

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN DE UN TÓNICO Y UNA CREMA A
BASE DE EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS FLORES DE *Mirabilis
jalapa* (MARAVILLA) E HIDROQUINONA PARA LA ELIMINACIÓN DE
MANCHAS CÚTANEAS**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:

**ROXANA JACQUELINE CLAROS ABARCA
LORENA MARLUCY TREJO LOZANO**

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA

AGOSTO 2004

SAN SALVADOR EL SALVADOR CENTRO AMÉRICA



©2004, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTORA

DRA. MARÍA ISABEL RODRIGUEZ

SECRETARIA GENERAL

LICDA. ALICIA MARGARITA RIVAS DE RECINOS

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO ARÉVALO

SECRETARIA

MSc. MIRIAM DEL CARMEN RAMOS DE AGUILAR

COMITÉ DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

COORDINADORA GENERAL

LICDA. MARÍA CONCEPCIÓN ODETTE RAUDA

COORDINADORA DE ÁREA DE INDUSTRIA FARMACEÚTICA COSMÉTICA Y
VETERINARIA

LICDA. ROSSANA BRITO DE GÁMEZ

COORDINADORA DE ÁREA DE APROVECHAMIENTO DE RECURSOS
NATURALES

MSc. SONIA MARICELA LEMUS

DOCENTES DIRECTORAS

LICDA. RHINA ANTONIETA TOLEDO MENDOZA

LICDA. ANA CECILIA MONTERROSA FERNÁNDEZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios todopoderoso, por darnos fortaleza, iluminar nuestro camino y proveernos la guía necesaria para culminar la meta propuesta.

A nuestras asesoras, Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández y Licda. Rhina Antonieta Toledo Mendoza; por su apoyo, colaboración y por aportar sus conocimientos para la realización de este trabajo de graduación.

A nuestras coordinadoras, Licda. Maria Odette Rauda Acevedo, Licda. Rossana Brito de Gámez y MSc. Sonia Maricela Lemus; por su disposición y contribuir al enriquecimiento de esta investigación.

A MSc. Rocío Ruano de Sandoval y MSc. Armando Nelson Genovéz; por su orientación y apoyo.

A la Asociación de Promotores Comunales Salvadoreños (APROCSAL), por su apoyo y confianza para desarrollar este trabajo de graduación.

Al Hospital Nacional de Ciudad Barrios “Monseñor Oscar Arnulfo Romero”; por el apoyo del personal médico y permitirnos desarrollar el estudio clínico en sus instalaciones.

A nuestras amistades, compañeros y a todas las personas que colaboraron en la realización de este trabajo.

Jacqueline Claros.

Marlucy Trejo.

DEDICATORIA

A Jehová el Dios todopoderoso que me ha permitido la vida, la energía y todas sus dadas amorosas para alcanzar esta meta.

A mi madre, Amanda: que me ha dado todo su apoyo moral, físico y espiritual, para salir adelante y forjarme como profesional.

A mi hermano, Héctor: que me ha proporcionado su amor, apoyo para lograr culminar mi carrera.

A mi cuñada, Carolina: por brindarme mucho ánimo.

A mi sobrina, Carito: por su cariño, ternura y estar siempre conmigo.

A mi amiga Claudia: por llegar a ser una amiga verdadera y estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mi amigo, Francisco: por ser un gran apoyo y brindarme su amistad.

A mi amiga y compañera, Marlucy: por brindarme la oportunidad de ser su compañera de tesis y por ayudarme a superar todo obstáculo para la finalización de este trabajo.

A mis amigos, Licda. Anzora, Susan, Bertha, Paty, Flora, Argentina, Rhina, Sra. de Velásquez, Rosita y Lic. Hernández: por apoyarme en mi carrera.

Jacqueline Claros

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso: por sus bendiciones, e iluminar mi mente para culminar mi carrera.

A Israel, mi padre (Q.E.P.D.): despiértalo Señor un momento para que pueda compartir conmigo esta alegría. También a Corina, mi madre: por brindarme su amor, por sus oraciones y apoyo incondicional en momentos difíciles y felices de mi vida.

A mi esposo, José Francisco: por su amor, sacrificio, comprensión y apoyo incondicional durante toda la formación de mi carrera.

A mis hermanos, Elda, Madonio, Miguel, Israel, Cecilia e Idalia: por brindarme su ayuda en todo momento.

A mis sobrinos, Jeannina, Miguel, Krissia, Beatriz, Carlos, Marvin, Jordy, Yohanna y Jennifer: por su cariño y ternura.

A mis tíos, en especial a Cándida: por su amor y oraciones en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis primos, en especial a Luis: por demostrarme su apoyo y darme ánimos para alcanzar mis metas.

A mis amigos, Jacqueline, Carolina, Sandra, Carmen, Loly, Alby, Nelly, Maritza, Magali, Dinora, Irma, Xenia, Leonel, Ramón, Manuel y Gérman: por su amistad.

