)
- ✓ Tubos capilares
- ✓ Varilla de vidrio graduada (3.0 mm de diámetro y 20 cm de altura)
- ✓ Vaso Berzelius de 200 mL
- ✓ Vaso de acero inoxidable de 100 y 2000 mL
- ✓ Vaso de precipitados de 50, 100, 250, 600 y 1000 mL
- ✓ Viales de vidrio transparente de 2 y 7 mL

## 2.2 INSTRUMENTOS Y EQUIPOS

- ✓ Agitador Caframo Wiartron stirrer type, modelo RZR1
- ✓ Autoclave Marca Evar, modelo EV 36
- ✓ Balanza analítica Marca Ohaus, modelo scout pro
- ✓ Cámara de luz blanca
- ✓ Cámaras de estabilidad a 20, 40, 50 y 60 °C Marca Caisa, modelo INC.2.4.2.TR
- ✓ Cronómetro
- ✓ Espectrofotómetro Infrarrojo
- ✓ Espectrofotómetro UV/VIS Marca Perkin elmer, modelo Lamda 2
- ✓ Estufa Marca Riossa
- ✓ Incubadora Marca Felisa
- ✓ Lámpara de luz UV Marca Certified, modelo UVGL-25
- ✓ Parrilla de agitación/calentamiento Marca Thermo scientific
- ✓ Potenciómetro Marca Vernom Hills
- ✓ Refrigerador Marca Nieto
- ✓ Termómetro de -10 a 150 °C
- ✓ Viscosímetro Brookfield Marca LVT y sus aditamentos
- ✓ Vortex Marca Craft

## 3. REACTIVOS

### 3.1 REACTIVOS SÓLIDOS

- ✓ Agar Papa Dextrosa
- ✓ Agar Soya Trypticaseína
- ✓ Fosfato monobásico de potasio
- ✓ Fosfato monobásico de sodio
- ✓ Hidróxido de sodio
- ✓ Silica gel 60 GF<sub>254</sub> con indicador
- ✓ Silica gel como agente desecante
- ✓ Zinc metálico

### 3.2 REACTIVOS LÍQUIDOS

- ✓ Ácido acético
- ✓ Ácido clorhídrico
- ✓ Agua destilada
- ✓ Butanol
- ✓ Peróxido de hidrógeno al 30%

### 3.3 INSUMOS (GRADO FARMACÉUTICO)

- ✓ Aceite Esencial de Toronja Blanca Lote 280911, proveedor Droguería Cosmopolita
- ✓ Ácido ascórbico
- ✓ Ácido benzoico
- ✓ Carbopol 940
- ✓ Carboximetilcelulosa
- ✓ Colorante vegetal naranja
- ✓ Esencia de toronja
- ✓ Etanol
- ✓ Extracto de Toronja Lote S09129, proveedor Extractos Sigma
- ✓ Extracto Hidroalcohólico de Cáscara de Toronja Lote 43490511, proveedor Droguería Cosmopolita
- ✓ Glicerina
- ✓ Hidroxipropilmetilcelulosa
- ✓ Metabisulfito de sodio
- ✓ Nipagín
- ✓ Nipasol
- ✓ Propilenglicol
- ✓ Trietanolamina
- ✓ Tween 20

### 3.4 SOLUCIONES PREPARADAS

- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos pH 5
- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos pH 6
- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos pH 7
- ✓ Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.1
- ✓ Solución amortiguadora pH 4
- ✓ Solución amortiguadora pH 7
- ✓ Solución de ácido clorhídrico 2 N
- ✓ Solución de hidróxido de sodio 1 N
- ✓ Solución de hidróxido de sodio 2 N

## 4. MÉTODO

### 4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se examinaron distintas fuentes bibliográficas de las cuales se analizó y seleccionó la información requerida para constituir la fundamentación teórica y experimental del proyecto.

### 4.2 PREFORMULACIÓN

Durante el estudio de preformulación se realizaron pruebas a dos lotes de extracto de toronja de los proveedores Droguería Cosmopolita y Extractos Sigma, y a un lote de aceite esencial de toronja del proveedor Droguería Cosmopolita. Estas pruebas permitieron conocer sus propiedades fisicoquímicas y comparar las ventajas y desventajas de cada lote, con lo que se pudo determinar cual presenta un mejor comportamiento y permite el desarrollo de la forma cosmética.

#### a. Caracterización del Extracto y Aceite Esencial de Toronja

La caracterización de ambos extractos y el aceite se llevó a cabo de acuerdo a datos proporcionados por los proveedores y a los Métodos Generales de Análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Novena Edición.

##### ✓ Descripción

Se llevó a cabo un análisis organoléptico de los extractos y el aceite, en el cual se describieron sus características físicas tales como apariencia, color y olor.

##### ✓ Cromatografía en capa fina (MGA 0241. Método I, inciso a)

Para conocer el comportamiento de los extractos y el aceite, las muestras líquidas fueron colocadas sobre una fase estacionaria, la cual es una placa preparada con silica gel (Silica gel 60 GF<sub>254</sub>) con indicador (el cual absorbe a 254 nm). Estas placas se colocaron en cámaras de elución que contenían una fase móvil que de acuerdo a Buitrago D. et al (2002)<sup>17</sup> y Morales N. et al (2002)<sup>38</sup>, se conformó por Butanol: Ácido acético: Agua (4:1:5). Una vez terminada la elución, se retiraron de la cámara y se permitió que los disolventes se evaporaran para finalmente revelarlas por medio de una lámpara de luz UV. Una vez revelada la placa se determinó el valor de R<sub>f</sub>, mediante la siguiente fórmula:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida desde el origen por la muestra}}{\text{Distancia recorrida desde el origen por el disolvente}}$$

✓ **Espectrofotometría Infrarroja** (MGA 0351)

Una gota de las muestras líquidas se colocó entre dos placas de cloruro de sodio, formando una película delgada, y se emitió radiación infrarroja, la cual pasó a través de la muestra y con esto se logró obtener un espectrograma. Es importante señalar que para realizar esta prueba se solicitó el servicio dentro de la Facultad.

✓ **Espectrofotometría UV** (MGA 0361)

Para conocer la longitud de onda de máxima absorbancia, se procedió a realizar un barrido del extracto y del aceite de toronja.

En el caso del extracto se probaron concentraciones de  $3.40 \times 10^{-5}$ ,  $5.10 \times 10^{-4}$ ,  $1.02 \times 10^{-4}$ ,  $5.10 \times 10^{-3}$ ,  $2.55 \times 10^{-3}$  y  $1.02 \times 10^{-3}$  g/mL, siendo la concentración de  $2.55 \times 10^{-3}$  g/mL la que presentó una mejor absorción, por lo que fue la elegida para trabajar. Se preparó colocando 1 mL de extracto en un matraz volumétrico de 200 mL, llevando al aforo con agua destilada. De esta solución se tomó una alícuota de 5 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL, aforándolo con agua destilada. Esta última solución se leyó en el espectrofotómetro, el cual se delimitó de 200 – 400 nm.

Para el aceite se probaron concentraciones de  $3 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-9}$ ,  $8.63 \times 10^{-8}$ ,  $1.5 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $8.63 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $8.63 \times 10^{-6}$ ,  $1.72 \times 10^{-6}$  y  $8.63 \times 10^{-5}$  g/mL. Estas se prepararon colocando la alícuota necesaria de aceite en un matraz volumétrico pertinente, llevando al aforo con etanol; de esta solución se tomaron diluciones que permitieron llegar a la concentración deseada, nuevamente aforando con etanol, y la última dilución se leyó en el espectrofotómetro, el cual se delimitó de 200 – 400 nm.

También se probaron concentraciones de  $1 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-4}$  y  $1 \times 10^{-3}$  g/mL. Estas se prepararon colocando la alícuota necesaria de aceite en un matraz volumétrico pertinente, llevando al aforo con acetona; de esta solución se tomaron alícuotas que permitieron llegar a la concentración deseada, nuevamente aforando con acetona, y la última dilución se leyó en el espectrofotómetro, el cual se delimitó de 200 – 400 nm.

✓ **Densidad relativa** (MGA 0251)

Calibración del picnómetro: El picnómetro vacío y seco se ensambló (picnómetro, tapón esmerilado con termómetro y tapa del tubo capilar) y pesó en una balanza analítica, registrando el peso en gramos. Posteriormente se retiraron el tapón esmerilado con termómetro y tapa del tubo capilar, se llenó el picnómetro con agua destilada (recién hervida y enfriada); una vez lleno se colocó nuevamente el tapón con termómetro y se permitió que el exceso de agua saliera por el tubo capilar; una vez sin exceso de agua, se llevó la temperatura del líquido a 25 °C. Alcanzada la temperatura se colocó la tapa del capilar, se secó el picnómetro y se pesó.

Una vez calibrado el picnómetro, se llevó a cabo el procedimiento con las muestras, para ello se siguió el procedimiento del calibrado, sustituyendo el agua por los extractos y el aceite.

La densidad relativa se calculó aplicando las fórmulas:

1.  $\text{Peso del agua/muestra} = \text{Peso del picnómetro lleno con agua/muestra} - \text{Peso del picnómetro vacío}$

2.  $\text{Densidad relativa} = \frac{\text{Peso de la muestra}}{\text{Peso del agua}}$

✓ **pH** (MGA 0701)

Antes de realizar la prueba se calibró el potenciómetro, colocando soluciones amortiguadoras primero de pH 7 y enseguida pH 4, lavando con agua destilada el electrodo entre cada solución, dejando escurrir y secando.

Una vez calibrado el quipo se procedió colocando el electrodo dentro de los extractos y el aceite, y se registró la lectura dada por el potenciómetro.

✓ **Sustancias volátiles** (MGA 0671)

Se introdujo en la estufa un pesafiltros destapado por 30 minutos a 105 °C, una vez concluido el periodo el pesafiltros se tapó, retiró de la estufa y se colocó en un desecador, permitiéndole adquirir la temperatura ambiente; una vez alcanzada esta temperatura el pesafiltros se pesó. Inmediatamente se pesaron 2 g de los extractos y el aceite respectivamente, la muestra se colocó en la estufa nuevamente sin tapar y permaneció en la estufa por 2 horas a 105 °C. Transcurrido el tiempo, se tapó el pesafiltros, se retiró de la estufa y se colocó en el desecador, permitiéndole adquirir la temperatura ambiente y pesándolo.

El porcentaje de sustancias volátiles se calculó aplicando las siguientes fórmulas:

1.  $\text{Peso perdido durante el secado} = \text{Peso inicial de la muestra} - \text{Peso final de la muestra}$

2.  $\text{Porcentaje de sustancias volátiles} = \frac{\text{Peso perdido durante el secado}}{\text{Peso inicial de la muestra}} \times 100$

✓ **Miscibilidad** (MGA 0821)

En tubos de ensaye por separado se colocó 1 mL de cada extracto y del aceite, y se agregó agua, etanol, propilenglicol y glicerina respectivamente, de los cuales se probó la miscibilidad de acuerdo a la Tabla 10. Esta mezcla se agitó en un vortex por 5 minutos, se dejó reposar y se observó si existía separación de los líquidos.

Tabla 10. Términos utilizados para establecer la miscibilidad

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy miscible	Menos de una parte
Fácilmente miscible	De 1 a 10 partes
Miscible	De 11 a 30 partes
Poco miscible	De 31 a 100 partes
Ligeramente miscible	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente miscible	De 1001 a 10000 partes
Casi miscible	Más de 10000 partes

FEUM 9ª Edición.

✓ **Límites microbianos** (MGA 0571)

- Se preparó una solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.1), en un matraz volumétrico de 1000 mL, disolviendo 34 g de fosfato monobásico de potasio en agua destilada; el pH se ajustó con hidróxido de sodio 1 N. De esta solución se tomó una alícuota de 1.25 mL en 1000 mL de agua destilada. Una vez obtenida esta solución, se envasó en matraces erlenmeyer conteniendo volúmenes de 9 mL, y se esterizaron en autoclave a 121 °C y 15 libras de presión por 15 minutos.
- Se prepararon los agares Soya Trypticaseína y Papa Dextrosa, colocando el agar deshidratado en agua destilada, calentando para ayudar a la solubilidad. Una vez disuelto el agar, se esterilizó en las mismas condiciones que la solución amortiguadora.
- En los matraces de solución amortiguadora previamente esterilizados se colocó 1 mL de muestra. En el caso del aceite esencial de toronja también se adicionó Tween 20, para permitir su miscibilidad en agua.
- Una vez obtenida la solución amortiguadora con los extractos y el aceite, se tomó 1 mL de esta y se vertió en cajas petri, adicionando agar fundido y mezclando para su incorporación. Cuando el agar solidificó, las cajas que contenían agar Soya Trypticaseína se incubaron a 30 °C por 48 horas, y las cajas que contenían agar Papa Dextrosa, se incubaron a temperatura ambiente por 7 días.
- Para determinar el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) presentes en las cajas se aplicó la siguiente fórmula:

$$UFC = \left[ \frac{\sqrt{UFC_1 + 0.5} + \sqrt{UFC_2 + 0.5}}{2} \right]^2 - 0.5$$

✓ **Valoración**

Se tomó una alícuota de 1 mL de extracto de toronja y se llevó a un volumen de 200 mL con agua destilada, de esta solución se tomó una alícuota de 5 mL y se aforó a 10 mL con agua destilada. Esta solución se leyó en un espectrofotómetro con luz UV a 254 nm, usando como blanco agua.

**b. Estabilidad intrínseca del Extracto y Aceite Esencial de Toronja**

La estabilidad del extracto y aceite se llevó a cabo en tres partes:

✓ **Estabilidad del Extracto y Aceite Esencial de Toronja**

Se realizó colocando el extracto y aceite en viales de vidrio transparente, y sometiéndolos a las condiciones de estrés que se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Condiciones para determinar la estabilidad del Extracto y Aceite Esencial de Toronja**

Condición	Almacenamiento
40 °C	Cámara de estabilidad
50 °C	Cámara de estabilidad
60 °C	Cámara de estabilidad
Luz blanca	Cámara con lámpara de luz blanca

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 6 semanas y el progreso fue monitoreado cada 2 semanas físicamente y químicamente mediante cromatografía en capa fina, utilizando la metodología y sistema de elución antes mencionados.

✓ **Estabilidad en solución**

Para cada reacción en tubos de ensaye se colocó 1 mL de extracto y del aceite, y se agregaron 2 mL de los reactivos que se presentan en la Tabla 12.

**Tabla 12. Condiciones para determinar la estabilidad en solución del Extracto y Aceite Esencial de Toronja**

Condición	Reactivo	Tratamiento
Hidrólisis ácida	Ácido clorhídrico 2N	Baño maría con temperatura de 70 – 85 °C.
Hidrólisis básica	Hidróxido de sodio 2N	
Oxidación	Peróxido de hidrógeno al 30%	
Reducción	Zn <sup>+</sup> en medio ácido (HCl)	

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 3 horas y el progreso fue monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, utilizando la metodología y sistema de elución antes mencionados.

✓ **Perfil de pH**

Para cada reacción en tubos de ensaye se colocó 1 mL de extracto y aceite respectivamente y se agregaron 2 mL de las soluciones amortiguadoras mencionadas en la Tabla 13.

**Tabla 13. Condiciones para determinar el perfil de pH del Extracto y Aceite Esencial de Toronja**

Condición	Reactivo	Tratamiento
pH 5 pH 6 pH 7	Solución amortiguadora de fosfatos	Baño maría con temperatura de 70 – 85 °C.

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 3 horas y el progreso fue monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, utilizando la metodología y sistema de elución antes mencionados.

**c. Compatibilidad Extracto/Aceite Esencial de Toronja – Excipientes**

La compatibilidad se llevó a cabo colocando el extracto y aceite con los excipientes propuestos, en viales de vidrio transparente. Los excipientes elegidos se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14. Excipientes elegidos para compatibilidad**

<b>Función</b>	<b>Excipiente</b>
Vehículo/cosolvente	Etanol Glicerina Propilenglicol
Agente gelificante	Carbopol Carboximetilcelulosa Hidroxipropilmetilcelulosa
Agente modificador de pH	Trietanolamina Hidróxido de sodio Hidróxido de potasio
Conservadores	Ácido benzoico Nipagín Nipasol
Antioxidantes	Ácido ascórbico Metabisulfito de sodio
Emulsificante	Tween 20
Aromatizante	Esencia de toronja (sólo se colocó con Extracto de Toronja)
Colorante	Colorante vegetal naranja

Las mezclas de extracto / aceite – excipientes se colocaron en una proporción 1:1, estas mezclas se sometieron a las condiciones de estrés mencionadas en la Tabla 15.

**Tabla 15. Condiciones para determinar la compatibilidad Extracto/Aceite Esencial de Toronja – Excipiente**

<b>Condición</b>	<b>Almacenamiento</b>
60 °C Luz blanca	Cámara de estabilidad Cámara con lámpara de luz blanca

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 6 semanas y el progreso fue monitoreado cada 2 semanas físicamente y químicamente mediante cromatografía en capa fina, utilizando la metodología y sistema de elución antes mencionados.

Sin embargo algunos excipientes no fueron compatibles con el extracto y el aceite en proporción 1:1, por lo que estos excipientes se sometieron a un estudio de ciclaje con el extracto y el aceite. En esta ocasión la proporción cambió y se realizó de acuerdo al porcentaje de las formulaciones; este ciclaje se llevó a cabo colocando las mezclas en viales de vidrio transparente y sometiéndolas a las condiciones de estrés mencionadas en la Tabla 16.

**Tabla 16. Condiciones para determinar la compatibilidad del Extracto/Aceite Esencial de Toronja – Excipiente en condiciones de ciclaje**

Tiempo		Condición	Almacenamiento
Días	Horas		
1	0	2 – 8 °C	Refrigerador
3	72	20 °C	Cámara de estabilidad
6	144	60 °C	Cámara de estabilidad
9	216	2 – 8 °C	Refrigerador
12	288	20 °C	Cámara de estabilidad
15	360	60 °C	Cámara de estabilidad

Ciclaje de 72 x 72 horas.

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 15 días, cambiando las muestras de condición cada 3 días. El progreso fue monitoreado al final del periodo físicamente y químicamente mediante cromatografía en capa fina, utilizando la metodología y sistema de elución antes mencionados.

### 4.3 FORMULACIÓN

Una vez terminada la fase de preformulación, se continuó con la formulación. Durante esta etapa se seleccionaron los excipientes que resultaron compatibles con el extracto y el aceite. Con estos resultados se propusieron distintas formulaciones, con las cuales se realizaron pruebas preliminares en lotes de 100 g, con la finalidad de establecer el tipo, concentración y forma de adición de los excipientes en la formulación.

Los lotes fueron fabricados de acuerdo a las Órdenes y procedimientos de producción (ver Anexo 1), de manera manual y adecuando las cantidades de 1300 g a 100 g.

#### 4.4 CONTROL DE CALIDAD

A los lotes tentativos y formulaciones finales se les realizaron los controles de calidad pertinentes para la forma cosmética, llevando a cabo las pruebas conforme a los Métodos Generales de Análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Novena Edición, y Procedimientos Normalizados de Operación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

- ✓ **Descripción.** Ver numeral 4.2 inciso a, del método.
- ✓ **Cromatografía en capa fina** (MGA 0241. Método I, inciso a). Ver numeral 4.2 inciso a, del método.
- ✓ **Densidad relativa** (MGA 0251). Ver numeral 4.2 inciso a, del método. Usar el picnómetro para semisólidos.
- ✓ **pH** (MGA 0701). Ver numeral 4.2 inciso a, del método.
- ✓ **Límites microbianos** (MGA 0571). Ver numeral 4.2 inciso a, del método.
- ✓ **Viscosidad** (MGA 0951)

La prueba se realizó en el viscosímetro Brookfield a 1.5 rpm con una aguja LV número 4. Los geles se colocaron en vasos Berzelius de 200 mL, y se llevaron a una temperatura de 25 °C. Una vez alcanzada la temperatura se colocó la aguja en el tornillo macho para fijar la aguja (esta se introdujo de manera inclinada, para evitar la introducción de aire a la muestra), se centró y ajustó el cabezal del viscosímetro para que el menisco de la muestra quedara en la marca de la aguja. Una vez ajustado el viscosímetro y la muestra, el viscosímetro se encendió y permitió su funcionamiento durante 30 segundos. Al terminar el tiempo se detuvo el funcionamiento y se registró la lectura señalada en el disco de la escala.

Una vez obtenida la lectura se multiplicó por el factor correspondiente a la aguja y revoluciones por minuto (rpm) usadas:

$$\text{Viscosidad en centipoises} = \text{Viscosidad obtenida} \times 4000$$

- ✓ **Consistencia** (PNO-0117-08-03)

Los geles se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL, con la precaución de no dejar aire atrapado, la muestra se rasó para obtener una superficie plana, estas muestras se cubrieron con papel glaseen y se colocaron en la estufa de estabilidad de 20 °C, durante 24 horas.

Se seleccionó el tubo y varilla recomendados en el PNO-0117-08-03 Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de consistencia y diámetro de dispersión en semisólidos. El

tubo elegido fue de 3.5 mm de diámetro y 30 cm de altura; y la varilla de 3.0 mm de diámetro y 20 cm de altura.

La varilla se colocó en baño maría a  $21 \pm 1$  °C durante 5 minutos, antes de realizar la prueba. Para realizar la prueba, en un soporte universal con una pinza para bureta se colocó el tubo de vidrio, y por debajo de este se colocó el vaso con la muestra (con una separación de 1 – 2 mm). La varilla se dejó caer sobre la muestra, desde el extremo superior del tubo, y se permitió que penetrara en el gel durante 15 segundos. Una vez transcurrido el tiempo se registró la lectura de la distancia penetrada.

✓ **Diámetro de dispersión** (PNO-0117-08-03)

Esta prueba se realizó empleando las muestras utilizadas en la prueba de consistencia. El juego de placas de vidrio se colocó en un baño maría a  $21 \pm 1$  °C durante 10 minutos antes de realizar la prueba.

En el centro de la placa de vidrio graduada se pesaron 0.5 g de gel, a esta se le colocó encima la placa sin graduación y una pesa de 500 g, teniendo cuidado de no desplazarla. Se dejó de esta manera durante 30 segundos, se retiró la pesa y registró el diámetro de dispersión de la muestra. Una vez obtenidas las lecturas, la muestra se clasificó de acuerdo a los parámetros de la Tabla 17.

**Tabla 17. Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión**

Diámetro	Tipo de producto
Mayor de 70 mm	Fluido
De 50 a 70 mm	Poco fluido
De 30 a 50 mm	Rígido
Menor de 30 mm	Muy rígido

PNO-0117-08-03. Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de consistencia y diámetro de dispersión en semisólidos.

✓ **Valoración**

Para poder determinar la concentración deseada de  $2.55 \times 10^{-3}$  g/mL (concentración obtenida de la referencia en la caracterización del extracto mencionada en el numeral 4.2 inciso a, del método), se llevaron a cabo distintas pruebas, en las cuales la cantidad del gel fue modificada, al igual que el blanco, probando con placebo y agua.

Referencia: Se tomó una alícuota de 1 mL de extracto de toronja y se llevó a un volumen de 200 mL con agua destilada, de esta solución se tomó una alícuota de 5 mL y se aforó a 10 mL con agua destilada.

Muestra: Se pesaron 5 g de gel y placebo respectivamente en un matraz aforado de 100 mL, aforando con agua destilada, y con ayuda de un agitador magnético se logró la disolución del gel. Ambas preparaciones se leyeron en un espectrofotómetro de luz UV a 254 nm, utilizando como blanco agua.

La cantidad de extracto se determinó mediante las fórmulas:

$$1. \text{ Cantidad de extracto en la muestra} = \left(\frac{A_m}{A_r}\right) \left(\frac{W_r}{W_m}\right) \left(\frac{FD_m}{FD_r}\right) (Pr)$$

$$2. \text{ Porcentaje de extracto presente en la muestra} = \frac{(\text{cantidad de extracto en la muestra})(100)}{\text{Cantidad del extracto en 1g de gel}}$$

En donde:

Am: Absorbancia de la muestra, calculada restando la absorbancia del gel a la absorbancia del placebo

Ar: Absorbancia de la referencia

Wr: Peso de la referencia

Wm: Peso de la muestra

FDm: Factor de dilución de la muestra

FDr: Factor de dilución de la referencia

Pr: Pureza del estándar en fracción decimal

#### 4.5 ESCALAMIENTO

Una vez elegida la formulación a desarrollar, se fabricó un lote de gel con extracto de toronja y un lote de gel con aceite esencial de toronja, cada lote de 300 g. En este punto la fabricación dejó de realizarse manualmente y se trasladó al área disponible en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Una vez observado que el procedimiento era adecuado para la fabricación, se procedió a fabricar dos lotes de gel con extracto de toronja y un lote de gel con aceite esencial de toronja de 1300 g cada uno. La fabricación se llevó a cabo de acuerdo a la metodología de las Órdenes y procedimientos de producción (ver Anexo 1).

#### 4.6 ACONDICIONAMIENTO

Para proteger a las formulaciones de factores ambientales, se seleccionó como material de envase primario frascos de plástico transparente con boca ancha y capacidad de 250 g, en los cuales el producto fue acondicionado.

#### 4.7 CICLAJE/CONTROL DE CALIDAD

Una vez acondicionado el gel, las muestras se sometieron a las condiciones de estrés presentadas en la Tabla 18, para observar su comportamiento en un estudio de ciclaje de 72 x 72 horas.

**Tabla 18. Condiciones para la prueba de ciclaje del Gel**

Tiempo		Condición	Almacenamiento
Días	Horas		
1	0	2 – 8 °C	Refrigerador
3	72	20 °C	Cámara de estabilidad
6	144	60 °C	Cámara de estabilidad
9	216	2 – 8 °C	Refrigerador
12	288	20 °C	Cámara de estabilidad
15	360	60 °C	Cámara de estabilidad

Ciclaje de 72 x 72 horas.

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 15 días cambiando las muestras de condición cada 3 días. El progreso fue monitoreado al final del periodo física y químicamente mediante las pruebas organolépticas, cromatografía en capa fina, pH, viscosidad, densidad relativa, consistencia, diámetro de dispersión, valoración y límites microbianos, todas realizadas de acuerdo a la metodología antes mencionada (ver numeral 4.4 del método).

## VI. RESULTADOS

## 1. CERTIFICADOS DE ANÁLISIS

Tabla 19. Certificado de análisis del Extracto de Toronja, proveedor Droguería Cosmopolita

Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Líquido cristalino libre de materia extraña, color ligeramente amarillo verdoso	Líquido cristalino libre de partículas extrañas, color amarillo-café
Olor	Dulce, cítrico, característico a toronja	Dulce
Cromatografía en capa fina	Sin especificación	No se observó mancha cromatográfica (ver Anexo 2, Figura 11)
Espectroscopia IR	Sin especificación	Picos representativos: 2066.04 $\text{cm}^{-1}$ , 1635.17 $\text{cm}^{-1}$ , 620.09 $\text{cm}^{-1}$ (ver Anexo 3, Figura 20)
Densidad (g/mL)	1.020 – 1.040 g/mL	0.9662 g/mL
pH	Sin especificación	4.52
Sustancias volátiles (105 °C / 2 hrs)	Sin especificación	98.68 %
Límites microbianos		
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL
Miscibilidad		
✓ Agua	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Etanol	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Propilenglicol	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Glicerina	Sin especificación	Fácilmente miscible

Especificaciones y metodología tomadas del Certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver Anexo 4), y FEUM 9ª Edición.

Tabla 20. Certificado de análisis del Extracto de Toronja, proveedor Extractos Sigma

 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA <b>CERTIFICADO DE ANÁLISIS</b> 		
<b>Nombre:</b> <u>Extracto de Toronja</u>		<b>Lote:</b> <u>S09129</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Extractos Sigma</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>06 Marzo 2012</u>
Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Líquido ligeramente turbio color amarillo	Líquido ligeramente turbio, libre de partículas extrañas, color amarillo
Olor	Característico	Característico (alcohol)
Cromatografía en capa fina	Sin especificación	Rf 0.85 (ver Anexo 2, Figura 12)
Espectroscopia UV	Sin especificación	$\lambda$ 254 nm, concentración $2.55 \times 10^{-3}$ g/mL, disolvente agua (ver Anexo 3, Figura 23)
Espectroscopia IR	Sin especificación	Picos representativos: 1645.70 $\text{cm}^{-1}$ , 1042.81 $\text{cm}^{-1}$ , 665.49 $\text{cm}^{-1}$ (ver Anexo 3, Figura 21)
Densidad (g/mL)	1.020 – 1.040 g/mL	1.0203 g/mL
pH	Sin especificación	7.02
Sustancias volátiles (105 °C / 2 hrs)	Sin especificación	96.48%
Límites microbianos		
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL
Miscibilidad		
✓ Agua	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Etanol	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Propilenglicol	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Glicerina	Sin especificación	Fácilmente miscible

Especificaciones y metodología tomadas del Certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver Anexo 5), y FEUM 9ª Edición.