Marlucy Trejo

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 Introducción	xx
CAPITULO II	
2.0 Objetivos	
2.1 Objetivo General	
2.2 Objetivos Específicos	
CAPITULO III	
3.0 Marco Teórico	24
3.1 Monografía de <i>Mirabilis jalapa</i>	24
3.2 Generalidades de los Metabolitos Secundarios presentes en los extractos de las flores de <i>Mirabilis Jalapa</i>	30
3.3 Hidroquinona	39
3.4 Anatomía y Fisiología de la Piel.....	43
3.5 Discromías.....	55
3.6 Generalidades de Tónicos	62
3.7 Generalidades sobre Cremas	64

CAPITULO IV

4.0 Metodología	69
4.1 Investigación Bibliográfica	69
4.2 Metodología de Campo.....	70
4.3 Metodología de Laboratorio	71
4.4 Pre-formulaciones.....	79
4.4.1 Pre-formulación del vehículo del Tónico	79
4.4.2 Pre-formulación del Excipiente de las cremas	81
4.4.3 Selección del excipientes más adecuado	82
4.4.4 Pre-formulación de los productos finales	84
4.4.4.1 Pre-formulación del Tónico con Extracto	
Hidroalcohólico de las flores de Mirabilis jalapa ...	84
1.0.0.0 Pre-formulación de la Crema con Extracto	
Hidroalcohólico de las flores de Mirabilis jalapa ...	86
2.0.0.0 Pre-formulación de la Crema con Extracto	
Hidroalcohólico de las flores de Mirabilis jalapa	
e Hidroquinona	88
4.5 Controles de Calidad	91
4.5.1 Controles de Calidad para Tónico.....	91
4.5.2 Controles de Calidad para Cremas.....	97
4.6 Estudio Clínico	102

CAPITULO V

5.0 Resultados 106

CAPITULO VI

6.0 Análisis de Resultados..... 126

CAPITULO VII

7.0 Conclusiones 136

CAPITULO VIII

8.0 Recomendaciones 140

Bibliografía

Glosario

Anexos

ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro 1 Características organolépticas y fisicoquímicas del extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 2 Resultado del análisis fitoquímico preliminar en el extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 3 Preformulación del vehículo del tónico de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 4 Formulación del tónico con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 5 Pre-formulación del excipiente para la crema.
- Cuadro 6 Fórmula del excipiente para las cremas.
- Cuadro 7 Formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 8 Formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona.
- Cuadro 9 Control de calidad del tónico producto terminado.
- Cuadro 10 Resultado de los controles de calidad de la crema con extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 11 Resultados del control de calidad de la crema con extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona producto terminado.

Continuación...

- Cuadro 12 Resultado de las pruebas de estabilidad física aparente del tónico con extracto de las flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 13 Resultados de la prueba de estabilidad física aparente de la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 14 Resultado de la prueba de estabilidad física aparente de la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona.
- Cuadro 15 Resultados obtenidos de las fichas clínicas de los pacientes, previo a la aplicación del tónico y crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 16 Resultados del estudio clínico utilizando tónico y crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Cuadro 17 Resultados obtenidos de las fichas clínicas de los pacientes previa aplicación del tónico con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** y la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona.
- Cuadro 18 Resultados del estudio clínico utilizando tónico con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** y crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Monografía del Etanol.
Anexo 2	Monografía del Agua destilada.
Anexo 3	Monografía del Mentol.
Anexo 4	Monografía del Propilenglicol.
Anexo 5	Monografía del Metilparabeno.
Anexo 6	Monografía del Propilparabeno.
Anexo 7	Monografía del Alcanfor.
Anexo 8	Monografía de Hidroquinona.
Anexo 9	Recursos materiales.
Anexo 10	Certificado de análisis del Emulgin B1.
Anexo 11	Certificado de análisis del Emulgin B2.
Anexo 12	Certificado de análisis de Hidroquinona.
Anexo 13	Certificado de análisis del Propilenglicol.
Anexo 14	Certificado de análisis del Mentol.
Anexo 15	Certificado de análisis del Etanol.
Anexo 16	Certificado de análisis del Emulgade CBN.
Anexo 17	Resultado de análisis bacteriológico del tónico.
Anexo 18	Resultado del análisis bacteriológico de crema con extracto de flores.

Continuación...

- Anexo 19 Resultado de análisis bacteriológico de crema con extracto de flores e hidroquinona.
- Anexo 20 Protocolo de seguimiento clínico.
- Anexo 21 Constancia de finalización de la investigación clínica.
- Anexo 22 Fotografía de flores de ***Mirabilis jalapa***.

RESUMEN

La presente investigación consiste en una propuesta para formular un tratamiento para la eliminación de las manchas de la piel, que involucra dos ensayos, el primero compuesto por un tónico y una crema a base de extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa* y la segunda una crema a base de extracto de flores e hidroquinona.