**Tabla 21. Certificado de análisis del Aceite Esencial de Toronja, proveedor Droguería Cosmopolita**

 <div style="text-align: center;">           UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO            FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA            LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  <b>CERTIFICADO DE ANÁLISIS</b> </div> 		
<b>Nombre:</b> <u>Aceite Esencial de Toronja Blanca</u>		<b>Lote:</b> <u>280911</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Droguería Cosmopolita</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>30 Enero 2012</u>
Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Líquido oleoso transparente color amarillo a ligeramente café	Líquido ligeramente turbio, libre de partículas extrañas, color amarillo-café
Olor	Fresco, cítrico, característico a toronja	Toronja
Cromatografía en capa fina	Sin especificación	Rf 0.82 (ver Anexo 2, Figura 13)
Espectroscopia IR	Sin especificación	Picos representativos: 2921.89 cm <sup>-1</sup> , 1436.73 cm <sup>-1</sup> , 887.43 cm <sup>-1</sup> (ver Anexo 3, Figura 22)
Densidad (g/mL)	0.8397 – 0.8557 g/mL	0.8638 g/mL
pH	Sin especificación	3.31
Sustancias volátiles (105 °C / 2 hrs)	Sin especificación	25.96%
Límites microbianos		
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL
Miscibilidad		
✓ Agua	Sin especificación	Poco miscible
✓ Etanol	Sin especificación	Fácilmente miscible
✓ Propilenglicol	Sin especificación	Poco miscible
✓ Glicerina	Sin especificación	Poco miscible

Especificaciones y metodología tomadas del Certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver Anexo 6), y FEUM 9ª Edición.

## 2. PREFORMULACIÓN

### 2.1 ESTABILIDAD INTRÍNSECA

**Tabla 22. Estabilidad del Extracto de Toronja**

Condición	Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
40 °C	0.78	0.77	Estable	Líquido ligeramente amarillo olor alcohol	Líquido ligeramente amarillo olor dulce
50 °C	0.85	0.85	Estable		Líquido incoloro olor a quemado
60 °C	0.85	0.86	Estable		Líquido incoloro olor a quemado
Luz	0.79	0.79	Estable		Líquido ligeramente amarillo olor dulce

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

**Tabla 23. Estabilidad del Aceite Esencial de Toronja**

Condición	Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
40 °C	0.73	0.72	Estable	Líquido amarillo olor a toronja	Líquido amarillo olor toronja
50 °C	0.77	0.77	Estable		Líquido amarillo olor cítrico
60 °C	0.74	0.75	Estable		Líquido amarillo olor a quemado
Luz	0.75	0.76	Estable		Líquido amarillo olor toronja

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

Tabla 24. Estabilidad en solución del Extracto de Toronja

Tiempo (min)	Hidrólisis ácida		Hidrólisis básica		Oxidación		Reducción	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra
t <sub>0</sub>	0.86	0.86	0.83	0.84	0.86	0.87	0.89	0.88
t <sub>30</sub>	0.88	0.89	0.85	0.86	0.82	0.83	0.85	0.86
t <sub>60</sub>	0.84	0.85	0.81	0.80	0.83	0.84	0.87	0.88
t <sub>90</sub>	0.86	0.77	0.85	0.86	0.84	0.83	0.83	0.85
t <sub>120</sub>	0.83	0.70	0.81	0.81	0.86	0.86	0.80	0.76
t <sub>150</sub>	0.82	0.26	0.79	0.80	0.86	0.87	0.83	0.66
t <sub>180</sub>	0.80	0.30	0.84	0.84	0.82	0.83	0.82	0.78
<b>Resultado</b>	No estable		Estable		Estable		No estable	

Temperatura 70-85°C. Monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

Tabla 25. Estabilidad en solución del Aceite Esencial de Toronja

Tiempo (min)	Hidrólisis ácida		Hidrólisis básica		Oxidación		Reducción	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra
t <sub>0</sub>	0.81	0.81	0.85	0.86	0.83	0.83	0.81	0.81
t <sub>30</sub>	0.80	0.78	0.82	0.84	0.80	0.81	0.81	0.83
t <sub>60</sub>	0.86	0.87	0.85	0.87	0.84	0.85	0.85	0.88
t <sub>90</sub>	0.81	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.81	0.85
t <sub>120</sub>	0.83	0.78	0.80	0.86	0.82	0.84	0.80	0.82
t <sub>150</sub>	0.82	0.80	0.83	0.7	0.84	0.82	0.82	0.84
t <sub>180</sub>	0.82	0.79	0.78	0.83	0.84	0.81	0.82	0.84
<b>Resultado</b>	No estable		No estable		No estable		No estable	

Temperatura 70-85°C. Monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

Tabla 26. Perfil de pH para el Extracto de Toronja

Tiempo (min)	pH 5		pH 6		pH 7	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra
t <sub>0</sub>	0.78	0.79	0.74	0.75	0.70	0.70
t <sub>30</sub>	0.75	0.76	0.75	0.75	0.80	0.80
t <sub>60</sub>	0.76	0.77	0.82	0.82	0.85	0.86
t <sub>90</sub>	0.81	0.81	0.80	0.81	0.83	0.84
t <sub>120</sub>	0.77	0.78	0.74	0.74	0.83	0.84
t <sub>150</sub>	0.80	0.80	0.76	0.76	0.75	0.75
t <sub>180</sub>	0.76	0.76	0.79	0.79	0.77	0.77
t <sub>210</sub>	0.82	0.83	0.68	0.68	0.79	0.80
t <sub>240</sub>	0.79	0.80	0.78	0.78	0.76	0.77
t <sub>270</sub>	0.68	0.68	0.72	0.73	0.83	0.83
t <sub>300</sub>	0.80	0.80	0.83	0.83	0.69	0.69
<b>Resultado</b>	Estable		Estable		Estable	

Temperatura 70-85°C. Monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

Tabla 27. Perfil de pH para el Aceite Esencial de Toronja

Tiempo (min)	pH 5		pH 6		pH 7	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra	Rf Referencia	Rf Muestra
t <sub>0</sub>	0.80	0.80	0.74	0.75	0.83	0.82
t <sub>30</sub>	0.75	0.74	0.90	0.91	0.78	0.79
t <sub>60</sub>	0.83	0.83	0.75	0.75	0.71	0.72
t <sub>90</sub>	0.86	0.86	0.81	0.81	0.77	0.78
t <sub>120</sub>	0.70	0.70	0.78	0.78	0.76	0.77
t <sub>150</sub>	0.83	0.83	0.78	0.78	0.71	0.72
t <sub>180</sub>	0.73	0.72	0.77	0.77	0.69	0.69
t <sub>210</sub>	0.79	0.78	0.75	0.75	0.71	0.71
t <sub>240</sub>	0.75	0.75	0.65	0.66	0.76	0.77
t <sub>270</sub>	0.70	0.70	0.75	0.75	0.58	0.59
t <sub>300</sub>	0.75	0.76	0.72	0.72	0.74	0.74
<b>Resultado</b>	Estable		Estable		Estable	

Temperatura 70-85°C. Monitoreado cada 30 minutos por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

## 2.2 COMPATIBILIDAD EXTRACTO/ACEITE ESENCIAL DE TORONJA – EXCIPIENTES

Tabla 28. Compatibilidad del Extracto de Toronja – Excipientes

Excipiente		Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
		Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Carbopol	Luz	0.85	0.84	Compatible	Mezcla incolora sin olor	Gelificado incoloro sin olor
	60 °C	0.80	0.80	Compatible		Gelificado incoloro olor alcohol
HPMC	Luz	0.86	0.85	Compatible	Líquido viscoso amarillo sin olor	Líquido viscoso amarillo sin olor
	60 °C	0.81	0.81	Compatible		
CMC	Luz	0.84	0.83	Compatible	Mezcla incolora sin olor	Gelificado amarillo olor dulce-alcohol
	60 °C	0.80	0.80	Compatible		
Trietanolamina	Luz	0.82	0.82	Compatible	Líquido viscoso amarillo sin olor	Líquido amarillo, ligero olor dulce
	60 °C	0.78	0.78	Compatible		
NaOH	Luz	0.84	0.83	Compatible	Líquido incoloro sin olor	Líquido café-amarillo olor característico
	60 °C	0.87	0.88	Compatible		
KOH	Luz	0.81	0.80	Compatible	Líquido incoloro sin olor	Líquido café olor característico
	60 °C	0.85	0.86	Compatible		
Propilenglicol	Luz	0.78	0.78	Compatible	Líquido incoloro olor alcohol	Líquido incoloro olor dulce
	60 °C	0.79	0.79	Compatible		Líquido incoloro olor a quemado
Glicerina	Luz	0.78	0.78	Compatible	Líquido incoloro olor dulce	Líquido incoloro olor alcohol
	60 °C	0.84	0.85	Compatible		
Nipasol	Luz	0.82	0.82	Compatible	Líquido incoloro sin olor	Líquido incoloro sin olor
	60 °C	0.83	0.83	Compatible		

**Tabla 28 Continuación. Compatibilidad del Extracto de Toronja – Excipientes**

Excipiente		Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
		Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Nipagín	Luz	0.82	0.82	Compatible	Líquido incoloro sin olor	Líquido incoloro olor dulce
	60 °C	0.80	0.80	Compatible		Líquido incoloro sin olor
Ácido ascórbico	Luz	0.79	0.81	No compatible	Líquido incoloro sin olor	Líquido ligeramente amarillo olor alcohol
	60 °C	0.81	0.80	Compatible		Líquido café olor característico
Ácido benzoico	Luz	0.80	0.67	No compatible	Líquido incoloro olor dulce	Líquido incoloro con olor dulce
	60 °C	0.73	0.78	No compatible		
Metabisulfito de sodio	Luz	0.81	0.81	Compatible	Líquido incoloro olor ácido	Líquido incoloro con olor a ácido acético
	60 °C	0.80	0.80	Compatible		
Tween 20	Luz	0.73	0.45	No compatible	Líquido incoloro olor característico	Líquido incoloro olor característico
	60 °C	0.81	0.51	No compatible		Líquido ligeramente amarillo olor a etanol
Esencia	Luz	0.80	0.81	Compatible	Líquido incoloro olor a esencia de toronja	Líquido incoloro olor esencia
	60 °C	0.75	0.75	Compatible		Líquido ligeramente amarillo olor esencia
Colorante	Luz	0.79	0.80	Compatible	Líquido naranja sin olor	Líquido naranja sin olor
	60 °C	0.84	0.84	Compatible		Líquido naranja olor dulce

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

**Tabla 29. Compatibilidad del Aceite Esencial de Toronja – Excipientes**

Excipiente		Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
		Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Carbopol	Luz	0.78	0.78	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido amarillo olor toronja
	60 °C	0.67	0.67	Compatible		Líquido ligeramente café olor toronja
HPMC	Luz	0.79	0.78	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido amarillo olor a toronja /alcohol
	60 °C	0.69	0.44	No compatible		Líquido café olor a toronja /alcohol
CMC	Luz	0.76	0.76	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido amarillo olor toronja
	60 °C	0.71	0.71	Compatible		Líquido café olor toronja
Trietanolamina	Luz	0.82	0.82	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido café-amarillo con separación de fases, olor cítrico
	60 °C	0.79	0.80	Compatible		
NaOH	Luz	0.63	0.63	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido café olor característico
	60 °C	0.87	0.90	No compatible		
KOH	Luz	0.74	0.74	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido café-rojo olor característico
	60 °C	0.85	0.87	No compatible		
Propilenglicol	Luz	0.78	0.78	Compatible	Líquido amarillo olor dulce/alcohol	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.66	0.64	No compatible		Líquido amarillo-café olor dulce
Glicerina	Luz	0.81	0.81	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.74	0.76	No compatible		Líquido amarillo-café olor cítrico

**Tabla 29 Continuación. Compatibilidad del Aceite Esencial de Toronja – Excipientes**

Excipiente		Estabilidad química (6 <sup>ta</sup> semana)			Estabilidad física (6 <sup>ta</sup> semana)	
		Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Nipagín	Luz	0.75	0.75	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.82	0.76	No compatible		Pasta café olor dulce
Nipasol	Luz	0.72	0.73	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.69	0.65	No compatible		Pasta café olor dulce
Ácido ascórbico	Luz	0.78	0.78	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.73	0.54	No compatible		Pasta amarilla olor cítrico
Ácido benzoico	Luz	0.80	0.80	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido ligeramente amarillo olor cítrico
	60 °C	0.77	0.77	Compatible		Líquido naranja olor dulce
Metabisulfito de sodio	Luz	0.82	0.83	Compatible	Líquido ligeramente amarillo olor característico	Líquido amarillo-café olor dulce
	60 °C	0.75	0.77	No compatible		Pasta café olor dulce
Tween 20	Luz	0.80	0.83	No compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido amarillo olor cítrico
	60 °C	0.80	0.55	No compatible		
Etanol	Luz	0.76	0.76	Compatible	Líquido amarillo olor alcohol	Líquido amarillo olor dulce
	60 °C	0.73	0.74	Compatible		
Colorante	Luz	0.74	0.74	Compatible	Líquido naranja olor toronja	Líquido naranja olor cítrico
	60 °C	0.69	0.60	No compatible		Líquido naranja olor dulce

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

**Tabla 30. Compatibilidad después de ciclaje del Extracto de Toronja – Excipiente**

Extracto de Toronja - Excipiente	Estabilidad química			Estabilidad física	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Trietanolamina (5:0.39)	0.82	0.83	Compatible	Líquido amarillo sin olor	Líquido amarillo olor a quemado

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

**Tabla 31. Compatibilidad después de ciclaje del Aceite Esencial de Toronja – Excipientes**

Aceite Esencial de Toronja -Excipiente	Estabilidad química			Estabilidad física	
	Rf Referencia	Rf Muestra	Resultado	Inicial	Final
Trietanolamina (3:0.39)	0.81	0.81	Compatible	Líquido amarillo olor dulce	Líquido café-amarillo olor dulce
Glicerina (3:2.5)	0.78	0.79	Compatible	Líquido amarillo olor toronja	Líquido incoloro/amarillo (separación de fases) olor toronja
Propilenglicol (3:2.5)	0.76	0.76	Compatible	Líquido amarillo olor dulce/alcohol	Líquido amarillo con separación de fases olor dulce

Monitoreado organolépticamente y por cromatografía en capa fina, en sistema de elución butanol: ácido acético: agua.

### 3. FORMULACIÓN

Tabla 32. Formulaciones propuestas

Materia prima	Formulaciones								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Extracto de Toronja	5.10 g	-	-	5.10 g	-	-	-	5.10 g	-
Aceite Esencial de Toronja	-	2.59 g	4.32 g	-	2.59 g	2.59 g	2.59 g	-	2.59 g
Carbopol	1 g	1 g	1 g	-	-	-	-	1 g	1 g
HPMC	-	-	-	2.5 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g	-	-
Glicerina	5.80 g	5.80 g	5.80 g	0.25 g	2.90 g				
Propilenglicol	-	-	-	6.64 g	2.60 g				
Nipasol	0.05 g								
Nipagin	0.1 g								
Colorante	0.1 g	0.05 g	0.05 g	3 g <sup>1</sup>	4 g <sup>1</sup>	5 g <sup>1</sup>	6 g <sup>1</sup>	3 g <sup>2</sup>	3 g <sup>2</sup>
Esencia de Toronja	1 g	-	-	1 g	-	-	-	1 g	-
Etanol	2.44 g	-	-	-	-	-	-	4.07 g	4.07 g
Tween 20	-	-	2.75 g	-	-	-	-	-	-
Trietanolamina	1.69 g <sup>3</sup>	1.69 g <sup>3</sup>	1.69 g <sup>3</sup>	-	-	-	-	0.44 g <sup>3</sup>	0.44 g <sup>3</sup>
Vehículo c.b.p. 100g	Agua	Agua etanol (70:30)	Agua etanol (70:30)	Agua etanol (40:60)	Agua etanol (40:60)	Agua etanol (40:60)	Agua etanol (70:30)	Agua	Agua etanol (80:20)

<sup>1</sup>Previamente diluido 0.5 mL de colorante en 200 mL de agua destilada.

<sup>2</sup>Previamente diluido 0.05 mL de colorante en 200 mL de agua destilada.

<sup>3</sup>Cantidad suficiente para ajustar pH entre 5 – 7.

Las Figuras 2 a 10 muestran la apariencia de cada formulación.

**APARIENCIA DE LAS FORMULACIONES**

**Figura 2. Formulación N°1**



**Figura 3. Formulación N° 2**



**Figura 4. Formulación N° 3**



**Figura 5. Formulación N° 4**



**Figura 6. Formulación N° 5**



**Figura 7. Formulación N° 6**



**Figura 8. Formulación N° 7**



**Figura 9. Formulación N° 8**



**Figura 10. Formulación N° 9**



Tabla 33. Pruebas fisicoquímicas de las formulaciones propuestas

Formulación	Apariencia	pH	Viscosidad (cPs) 1.5 rpm, aguja #4	Consistencia (cm)	Dispersión
1	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color naranja, con olor a esencia de toronja.	6.90	278000 cPs	2.7 cm	Rígido
2	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color naranja, con olor a esencia de toronja.	6.41	256000 cPs	2.6 cm	Rígido
3	Gel opaco libre de partículas extrañas con apariencia de crema con una ligera separación de fases, color naranja y blanco, con olor a toronja.	6.56	256000 cPs	2.75 cm	Rígido
4	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color naranja, con olor a etanol.	5.15	156000 cPs	3.15 cm	Rígido
5	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas color naranja, con olor a etanol.	4.97	104000 cPs	3.02 cm	Rígido
6	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color naranja, con olor a toronja y etanol.	4.98	140000 cPs	2.96 cm	Rígido
7	Gel opaco con presencia de grumos, color naranja, con olor a etanol.	4.96	128000 cPs	3.32 cm	Rígido
8	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja, con olor a esencia de toronja.	7.05	236000 cPs	3.18 cm	Rígido
9	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja, con olor a toronja.	5.44	250000 cPs	3.1 cm	Rígido

Realizado de acuerdo a PNOs y FEUM 9ª Edición.

## 4. ESCALAMIENTO

Tabla 34. Formulación seleccionada con Extracto de Toronja (Formulación No. 8). Producción de 1300 g de gel

Materia prima	Cantidad	Porcentaje
Extracto de Toronja	65 mL	5 %
Carbopol	13 g	1 %
Nipagín	1.3 g	0.1%
Nipasol	0.65 g	0.05 %
Glicerina	32.5 g	2.5 %
Propilenglicol	32.5 g	2.5 %
Esencia de toronja	13 mL	1 %
Colorante vegetal naranja	39 mL <sup>1</sup>	3 %
Etanol	65 mL	5 %
Trietanolamina	5 mL <sup>2</sup>	0.39 %
Agua	c.b.p. 1300 g	c.b.p. 100 %

Tabla 35. Formulación seleccionada con Aceite Esencial de Toronja (Formulación No. 9). Producción de 1300 g de gel

Materia prima	Cantidad	Porcentaje
Aceite Esencial de Toronja	39 mL	3 %
Carbopol	13 g	1 %
Nipagín	1.3 g	0.1 %
Nipasol	0.65 g	0.05 %
Glicerina	32.5 g	2.5 %
Propilenglicol	32.5 g	2.5 %
Colorante vegetal naranja	39 mL <sup>1</sup>	3 %
Etanol	65 mL	5 %
Trietanolamina	5 mL <sup>2</sup>	0.39 %
Agua-Etanol (80:20)	c.b.p. 1300 g	c.b.p. 100 %

<sup>1</sup>Previamente diluido 0.05 mL de colorante en 200 mL de agua destilada.<sup>2</sup>Cantidad suficiente para ajustar pH entre 5 – 7.

5. CICLAJE / CONTROL DE CALIDAD

Tabla 36. Controles de calidad antes y después del ciclaje al Gel con Extracto de Toronja Lote 1

Prueba	Especificación	Resultado	
		Inicial	Final
Apariencia	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja
Olor	Esencia de toronja	Esencia de toronja	Esencia de toronja
Cromatografía en capa fina	La mancha muestra un Rf similar al de referencia	Rf <sub>referencia</sub> 0.95 Rf <sub>muestra</sub> 0.84 (ver Anexo 2, Figura 14)	Rf <sub>referencia</sub> 0.92 Rf <sub>muestra</sub> 0.77 (ver Anexo 2, Figura 17)
Densidad (g/mL)	Sin especificación	1.0138 g/mL	1.0079 g/mL
pH	Entre 5 - 7	6.26	6.29
Consistencia (cm)	Sin especificación	3.18 cm	3.97 cm
Dispersión	Sin especificación	Rígido	Rígido
Viscosidad (cPs) 1.5 rpm, aguja #4	Sin especificación	242000 cPs	228000 cPs
Valoración	Entre 90 – 110 %	87.64 %	78.03 %
Límites microbianos			
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL

Realizado de acuerdo PNOs y FEUM 9ª Edición.

Tabla 37. Controles de calidad antes y después del ciclaje al Gel con Extracto de Toronja Lote 2

Prueba	Especificación	Resultado	
		Inicial	Final
Apariencia	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja
Olor	Esencia de toronja	Esencia de toronja	Esencia de toronja
Cromatografía en capa fina	La mancha muestra un Rf similar al de referencia	Rf <sub>referencia</sub> 0.94 Rf <sub>muestra</sub> 0.77 (ver Anexo 2, Figura 15)	Rf <sub>referencia</sub> 0.93 Rf <sub>muestra</sub> 0.89 (ver Anexo 2, Figura 18)
Densidad (g/mL)	Sin especificación	1.0090 g/mL	1.0028 g/mL
pH	Entre 5 - 7	6.05	5.70
Consistencia (cm)	Sin especificación	3.17 cm	4.05 cm
Dispersión	Sin especificación	Rígido	Rígido
Viscosidad (cPs) 1.5 rpm, aguja #4	Sin especificación	230000 cPs	216000 cPs
Valoración	Entre 90 – 110 %	91.85 %	82.92 %
Límites microbianos			
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL

Realizado de acuerdo PNOs y FEUM 9ª Edición.

Tabla 38. Controles de calidad antes y después del ciclaje al Gel con Aceite Esencial de Toronja

Prueba	Especificación	Resultado	
		Inicial	Final
Apariencia	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color ligeramente naranja	Gel opaco homogéneo libre de partículas extrañas, color amarillo- naranja	Gel opaco con ligera separación de fases, libre de partículas extrañas color amarillo
Olor	Toronja	Toronja	Cítrico, dulce
Cromatografía en capa fina	La mancha muestra un Rf similar al de referencia	Rf <sub>referencia</sub> 0.75 Rf <sub>muestra</sub> 0.88 (ver Anexo 2, Figura 16)	Rf <sub>referencia</sub> 0.88 Rf <sub>muestra</sub> 0.90 (ver Anexo 2, Figura 19)
Densidad (g/mL)	Sin especificación	0.9882 g/mL	0.9818 g/mL
pH	Entre 5 - 7	5.44	5.63
Consistencia (cm)	Sin especificación	3.05 cm	3.7 cm
Dispersión	Sin especificación	Rígido	Rígido
Viscosidad (cPs) 1.5 rpm, aguja LV #4	Sin especificación	272000 cPs	250000 cPs
Valoración	Entre 90 – 110 %	No se realizó	No se realizó
Límites microbianos			
✓ Mesófilos aerobios	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL	<100 UFC/mL
✓ Hongos filamentosos y levaduras	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL	<10 UFC/mL

Realizado de acuerdo PNOs y FEUM 9ª Edición.

## VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante la caracterización del Extracto de Toronja de ambos lotes (Droguería Cosmopolita y Extractos Sigma) y el Aceite de Toronja como se observa en las Tablas 19, 20 y 21, pudo notarse una gran diferencia en las características de los lotes debido a los distintos proveedores. Una de las más notables se presentó al realizarse la cromatografía en capa fina, como podemos observar en el Anexo 2 Figuras 11, 12 y 13, ya que el extracto del proveedor Droguería Cosmopolita no pudo ser detectado, caso contrario el extracto del proveedor Extractos Sigma y el aceite si fue posible observarlos, por lo que una posible deducción ante esta diferencia es que el extracto proporcionado por Droguería Cosmopolita contiene una concentración muy baja de extracto. Para poder observar la mancha cromatográfica del extracto Droguería Cosmopolita es posible realizar un proceso de extracción, que de acuerdo a la Farmacopea Herbolaria (2011) puede llevarse a cabo mediante una extracción o ebullición seguida de una centrifugación o filtración del extracto.

De acuerdo a Buitrago D. et al (2002) y Morales N. et al (2002) el extracto y aceite de toronja están compuestos principalmente de metabolitos secundarios llamados flavonoides, cuya estructura general es conformada por anillos aromáticos, y es posible separarlos mediante su elución con butanol: ácido acético: agua, por lo que se puede pensar que las manchas observadas en la cromatografía son flavonoides, sin embargo no se sabe cual de ellos se halla presente, ya que existe una gran variedad de estos.

Otra gran diferencia es la presentada en los pHs, ya que el extracto de Extractos Sigma presentó un pH de 7 y el Droguería Cosmopolita presentó un pH de 4. Esta diferencia no debería existir, ya que teóricamente se trata del mismo compuesto, por lo que, la estabilidad de éste debería darse si no en un pH exactamente igual, si en un rango muy cercano, lo cual nos da otro indicio de la diferencia encontrada en la cromatografía en capa fina. A pesar de estas notables diferencias entre los lotes de extracto, también se encontraron similitudes, una de ellas se presentó en la prueba de sustancias volátiles; en ambos lotes pudimos observar una cantidad de pérdida de peso del 96 – 98% lo que indica que el vehículo se está evaporando rápidamente a temperatura de 105 °C, ya que el extracto de Extractos Sigma se encuentra diluido en agua, y el extracto de Droguería Cosmopolita se encuentra diluido en una mezcla hidroalcohólica; la densidad también tuvo una similitud en los lotes.

La caracterización del aceite esencial de toronja mostrada en la Tabla 21, en contraste con la del extracto, presentó en la cromatografía en capa fina una apreciación con mayor facilidad de la mancha cromatográfica, siendo esta de un tamaño de 2 a 3 veces mayor, lo que puede ser indicativo de una mayor concentración de flavonoides. En la prueba de sustancias volátiles, la cantidad evaporada resultó ser escasa, siendo sólo del 25%, resultando un factor importante en cuanto a la diferencia del vehículo entre los extractos y el aceite, ya que el extracto se encuentra diluido con agua-alcohol y el aceite es puro. Ésta diferencia en vehículos también afectó la miscibilidad del extracto y el aceite; debido a que los extractos son hidroalcohólico y acuoso, no

tuvieron problemas en ser miscibles en los reactivos probados; sin embargo, por la naturaleza oleosa del aceite, su miscibilidad fue compleja, ya que sólo es fácilmente miscible en etanol. Para tratar de mejorar su miscibilidad se agregaron agentes emulsificantes, pero la mezcla se tornaba blanca y lechosa, lo que resultaba en un aspecto desagradable.

En la prueba de espectrofotometría infrarroja, los espectrogramas presentados en el Anexo 3 Figuras 20, 21 y 22, mostraron que en la estructura tanto del extracto como del aceite, predominan grupos funcionales como anillos aromáticos con diferentes enlaces como enlace benceno/benceno sustituido, alcoholes aromáticos, enlaces alquenos dentro de los anillos aromáticos, bandas aromáticas de fenol y cetonas unidas a anillos aromáticos.

Con el análisis del espectrograma nuevamente podemos ratificar la diferencia que existe entre el extracto de un proveedor y otro, ya que a pesar de mostrar una estructura similar en algunos puntos del espectrograma, el extracto de Droguería Cosmopolita mostrado en el Anexo 3 Figura 20, presenta una menor cantidad de grupos funcionales, sólo 10 y con menor definición de los picos que el extracto de Extractos Sigma mostrado en el Anexo 3 Figura 21, el cual lo supera en 7 grupos funcionales. Por su parte el aceite observable en el Anexo 3 Figura 22, presenta 10 grupos funcionales más que el extracto (el cual mostró sólo 17) y una mayor definición de los picos de absorción.

Al realizar un barrido en el espectrofotómetro UV, sólo fue posible determinar la máxima longitud de onda de absorbancia del extracto de Extractos Sigma. De acuerdo al espectrograma mostrado en el Anexo 3 Figura 23, esta longitud es de 254 nm. Con esta longitud de onda y de acuerdo a Zhang M. et al (2011) y González M. et al (2007), se puede pensar que los flavonoides posiblemente detectados son la Quercitina que absorbe en un rango aproximado de 255 – 258 nm, o la Diosmina que absorbe aproximadamente a 250 nm. Lo anterior difiere con lo reportado por Buitrago D. et al (2002), que indica que el flavonoide predominante en la toronja es la Naringina, pero de acuerdo a los autores citados anteriormente este absorbe aproximadamente en un rango de 280 – 288 nm por lo que es posible descartar que sea éste el componente detectado tanto en cromatografía en capa fina como en el espectro UV, sin olvidar que éstas absorbancias pueden cambiar dependiendo del vehículo en que se encuentren disueltos los flavonoides.

En el caso del aceite se realizaron diversos ensayos probando distintas concentraciones ( $3 \times 10^{-9}$ ,  $8.63 \times 10^{-8}$ ,  $1.5 \times 10^{-8}$ ,  $8.63 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $8.63 \times 10^{-6}$ ,  $1.72 \times 10^{-6}$ ,  $8.63 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-4}$  y  $1 \times 10^{-3}$  g/mL) y disolventes (etanol y acetona), sin embargo no fue posible obtener la longitud de máxima absorbancia, ya que sin importar la dilución probada, la absorbancia máxima siempre fue superior a 1, y de acuerdo a Ninfa A. et al (2004) y Velázquez M. et al (2008), cuando se presenta una absorbancia mayor a 0.9 existe un error espectrofotométrico, por lo que la lectura no es precisa ni exacta.

Con los resultados obtenidos durante la caracterización fisicoquímica de los extractos y el aceite, se concluyó que la mejor opción para continuar con el proyecto era trabajar con el extracto de Extractos Sigma y el aceite, descartando así el extracto de Droguería Cosmopolita. En cuanto al costo de éstos, el extracto presenta un precio promedio por litro de \$150.<sup>00</sup> sin importar el proveedor, y el aceite presenta un precio promedio de \$900.<sup>00</sup>, por lo que, el extracto presentó una mayor viabilidad para la fabricación del gel.

Una vez finalizada la caracterización fisicoquímica, se procedió a realizar un estudio para conocer la estabilidad intrínseca del extracto y el aceite. Durante este estudio se determinó que el extracto de toronja como se muestra en la Tabla 22, es químicamente estable durante un periodo de 6 semanas en condiciones de luz blanca y temperatura de 40, 50 y 60 °C, sin embargo presentó cambios físicos como pérdida de color y olor; de un olor a alcohol a un olor a quemado, esto puede deberse al vehículo en el que se encuentra disuelto, el cual tiende a evaporarse y concentrar el extracto, y de esta manera puede ser más propenso a degradarse. Podría pensarse que la luz degradaría con mayor facilidad al extracto debido a la presencia de dobles enlaces, pero este se mantuvo estable y sin cambios físicos. En el aceite como se muestra en la Tabla 23, se presentó la misma situación, siendo estable químicamente durante el periodo de prueba, y presentando mayor conflicto en su estabilidad física a la temperatura de 60 °C. En este caso se debe a que, al no poseer un vehículo que se evapore, el aceite comienza a quemarse con mayor rapidez y a una mayor temperatura que el extracto.

La estabilidad en solución de acuerdo a la Tabla 24 permitió observar que el extracto es estable en condiciones de hidrólisis básica y oxidación, pero inestable en condiciones de hidrólisis ácida y reducción. La inestabilidad en hidrólisis ácida puede deberse al pH en el que se encuentra, al realizarse el perfil de pH (ver Tabla 26) la condición mas ácida probada fue de 5, sin embargo la prueba fue realizada a un pH aproximado de 2, un pH muy distante al neutro que presenta el extracto, lo cual puede afectar la estabilidad, en comparación con el extracto de Droguería Cosmopolita que se encuentra en un pH de 4.52, esta puede ser otra causa de la falta de observación de este extracto, ya que el pH inferior puede estar hidrolizando al extracto, de acuerdo a Aulton M. (2004), la degradación de una sustancia es catalizada por pHs extremos. La reducción de acuerdo a McMurry J. (2000), puede deberse a la presencia de grupos carbonilos en los cuales pueden insertarse hidrógenos y convertirse en grupos alcohol.

El aceite presentó inestabilidad en todas las condiciones, como se muestra en la Tabla 25. La hidrólisis ácida muestra resultados contradictorios a lo hallado durante el análisis inicial, que muestra un pH de 3, por lo cual el aceite debería ser estable en condiciones de acidez, sin embargo esto puede deberse en gran medida a la presencia del agua como disolvente del ácido clorhídrico usado en la prueba. También debemos recordar que puede ser de gran importancia la prueba de perfil de pH (ver Tabla 27) ya que en esta el disolvente usado fue agua, no obstante en esta prueba los reactivos usados fueron fosfatos que se unen a la molécula de manera distinta que los usados para esta prueba. En la hidrólisis básica es posible que la base reaccione con la estructura ácida del aceite, lo cual puede cambiar por completo la estructura del flavonoide. La

oxidación puede ser consecuencia de la presencia de grupos alquenos y fenoles y la reducción puede deberse a que en los grupos carbonilos pueden insertarse hidrógenos y convertirse en grupos alcohol.

De acuerdo con las Tablas 26 y 27, el perfil de pH mostró que tanto el extracto como el aceite son estables en un rango de pH de 5 a 7, sin mostrar degradación alguna, lo que permite una gran oportunidad de modificaciones en la formulación de ambos.

En la Tabla 28 se muestra que la compatibilidad química del extracto de toronja con la mayor parte de los excipientes probados fue estable, es decir, son compatibles con excepción del ácido ascórbico, lo cual es congruente con lo reportado por Rowe R. et al (2009), ya que es inestable en solución, y la luz acelera su oxidación. El ácido benzoico presentó inestabilidad química, esto puede deberse a que no es estable en solución a menos que la cantidad de ácido benzoico sea muy pequeña. En cuanto a la estabilidad física, se presentaron cambios con el carbopol, ya que a temperaturas altas presenta una baja en su estabilidad. Con el colorante, carboximetilcelulosa, propilenglicol y nipagín se presentó un cambio de aroma, el cual puede deberse a la evaporación del vehículo. El hidróxido de sodio y potasio cambiaron de apariencia, esto se debe a que presentan cambios con cualquier sustancia que pueda hidrolizarse, además presentaron un cambio de olor en ambas condiciones; debido a que la inestabilidad de estas sustancias aumenta cuando se encuentran en solución. El ácido ascórbico cambió de apariencia y olor en ambas condiciones en este caso el pH juega un papel importante ya que es estable en pH 5, y el extracto presenta un pH superior. En el caso del metabisulfito de sodio, predominó un cambio de olor en ambas condiciones, esto puede deberse a que en presencia de humedad y aire comienza a oxidarse de manera lenta, y una vez preparado en solución la luz y especialmente la temperatura lo afectan. En el caso del tween 20 el cambio se debe a que es afectado por la temperatura.

El aceite como se muestra en la Tabla 29, presentó inestabilidad fisicoquímica con los excipientes HPMC, hidróxido de sodio y potasio, metabisulfito de sodio y nipagín, estos cambios pueden ser consecuencia de la temperatura, humedad, presencia de iones orgánicos, ácidos fuertes o sustancias que pueden sufrir hidrólisis y oxidación (como lo hizo el aceite en su estabilidad en solución). Se presentó degradación física con los excipientes nipasol, ácido benzoico, carbopol, propilenglicol y carboximetilcelulosa, debido a que a temperaturas altas estos excipientes reducen su estabilidad y algunos pueden oxidarse. En cuanto a la degradación química el ácido ascórbico, el colorante y el tween 20 son afectados por el calor y por la presencia de ácidos; en el caso del colorante esta degradación puede deberse a algún componente de éste, ya que no se conoce su estructura. Finalmente la trietanolamina presentó una separación de fases debida a la inmiscibilidad del aceite.

En el caso del extracto con trietanolamina, el aceite con propilenglicol, glicerina y trietanolamina, se presentaron inestabilidades en proporción 1:1, por lo que estas mezclas se sometieron a un estudio de ciclaje en la proporción usada en la formulación final, como puede observarse en las Tablas 30 y 31, ya que de acuerdo a Gibson M. (2001), las interacciones potenciales presentadas

con los excipientes no necesariamente significan que no puedan o deban ser usados en conjunto, pero para esto se requiere determinar el grado y naturaleza de la interacción y llevar a cabo las pruebas suficientes para desarrollar una formulación efectiva, cumpliendo con los requisitos específicos para la forma de dosificación y manteniendo dentro de los límites las especificaciones. El estudio mostró que estas mezclas se mantenían compatibles químicamente, y en el caso del aceite, sólo presentaban incompatibilidades físicas predominantemente separación de fases, la cual podía evitarse disolviendo el aceite en etanol.

Una vez determinada la compatibilidad extracto/aceite – excipientes, comenzaron a fabricarse lotes para determinar la mejor formulación; en el caso del aceite se decidieron usar algunos excipientes que presentaron cambios físicos, ya que estos sólo se presentaron a temperaturas altas y la degradación es lenta.

Para desarrollar la formulación final se fabricaron distintos lotes los cuales se describen en la Tabla 32. A estas formulaciones se les realizaron pruebas de control de calidad como se puede observar en la Tabla 33, para seleccionar la formulación que presentó el mejor comportamiento.

Durante la formulación se fabricaron geles con base de carbopol y HPMC. Las formulaciones que se fabricaron con base de carbopol presentaron una buena estabilidad además de fácil preparación. Un inconveniente en su preparación es su humectación, ya que debía realizarse de forma lenta para evitar la formación de grumos o mediante el reposo de la base con agua durante 24 horas, esto evitaba la formación de grumos y permitía una fabricación más rápida, de lo contrario había que esperar al menos una hora a que los grumos desaparecieran por completo, con la posibilidad de incorporar aire al gel por la constante agitación. Al trabajar con HPMC el tiempo de humectación era muy lento, ya que tardaba al menos dos días en hacerlo y la agitación debía ser constante debido a la separación de fases entre la base y el disolvente. Una vez lograda la incorporación de ambos, el gel atrapaba una gran cantidad de aire en su interior; para permitir la salida de ese aire el gel debía reposar al menos dos días más. Otra diferencia entre estas bases es que el carbopol puede ser humectado con agua y una mezcla de agua-etanol sin presentar modificación en sus características de aplicación, es decir, al momento de aplicar no daba la sensación de ser pegajoso y en el caso del HPMC si existe diferencia al humectarlo con la mezcla de agua-etanol y sólo agua, ya que al humectarlo sólo con agua éste se tornaba pegajoso y no proporcionaba una sensación refrescante en la piel.

Una vez preparados los geles, una diferencia derivada de la base fue la viscosidad. En el carbopol la viscosidad obtenida era mayor que la obtenida por el HPMC, siendo la cantidad de HPMC más del doble que la cantidad usada de carbopol. Una ventaja del HPMC es que no necesita agente modificador de pH para gelificar, evitando con esto una posible interacción. Las demás pruebas realizadas presentaron resultados similares entre ambas bases, por lo que no existió diferencia. La apariencia de los geles se presenta en las Figuras 2 a 10.

Por lo anterior se decidió que la mejor opción para la fabricación sería el carbopol, con el cual se fabricaron los geles de extracto y aceite esencial de toronja. La mayor diferencia entre estos geles fue incorporar un cosolvente que permitiera disolver el aceite en agua, para ello se incluyó tween 20 en la formulación número 3, sin embargo al agregar este agente, el gel se tornaba color blanco y seguía presentando separación de fases, por lo que se decidió eliminarlo de la formulación. Para compensar la falta de emulsificante se probaron distintas proporciones de una mezcla agua-etanol, siendo todas efectivas, pero se eligió una concentración de 80:20 debido a que presentaba un olor a etanol muy tenue, cosa que no sucedía con las otras concentraciones, en las cuales el olor de etanol era predominante y con ello también se evitó una mayor evaporación de este.

De acuerdo a Kong W. et al (1998) y Benaiges A. et al (1997), en los tratamientos de aplicación tópica que contienen extractos naturales, es conveniente usar una concentración del 1 al 10%, siendo la más recomendada una concentración del 5%, por lo que, en la fabricación de ambos geles se decidió probar esta concentración. Ésto funcionó convenientemente para el gel con extracto, ya que no se presentaron problemas de separación de fases, sin embargo, el gel con aceite presentó separación de fases, es decir, el aceite fue expelido del gel, por lo que se agregó tween 20 como agente emulsificante pero el aceite seguía separándose. Contemplando esto y deduciendo que el aceite posee una concentración mayor que el extracto, se decidió colocar una concentración de 3%; a esta concentración el aceite ya no presentó separación con el gel.

Debido a que la formulación de extracto de toronja no presentaba un olor característico, se decidió agregar esencia de toronja para brindar este peculiar aroma. Ésto no fue necesario en la formulación del aceite, ya que posee un olor muy característico a toronja que no fue opacado por ningún componente de la formulación.

Para brindarle un mejor aspecto a las formulaciones se adicionó colorante naranja, el cual se probó en distintas concentraciones, pudiéndose observar que con las concentraciones más altas el gel dejaba manchas, por lo que se decidió usar la concentración más baja probada, esto dio un color naranja casi imperceptible.

En las Tablas 34 y 35 se muestran las formulaciones elegidas para su fabricación. De acuerdo a las Órdenes y procedimientos de producción (ver Anexo 1), se fabricaron dos lotes de gel con extracto y un lote de gel con aceite, los cuales se sometieron a un estudio de ciclaje, realizando un análisis inicial y final, como puede observarse en las Tablas 36, 37 y 38. Dentro de este último análisis, una de las pruebas más importantes es la de apariencia, ya que esta tiene un impacto relevante en la selección del producto por parte del consumidor, por lo que, se busca que no existan cambios en la apariencia inicial. Ésto pudo lograrse en el gel con extracto que mantuvo íntegras sus propiedades, pero el gel con aceite presentó un gran cambio en su apariencia ya que su color se torno más oscuro y desagradable a la vista; de igual manera el olor a toronja se tornó dulce, además de presentar una ligera separación de fases, que puede ser consecuencia de la evaporación del etanol, el cual permitía la integración del aceite en el gel. De acuerdo a la

Farmacopea Herbolaria (2011) el aceite puede ser usado de manera diluida, lo que podría ser útil para fabricar el gel con aceite esencial de toronja y este no sea expelido del gel.

Ambas formulaciones sufrieron un cambio en su densidad, viscosidad y consistencia. Estas propiedades tuvieron un descenso con respecto al primer análisis; esto puede deberse a que se mantuvieron en condiciones de temperatura extrema (60 °C), lo que puede modificar el comportamiento del gel, esto es, que el gel puede licuarse como consecuencia de su comportamiento reológico, ya que los geles generalmente se comportan como fluidos No Newtonianos; estos son fluidos en los cuales la velocidad de flujo no es directamente proporcional a la fuerza aplicada, es decir, su viscosidad no es constante, esta cambia con la aplicación de un esfuerzo cortante o temperatura. De acuerdo a Gibson M. (2001), los geles generalmente presentan un comportamiento plástico, en otras palabras, éstos no fluyen en condiciones normales, ya que necesitan una tensión de empuje determinada para desencadenar el proceso de flujo. Sin embargo el autor también menciona que un gel puede presentar comportamiento de flujo Newtoniano y pseudoplástico dependiendo de las condiciones de temperatura y concentración.

El pH también presentó variación, debemos recordar que durante la neutralización del carbopol se debe ser cuidadoso de no sobrepasar un pH de 9, ya que esto puede ocasionar una sobre neutralización y en consecuencia el carbopol puede perder viscosidad.

Es importante señalar que los geles se acondicionan en envases multidosis, por lo que se deben adicionar conservadores adecuados para evitar cualquier tipo de contaminación al paso del tiempo, protegiéndolos durante su vida en anaquel y una vez que se encuentre en manos del consumidor, ya que estos lo retan a diario gracias al contacto que se produce repetidamente ya sea con manos sucias, aire, diferentes personas o incluso con saliva. Para probar esta capacidad de mantenerse libres de contaminación, se realizó la prueba de límites microbianos, la cual cumplieron positivamente ambas formulaciones. Sin embargo también se recomienda realizar la prueba de efectividad de preservativos antimicrobianos, que lamentablemente no se pudo llevar a cabo por falta de recursos, pero algunos métodos para llevarla a cabo son la Prueba de efectividad de preservativos antimicrobianos de acuerdo a la FEUM 9ª Edición (2008), USP 34 (2011) y la British Pharmacopoeia (2001). También puede llevarse a cabo de acuerdo a Weber N. (2005), Khanfar M. et al (2009) y Siegert W. (2005) mediante la prueba de S&M Koko.

Como puede observarse en el Anexo 2 Figuras 14 a 19, al realizar la cromatografía en capa fina al gel con aceite, se pudo observar que este se mantiene estable químicamente, a pesar de los cambios físicos tan notables que presenta. En el caso del gel con extracto, ambos lotes presentaron una mancha de mayor tamaño con respecto a la mancha de referencia, lo que puede deberse a la presencia de los parabenos que absorben a la misma longitud de onda; además la mancha de los extractos en el gel disminuye su tamaño comparando los resultados en el análisis inicial con los resultados finales, lo que puede dar un indicio de degradación, pero no podemos

concluir que es el extracto el que presenta esta degradación, ya que puede deberse también a los parabenos.

Con respecto a la valoración del extracto en el gel, se puede observar que la concentración disminuye del análisis inicial al final, poniendo de manifiesto nuevamente una posible degradación, sin embargo este dato no es confiable debido a que el método por el cual se analizó el contenido de extracto en el gel no es específico, ya que los parabenos pueden ser detectados a la misma longitud de onda. Para evitar la absorción de los parabenos se realizó un placebo y se restó la absorbancia del placebo a la absorbancia de la muestra, sin embargo no puede descartarse completamente que los parabenos estén interfiriendo en la lectura.

La valoración al gel con aceite no se realizó, ya que como se describió con anterioridad, el método no es adecuado.

## VIII. CONCLUSIONES

- ✓ Mediante las pruebas de caracterización fisicoquímicas realizadas a los Extractos y al Aceite, se pudo determinar que existe una gran diferencia entre la composición de los lotes de extracto de toronja y a su vez estos presentan una composición muy distinta al aceite esencial de toronja, es decir, los extractos y el aceite de cada proveedor presentan propiedades y comportamientos distintos.
  
- ✓ El Extracto de Toronja proveedor Extractos Sigma, presentó una ventaja frente al Extracto proveedor Droguería Cosmopolita, principalmente al poder ser monitoreado mediante cromatografía en capa fina.
  
- ✓ El Extracto de Toronja proveedor Extractos Sigma presenta una mayor estabilidad que el Aceite de Toronja, el cual es propenso a sufrir hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y reducción.
  
- ✓ La compatibilidad Extracto / Aceite - Excipientes indica que el aceite presenta un número mayor de incompatibilidades tanto físicas como químicas, y el extracto se mantuvo estable químicamente con la mayoría de los excipientes, presentando mayores cambios físicos.
  
- ✓ Las formulaciones fabricadas mostraron una mayor estabilidad en el gel con Extracto que el gel con Aceite, el cual presentó un importante cambio físico.
  
- ✓ El gel con Aceite Esencial de Toronja, a pesar de sufrir un gran cambio físico, se mantuvo estable químicamente, durante el estudio de ciclaje.
  
- ✓ El gel con Extracto de Toronja conserva sus propiedades fisicoquímicas prácticamente sin cambios.
  
- ✓ Por los resultados observados se concluye que la mejor formulación es la que contiene el Extracto de Toronja, ya que presentó menos inconvenientes en cuanto a la estabilidad intrínseca y con los excipientes, además de que una vez fabricado, resistió la prueba de ciclaje, lo que es indicativo de que tendrá una vida media más larga que el gel con Aceite Esencial de Toronja.

## IX. SUGERENCIAS

- ✓ Desarrollar un método analítico adecuado para la cuantificación del Extracto y Aceite Esencial de Toronja.
  
- ✓ Fabricar el gel en un equipo diferente al caframo ya que este introduce mucho aire, además de que la capacidad de agitación no es suficiente, puesto que se fuerza en demasía el motor y éste puede llegar a quemarse.
  
- ✓ Para evitar el desperdicio de colorante, elaborar una menor cantidad de mezcla colorante – agua destilada, con los materiales adecuados.
  
- ✓ Proponer una nueva formulación para la fabricación del gel con Aceite Esencial de Toronja, en la cual el aceite sea previamente disuelto en un vehículo apropiado.
  
- ✓ Llevar a cabo la prueba de integridad del envase.
  
- ✓ Llevar a cabo los estudios de estabilidad de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, para el gel con Extracto de Toronja.
  
- ✓ Llevar a cabo un estudio de irritabilidad en piel de acuerdo al Método General de Análisis MGA 0515, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, para el gel con Extracto de Toronja.

## X. ANEXOS

### ANEXO 1. ÓRDENES Y PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 ORDEN DE PRODUCCIÓN



### ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

**PRODUCTO:** Extracto de Toronja, gel

**FORMA COSMÉTICA:** Gel

**PRESENTACIÓN:** Tarro de 250 g

**USO:** Docencia

**TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN:** 1300 g

### FÓRMULA UNITARIA

Materia prima	Cantidad	Porcentaje
Extracto de Toronja	65 mL	5 %
Carbopol	13 g	1 %
Nipagín simple	1.3 g	0.1%
Nipasol simple	0.65 g	0.05 %
Glicerina	32.5 g	2.5 %
Propilenglicol	32.5 g	2.5 %
Esencia de toronja	13 mL	1 %
Colorante vegetal naranja	39 mL <sup>1</sup>	3 %
Etanol	65 mL	5 %
Trietanolamina	5 mL <sup>2</sup>	0.39 %
Agua	c.b.p. 1300 g	c.b.p. 100 %

<sup>1</sup>Los 39 mL de colorante deben ser tomados de una solución preparada previamente diluyendo 0.05 mL de colorante concentrado en 200 mL de agua destilada.

<sup>2</sup>Cantidad suficiente para ajustar pH entre 5 – 7.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



**EXTRACTO DE TORONJA, GEL**

**MATERIAL Y EQUIPO**

- ✓ Vaso de acero inoxidable de 100 y 2000 mL
- ✓ Espátulas de acero inoxidable
- ✓ Probeta de 500 mL
- ✓ Balanza
- ✓ Potenciómetro
- ✓ Caframo y sus aditamentos

**PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN**

- ✓ La velocidad de mezclado se debe cuidar en cada etapa del proceso.
- ✓ Los 39 mL de colorante deben ser tomados de una solución preparada previamente diluyendo 0.05 mL de colorante concentrado en 200 mL de agua destilada.

**LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO**

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
1. Identificar el equipo y área de trabajo			
2. Lavar con agua y jabón			
3. Enjuagar con agua purificada			
4. Sanitizar con alcohol etílico al 70%			
5. Colocar etiqueta de limpieza aprobada			



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



**PRODUCTO:** Extracto de Toronja, gel

**LOTE:** Extracto de Toronja

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Surtir 13 g de carbopol 940, 1.3 g de nipagín simple, 0.65 g de nipasol simple, 32.5 mL de glicerina, 32.5 mL de propilenglicol, 13 mL de esencia de toronja, 39 mL de colorante vegetal naranja, 65 mL de extracto de toronja, 5 mL de trietanolamina y 65 mL de etanol.</li> <li>2. Pesar un vaso de acero inoxidable de 2000 mL. Agregar 250 mL de agua destilada y adicionar poco a poco el carbopol y mezclar suavemente empleando un agitador de hélice. Permitir la homogeneización y humectación total del carbopol.</li> <li>3. En un vaso de acero inoxidable de 100 mL, agregar al etanol el nipagín y nipasol y disolver. En seguida adicionar la mezcla al carbopol y agitar hasta su incorporación.</li> <li>4. Adicionar la glicerina y el propilenglicol, permitir la homogeneización.</li> <li>5. Adicionar el colorante, esencia y extracto de toronja al carbopol, permitir su homogeneización.</li> <li>6. Cambiar el agitador de hélice por uno de paleta antes de realizar el ajuste de pH.</li> <li>7. Adicionar poco a poco la trietanolamina necesaria hasta neutralizar la mezcla. Mantener una velocidad de mezclado baja para evitar atrapamiento de aire. Verificar que el pH del gel se encuentre entre 5 y 7.</li> </ol>			

<p>8. Pesar el vaso y completar el peso a 1300 g con agua destilada.</p> <p>9. Mezclar el gel aproximadamente 10 minutos.</p> <p>10. Vaciar el producto obtenido en un frasco de plástico de boca ancha o en una bolsa plástica con capacidad para 1500 g. Identificar con una etiqueta de “producto a granel” y “uso no autorizado”.</p> <p>11. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis establecidos para el producto a granel.</p> <p>12. Mediante el resultado obtenido aprobar o rechazar el lote.</p> <p>13. Si el resultado es aprobatorio, acondicionar el producto.</p> <p>NOTA: La dispersión y humectación del carbopol puede realizarse 24 horas antes de la fabricación, dejando reposar la mezcla, con el fin de que esta sea homogénea, previniendo así la formación de grumos.</p>			
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 ORDEN DE PRODUCCIÓN



**ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO**

**PRODUCTO:** Aceite Esencial de Toronja, gel

**FORMA COSMÉTICA:** Gel

**PRESENTACIÓN:** Tarro de 250 g

**USO:** Docencia

**TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN:** 1300 g

**FÓRMULA UNITARIA**

Materia prima	Cantidad	Porcentaje
Aceite Esencial de Toronja	39 mL	3 %
Carbopol	13 g	1 %
Nipagín simple	1.3 g	0.1 %
Nipasol simple	0.65 g	0.05 %
Glicerina	32.5 g	2.5 %
Propilenglicol	32.5 g	2.5 %
Colorante vegetal naranja	39 mL <sup>1</sup>	3 %
Etanol	65 mL	5 %
Trietanolamina	5 mL <sup>2</sup>	0.39 %
Agua-Etanol (80:20)	c.b.p. 1300 g	c.b.p. 100 %

<sup>1</sup>Los 39 mL de colorante deben ser tomados de una solución preparada previamente diluyendo 0.05 mL de colorante concentrado en 200 mL de agua destilada.

<sup>2</sup>Cantidad suficiente para ajustar pH entre 5 – 7.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



**ACEITE ESENCIAL DE TORONJA, GEL**

**MATERIAL Y EQUIPO**

- ✓ Vaso de acero inoxidable de 100 y 2000 mL
- ✓ Espátulas de acero inoxidable
- ✓ Probeta de 500 mL
- ✓ Balanza
- ✓ Potenciómetro
- ✓ Caframo y sus aditamentos

**PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN**

- ✓ La velocidad de mezclado se debe cuidar en cada etapa del proceso.
- ✓ Los 39 mL de colorante deben ser tomados de una solución preparada previamente diluyendo 0.05 mL de colorante concentrado en 200 mL de agua destilada.

**LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO**

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
1. Identificar el equipo y área de trabajo			
2. Lavar con agua y jabón			
3. Enjuagar con agua purificada			
4. Sanitizar con alcohol etílico al 70%			
5. Colocar etiqueta de limpieza aprobada			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN



**PRODUCTO:** Aceite Esencial de Toronja, gel

**LOTE:** Aceite Esencial de Toronja

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Surtir 13 g de carbopol 940, 1.3 g de nipagín simple, 0.65 g de nipasol simple, 32.5 mL de glicerina, 32.5 mL de propilenglicol, 39 mL de colorante vegetal naranja, 39 mL de aceite esencial de toronja, 5 mL de trietanolamina y 65 mL de etanol.</li> <li>2. Pesar un vaso de acero inoxidable de 2000 mL. Agregar 250 mL de agua:etanol (80:20) y adicionar poco a poco el carbopol y mezclar suavemente empleando un agitador de hélice. Permitir la homogeneización y humectación total del carbopol.</li> <li>3. En un vaso de acero inoxidable de 100 mL, agregar al etanol el nipagín y nipasol y disolver. En seguida adicionar la mezcla al carbopol y agitar hasta su incorporación.</li> <li>4. Adicionar la glicerina y el propilenglicol, permitir la homogeneización.</li> <li>5. Adicionar el colorante al carbopol y permitir su homogeneización.</li> <li>6. Cambiar el agitador de hélice por uno de paleta antes de realizar el ajuste de pH.</li> <li>7. Adicionar poco a poco la trietanolamina hasta neutralizar la mezcla. Mantener una velocidad de mezclado baja para evitar atrapamiento de aire. Verificar que el pH del gel se encuentre entre 5 y 7.</li> </ol>			

<p>8. Pesar el vaso y completar el peso a 1261 g con agua:etanol (80:20). Mezclar el gel.</p> <p>9. Adicionar el aceite y mezclar el gel aproximadamente 10 minutos.</p> <p>10. Vaciar el producto obtenido en un frasco de plástico de boca ancha o en una bolsa plástica con capacidad para 1500 g. Identificar con una etiqueta de “producto a granel” y “uso no autorizado”.</p> <p>11. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis establecidos para el producto a granel.</p> <p>12. Mediante el resultado obtenido aprobar o rechazar el lote.</p> <p>13. Si el resultado es aprobatorio, acondicionar el producto.</p> <p>NOTA: La dispersión y humectación del carbopol puede realizarse 24 horas antes de la fabricación, dejando reposar la mezcla, con el fin de que esta sea homogénea, previniendo así la formación de grumos.</p>			
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

**ANEXO 2. PLACAS CROMATOGRAFÍAS (CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA)**

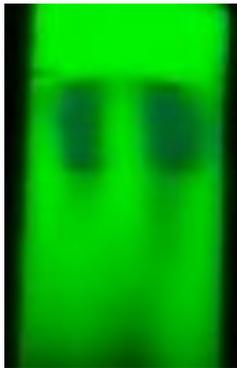
**Figura 11. Extracto de Toronja, Proveedor Droguería Cosmopolita**



**Figura 12. Extracto de Toronja, Proveedor Extractos Sigma**



**Figura 13. Aceite Esencial de Toronja, Proveedor Droguería Cosmopolita**



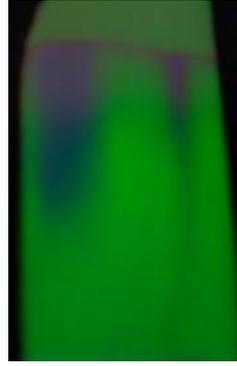
**Figura 14. Gel con Extracto de Toronja Lote 1, Inicial**



**Figura 15. Gel con Extracto de Toronja Lote 2, Inicial**



**Figura 16. Gel con Aceite Esencial de Toronja, Inicial**



**Figura 17. Gel con Extracto de Toronja Lote 1, Final**



**Figura 18. Gel con Extracto de Toronja Lote 2, Final**



**Figura 19. Gel con Aceite Esencial de Toronja, Final**



ANEXO 3. CROMATOGRAMAS (ESPECTROSCOPIA UV, IR)

Figura 20. Extracto de Toronja, Proveedor Droguería Cosmopolita (IR)

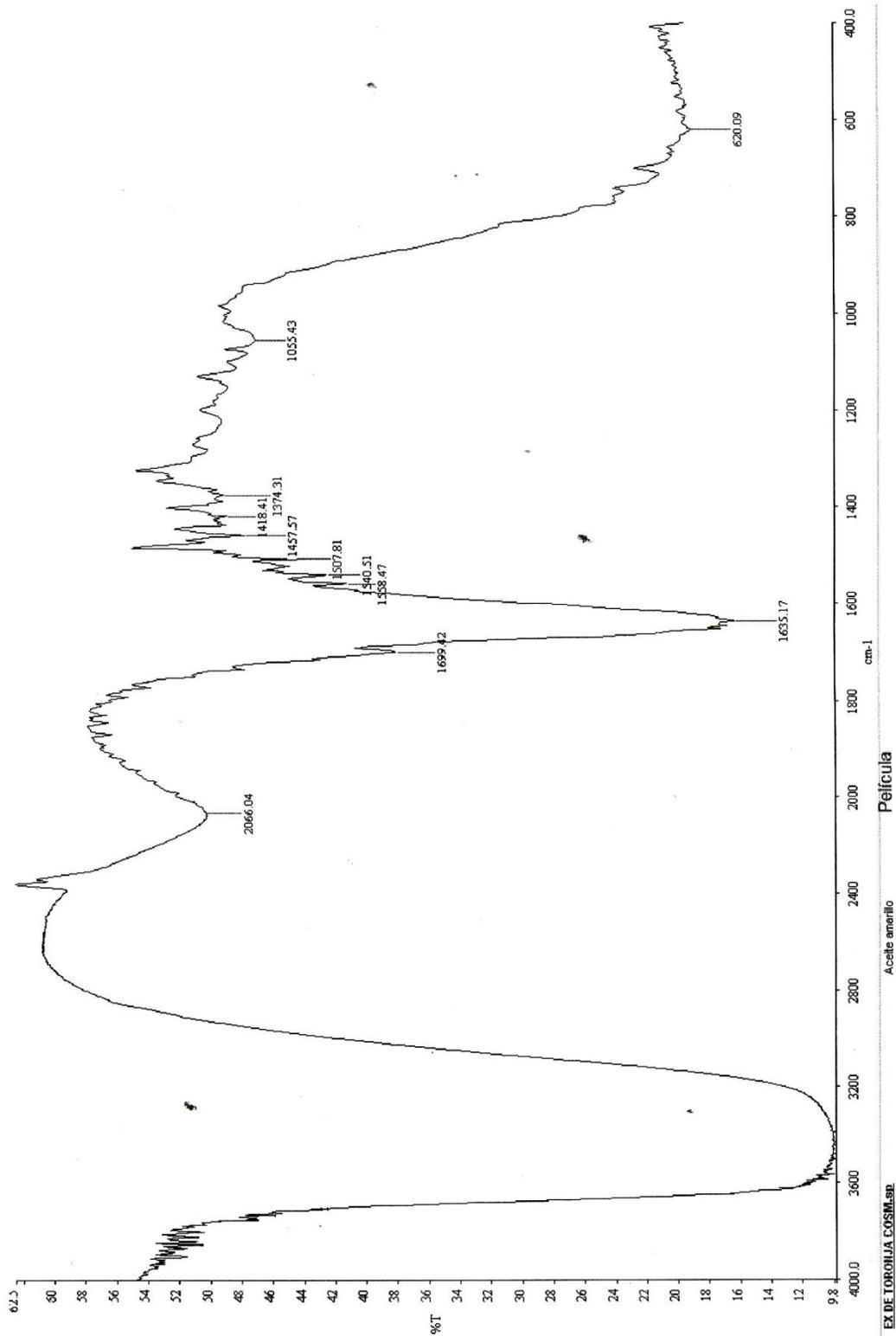


Figura 21. Extracto de Toronja, Proveedor Extractos Sigma (IR)

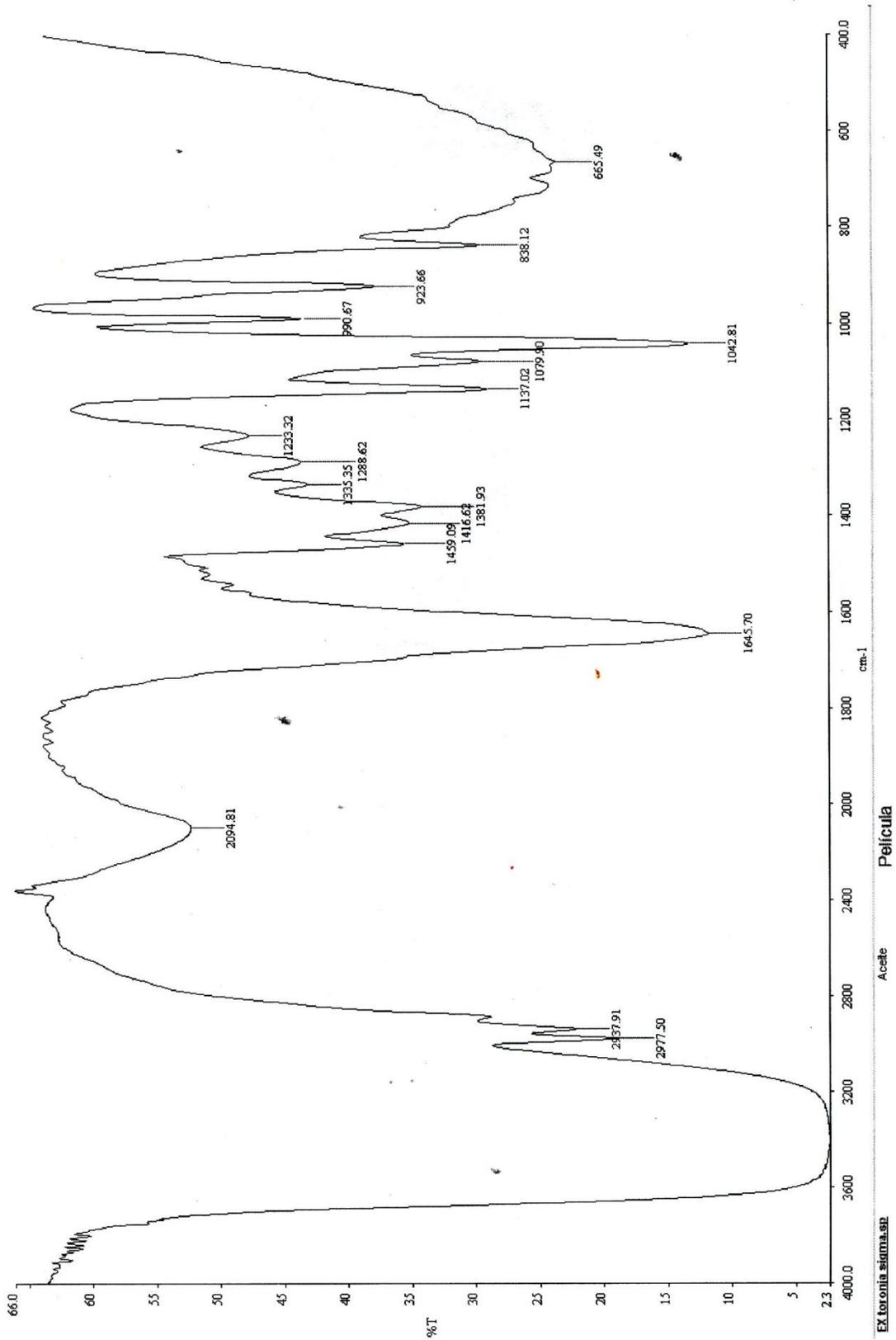


Figura 22. Aceite Esencial de Toronja, Proveedor Droguería Cosmopolita (IR)

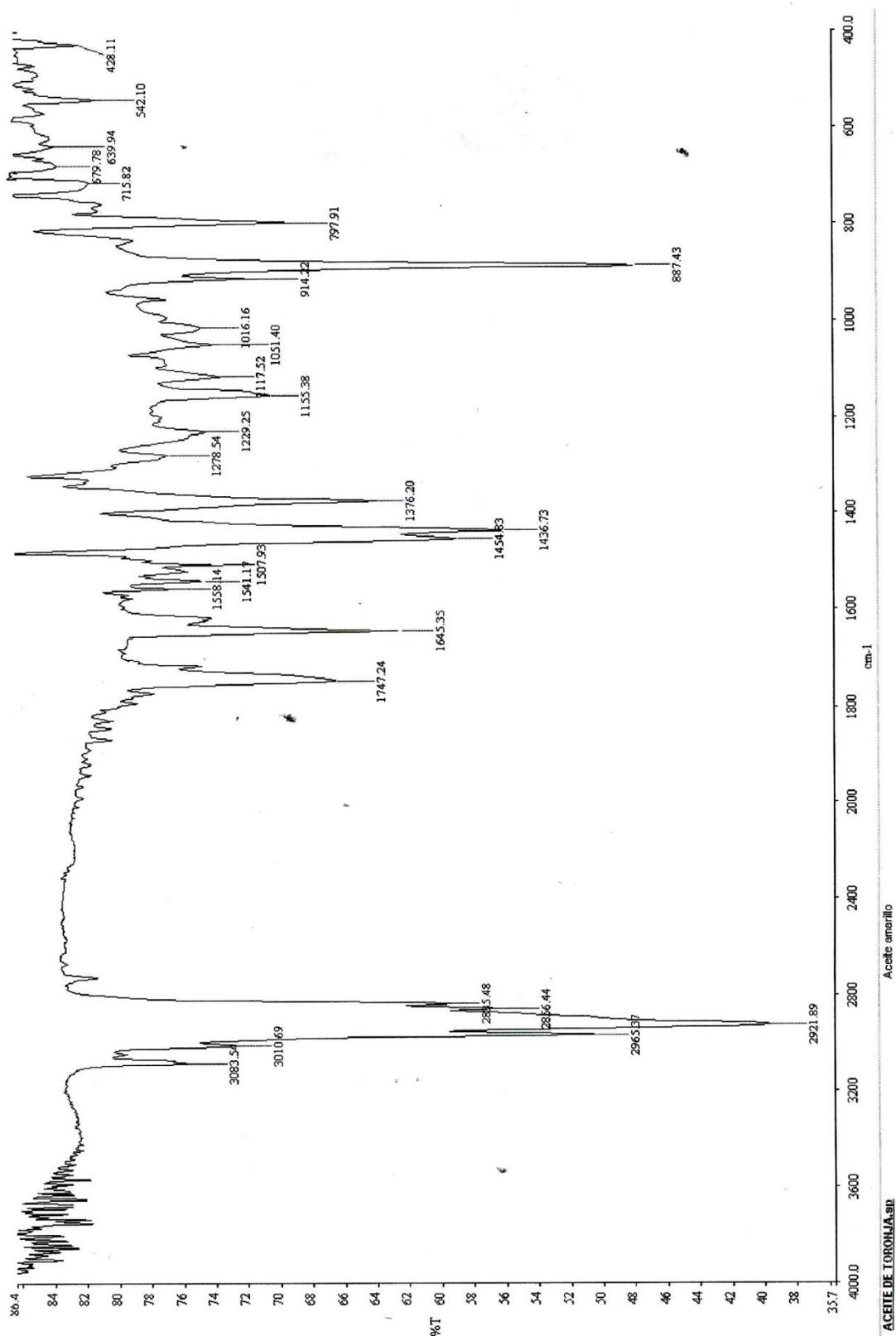
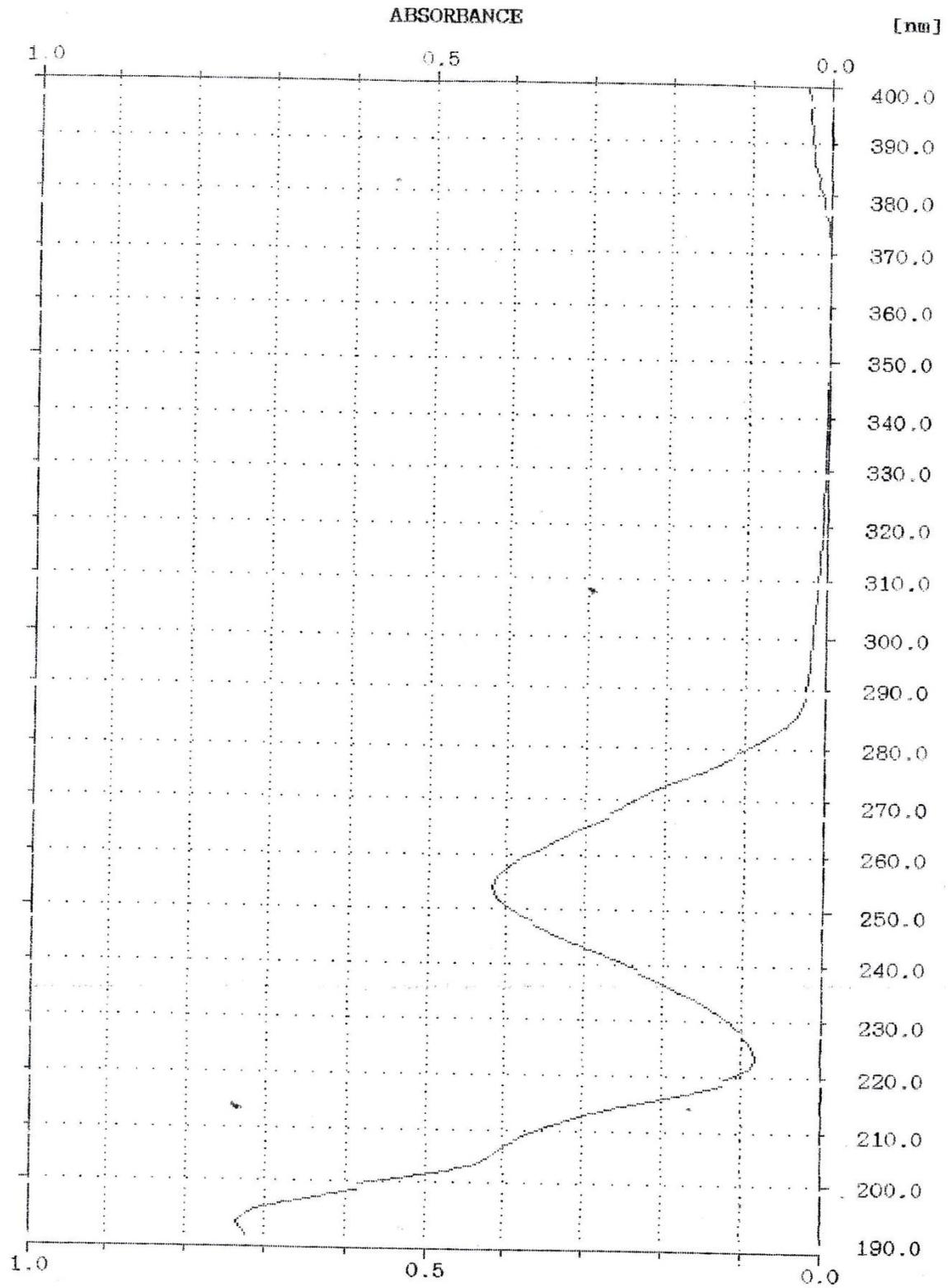


Figura 23. Extracto de Toronja, Proveedor Extractos Sigma (UV)



**ANEXO 4. CERTIFICADO DE ANÁLISIS EXTRACTO DE TORONJA, PROVEEDOR DROGUERÍA COSMOPOLITA**



**CERTIFICADO DE ANALISIS**

PRODUCTO: EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE CASCARA DE TORONJA		CODIGO: 0814
LOTE: 43490511	REFERENCIA: 814/74/161211	
Fecha de fabricación: 23.05.11	Utilizar preferentemente antes de: 23.05.14	

DETERMINACION	RESULTADO
SOLIDOS P/V (105°C/2 hrs)	0.95
DENSIDAD 25°/25°C	0.9535
% ALCOHOL 25°/25° C	36.54 %
pH a 25°C	4.76
Color: Ligeramente amarillo verdoso.	
Aroma: Dulce, cítrico, característico a toronja.	
Apariencia: Líquido cristalino libre de materia extraña.	
170811(5L)F1547; 280911(10L)F1852; 161211(5L)F2467	

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO PROVEEDOR

ATENTAMENTE  
DROGUERIA COSMOPOLITA S.A. DE C.V.

*Patricia Mercado M.*

Q.F.I. PATRICIA MERCADO MORENO  
CED. PROF. 1 292 645

**ANEXO 5. CERTIFICADO DE ANÁLISIS EXTRACTO DE TORONJA, PROVEEDOR EXTRACTOS SIGMA**



**EXTRACTOS SIGMA<sup>®</sup>**  
S.A. de C.V.

**CERTIFICADO DE CALIDAD**

**TORONJA**

*Citrus decumana*

CÓDIGO 6023TC

No. LOTE SIGK05

PARÁMETROS SENSORIALES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
OLOR	CARACTERÍSTICO	CUMPLE
APARIENCIA	LIBERAMENTE TURBIO	CUMPLE
COLOR	AMARILLO	CUMPLE

PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DENSIDAD (20° C) g/ml	1.020 - 1.040	1.031
INDICE DE REFRACCIÓN	1.3625 - 1.3847	1.3740
°BRIX	19.8 - 32.0	26.0
SÓLIDOS TOTALES	N/A	
pH	N/A	

PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
MESOFÍLICOS AEROBIOS* ufc/ml	< 100	CUMPLE
COLIFORMES TOTALES** ufc/ml	< 10	CUMPLE
MOHOS Y LEVADURAS*** ufc/ml	< 100	CUMPLE
PATÓGENOS	N/A	

\*En agar: CUENTA ESTÁNDAR a incubados a 35 grados centígrafos durante 24 horas.

\*\* En agar: TVDA a incubados a 35 grados centígrafos durante 24 horas

\*\*\* En agar: SÁBOURAUD 4% incubados a 25 grados centígrafos durante 3 - 5 días

FECHA DE ELABORACIÓN

ABRIL 18, 2011

FECHA DE CADUCIDAD

ABRIL 18, 2012

DFB VIVIANA CERVANTES ROMERO

www.extractosigma.com.mx

**LA CALIDAD ES EXTRACTOS SIGMA**

Avenida Manuel Gómez Morin No. 25, Col. Ejido El Socorro Cuautitlan Izcalli, México, C.P. 54740 Tel (55) 26 20 00 55 / 58 72 80 85, Fax 26 20 34 90

**ANEXO 6. CERTIFICADO DE ANÁLISIS ACEITE ESENCIAL DE TORONJA, PROVEEDOR DROGUERÍA COSMOPOLITA**



**CERTIFICADO DE ANALISIS**

PRODUCTO: ACEITE ESENCIAL DE TORONJA BLANCA		CODIGO: 0050
LOTE: 280911	Ref.: 50/34/100112	Cantidad: 5 K
Fecha de fabricación: 09.2011	Fecha de Caducidad: 09.2012	

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Apariencia	Líquido oleoso transparente	Cumple
Color	Amarillo a ligeramente café	Ligeramente café
Olor	Fresco, cítrico, característico a toronja.	Cumple
Indice de Refracción a 20°C	1.4675 -1.4815	1.4730
Gravedad específica a 25/25°C	0.8397-0.8557	0.8476

100112(5K)F1100

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO PROVEEDOR

ATENTAMENTE  
DROGUERIA COSMOPOLITA S.A DE C.V.

*Patricia Mercado M.*

Q.F.I. PATRICIA MERCADO M.  
CED.PROF. 1 292 645

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad, publicada el 7 de Diciembre de 1998. México. 1998. pp 3.
2. Manzur F, Alvear C, Alayón N. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología. 2010; Vol. 17, No. 5. pp 207-212.
3. Morales J. Obesidad un enfoque multidisciplinario. Hidalgo, México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud Área Académica. Ciencia al día; 2010. pp 3,28,29,32.
4. Brandan N, Llanos I, Miño C, Piccardo A, et al. El tejido adiposo como órgano endocrino. [en línea]. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina Cátedra de Bioquímica; 2008. [Fecha de consulta 01 Agosto 2012]. URL disponible en: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/adipocrino.pdf>. pp 1.
5. De Ferranti S, Mozaffarian D. La tormenta perfecta: obesidad, disfunción del adipocito y consecuencias metabólicas. Clinical Chemistry. 2009; Vol. 34 No. 2. pp 96,97,100,101.
6. López-Jaramillo P, Pradilla P, Bracho Y. Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. Acta Médica Colombiana, Asociación Colombiana de Medicina Interna. 2005; Vol. 30, No. 3. pp 137-138.
7. Lachman L, Lieberman H. The theory and practice of the industrial pharmacy. 3° Edición. U.S.A.: Lea & Febiger; 1989. pp 1-31,534-535, 554-555.
8. Williams A. Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice. U.S.A.: Pharmaceutical Press; 2003. pp 1-17,83-87,108,123,124,128,130-135.
9. Farage M, Miller K, Maibach H. Textbook of ageing skin. Berlin: Springer-verlang; 2010. pp 25-27.
10. Aulton M. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2° Edición. Reino Unido: Elsevier; 2004. pp 1-6,11,115-118,120,125,128,131,132,133,520-524.
11. Barel A. Handbook of cosmetic chemistry. New York: Marcel Dekker Inc; 2005. pp 5-7, 369-373,536-537.
12. U.S. Food and Drug Administration. [en línea] U.S.A.: U.S. Department of Health and Human Services. [Fecha de consulta 30 Octubre 2011]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm074201.htm>.  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/ucm115641.htm>
13. Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud (Última Reforma DOF 01-09-2011). México 2011. pp 93,94.
14. Elsener P, Maibach H. Cosmeceuticals drug vs. cosmetics. New York: Marcel Dekker; 2000. pp 97-100.
15. Draelos D, Thaman L. Cosmetic formulation of skin care products. Ohio, U.S.A.: Taylor & Francis; 2006. pp 297-304.
16. García M. Extracto de semilla de pomelo el antimicrobiano natural. El mundo del bienestar; 2008. pp 1-3,9,12.

17. Buitrago D, Morales N, Méndez G, Araujo L, Sosa M. Actividad antiviral de los polifenoles presentes en el grapefruit (*Citrus paradisi* M.) contra bacteriófagos de *Pseudomonas aeruginosa*. Ciencia, Maracaibo, Venezuela. 2002; Vol. 10, No. 4. pp 328-329.
18. García M, Armenteros D, Mahía M, Coma C, Hernández J, Díaz A, Fernández J. Plantas cítricas en el tratamiento de enfermedades vasculares. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular. 2002; Vol. 3, No. 2. pp 40-43.
19. Limón D, Díaz A, Mendieta L. Los Flavonoides: mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. Mensaje Bioquímico. 2010; Vol. 34, No. 1. pp 143-155.
20. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation a practical guide form candidate drug selection to commercial dosage form. U.S.A.: CRC Press; 2001. pp 2,3,8,9, 10,21,158,313,314,319-322,480,547-550.
21. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8 (R2). Agosto, 2009. pp 1,2.
22. Gennaro A. Remington: farmacia. Tomo I y II. 20° Edición. Philadelphia, U.S.A.: Médica Panamericana; 2000. pp 862-864,866-869,2219-2223,2226,2231,2235-2238.
23. Banker G, Rhodes C. Modern pharmaceuticals. 2° Edición. U.S.A.: Mercel Dekker; 1990. pp. 240-261.
24. Ahuja S, Scypinki S. Handbook of modern pharmaceutical analysis. Volumen III. San Diego, USA: Academic press. 2001. pp 180- 182.
25. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9° Edición. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2008. pp 52.
26. Ansel H, Popovich N. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 5° Edición. Lea & Feibiger; 1990. pp 249-250.
27. Jones D. Pharmaceuticals-dosage form and design. London: Pharmaceutical Press; 2008. pp 88-98.
28. Guarango J. Geles. [en línea]. 2011. [Fecha de consulta 29 Octubre 2011]. URL disponible en: <http://es.escribd.com/doc/52940200/geles1>.
29. Lieberman H, Rieger M, Bankel G. Pharmaceutical dosage forms: disperse systems. Volumen II. 2° Edición. New York, U.S.A.: Dekker; 1996. pp 400,405-411.
30. Paruta E. Emulsiones geles, Influencia de la formulación y fracción de fase dispersada sobre sus propiedades reológicas y estabilidad. [en línea]. Venezuela: Universidad de los Andes, Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química Mérida – Venezuela; 2008. [Fecha de consulta 16 Noviembre 2011]. URL disponible en: [http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/08\\_MS\\_Paruta\\_E.pdf](http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/08_MS_Paruta_E.pdf).
31. Backlund S, Eriksson F, Rantala M, Rantala P, Varho K. Composiciones farmacéuticas derivadas de geles basados en microemulsiones, método para su preparación y nuevos geles basados en microemulsiones. ES 2 160 161 T3. España, 2001. pp 1-3.
32. Lieberman H, Rieger M, Bankel G. Pharmaceutical dosage forms: disperse systems. Volumen III. 2° Edición. New York, U.S.A.: Dekker; 1998. pp 490-491.

33. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y productos farmacéuticos. México, 1981. pp 5-6.
34. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de Agosto de 1996). México. 2006. pp 10.
35. Kong W, Yeung R. Herbal cellulite treatments. Application Publication. United States Patent US5705170. 1998. pp 1,7-12.
36. Rawlings A. V. Cellulite and its treatment. International Journal of Cosmetic Science. 2006; Vol. 28. pp 28, 175–190.
37. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for Cellulite, Elsevier. 2011; Vol. 30, No. 3. pp 168,169,170.
38. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2011. pp 35,167.
39. Morales N, Marquina M, Penia T, Buitrago D, Corao G, Sosa M, Araujo L. Comparación de la actividad antiviral de polifenoles presentes en las frutas; mora (*Rubus fruticosus* B.), grapefruit (*Citrus paradisi* M.) y fresa (*Fragaria vesca* B.). Revista de la faculta de farmacia. 2002; Vol. 44, No. 1. pp 45.
40. Zhang M, Duan C, Zang Y, Huang Z, Liu G. The flavonoid composition of flavedo and juice from the pummel cultivar (*Citrus grandis* (L.) Osbek) and grapefruit cultivar (*Citrus paradisi*) from China. Food chemistry. 2011; Vol. 29, No.1. pp 1533,1534.
41. Ninfa A, Ballou D. Fundamental laboratory approaches for biochemistry and biotechnology. Weley; 2004. pp 65 – 67.
42. Velázquez M, Pérez F. Fundamentos del análisis farmacéutico, métodos ópticos. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de estudios superiores Zaragoza; 2008. pp 34.
43. Gonzales M, Soto M, Kite G, Martínez M. Actividad antioxidante de flavonoides del tallo de orégano mexicano. Revista fitotecnica mexicana. 2007; Vol. 30, No. 1. pp 47.
44. McMurry J. Química organica. 5° Edición. U.S.A.: International Thomson Editores; 2000. pp 666.
45. Rowe R, Quinn P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6° Edición. Washington: Pharmaceutical press; 2009. pp 45,62,101,112,120,285,328,443,551,577, 592,593,597,649,654,655,754,755.
46. Benaiges A, Armengol R, Gironés E. Estudio del efecto reafirmante de un complejo de extractos vegetales. México: XIII congreso latinoamericano e ibérico de químicos cosméticos. Presentación de trabajos científicos; 1997. pp 331,334.
47. The United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia, Volumen II, USP 34, NF 29. 2011. pp 52-54.
48. The Department of Health. British pharmacopoeia Volumen II. 2001. pp 314–316.

49. Weber K. New alternatives to paraben-based preservative blends. *Cosmetics & Toiletries magazine*. 2005; Vol. 120, No. 1. pp 58,59.
50. Khanfar M, Khalil R, Abujafal A. Evaluation of preserving efficacy of different cough syrups manufactured by different pharmaceutical companies. *International Journal of pharmacology*. 2009; Vol. 5, No. 5. pp 320.
51. Siegert W. Microbiological quality management for the production of cosmetic and toiletries. U.S.A.: *Cosmetic Science Technology*; 2005. pp 191,192.