La investigación se desarrolló de la siguiente forma:

Investigación bibliográfica, identificación y clasificación de la especie vegetal; la investigación experimental implicó la obtención del extracto hidroalcohólico, los estudios fitoquímicos del extracto, preformulación que incluyó la realización de ensayos para la determinación de la concentración del extracto más adecuado, la formulación del tónico y una crema que solo contiene como principio activo extracto de flores; además, una crema que contiene extracto de flores y como coadyuvante la hidroquinona al 1%. A todos estos productos se les realizó sus respectivos controles de calidad fisicoquímico, microbiológico y pruebas de estabilidad aparente, finalmente un estudio clínico en el que participaron veinticinco pacientes voluntarios que fueron seleccionados bajo la supervisión de un profesional responsable del Hospital Nacional Monseñor Oscar Arnulfo Romero, de Ciudad Barrios San Miguel. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el primer grupo formado por doce personas utilizaron tónico y crema con extracto de flores y el segundo grupo formado por trece personas utilizaron

tónico con extracto de flores y crema con extracto de flores e hidroquinona. Se elaboró para cada uno una ficha clínica donde se registraron todos los resultados presentados en cada evaluación, después de finalizar los tratamientos se determinó cual de las cremas dio mejores resultados.

Al analizar los resultados obtenidos se demostró el poder despigmentador de las flores de ***Mirabilis jalapa*** comprobándose así la información bibliográfica y el conocimiento popular recopilado.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El uso de las plantas con fines curativos se remonta al principio de la historia de la humanidad. El hombre recurría a la naturaleza en busca de soluciones a sus problemas de salud y por medio de aciertos y errores aprendió a conocer las plantas que lo curaban; este conocimiento fue transmitido de generación en generación y se incrementó con la experiencia.

Hoy en día existen muchos preparados tópicos a base de extractos vegetales, como cremas que desempeñan diversas funciones en la piel, por ejemplo combatir algunas patologías a nivel dermatológico, prevenir y disimular los signos del envejecimiento.

Uno de los problemas más comunes en la población son las manchas en la piel, por mucho tiempo se ha tratado de resolver este problema recurriendo a diferentes métodos algunas veces de alto costo económico limitando así el que la población en general se beneficie por lo que se da la opción de crear productos cosméticos que contribuyan a esta problemática, no obstante, para que estos cumplan su objetivo deben seguirse los tres pasos básicos siguientes: Limpieza, tonificación y aplicación de una crema.

El presente trabajo consiste en una propuesta para formular un tónico y una crema con extracto Hidroalcohólico de flores de ***Mirabilis Jalapa*** y una crema con extracto Hidroalcohólico de flores de ***Mirabilis jalapa*** (maravilla) e hidroquinona para la eliminación de manchas cutáneas.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Proponer las formulas de una crema y un tónico a base del extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa*** (Maravilla) e hidroquinona para la eliminación de manchas cutáneas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Obtener los extractos hidroalcohólicos al 70% de las flores de ***Mirabilis jalapa***.

2.2.2 Realizar el análisis fitoquímico preliminar del extracto de ***Mirabilis jalapa***.

2.2.3 Realizar ensayos para determinar la concentración del extracto más adecuado para la formulación.

2.2.4 Pre-formular un tónico y una crema a base del extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa***.

2.2.5 Pre-formular una crema a base del extracto hidroalcohólico de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona a una concentración constante.

2.2.6 Realizar los controles de calidad fisicoquímico, microbiológico y prueba de estabilidad aparente al tónico y a las cremas.

2.2.7 Efectuar un estudio clínico en veinticinco pacientes voluntarios distribuidos entre las dos formulaciones de cremas bajo supervisión médica en El Hospital Nacional Monseñor Oscar Arnulfo Romero, Ciudad Barrios San Miguel.

CAPÍTULO III
MARCO TEÓRICO



©2004, DERECHOS RESERVADOS

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

3. MARCO TEÓRICO

3.1 MONOGRAFÍA DE *Mirabilis jalapa* (MARAVILLA) ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽²⁰⁾

Clasificación taxonómica

Reino -----	Vegetal
Clase -----	Dicotiledónea
Familia-----	Nyctaginaceae
Género-----	<i>Mirabilis</i>
Especie -----	<i>Jalapa</i>

Sinónimos

Maravilla

Buenas Tardes

Don Diego de Noche

Cuatro en Punto

Noche buena

Descripción Botánica

Hierba perenne provista de grandes raíces tuberosas con las hojas opuestas enteras de color verde oscuro, generalmente lampiñadas acuminadas en el ápice, acorazonadas en la base, Estas bases se agrupan en 5 terminales con el perianto de color variable entre amarillo, rojo, rosa, blanco o morado, fruto

ovoide de color negro al madurar; es seco indehiscente cubierto por la base persistente y endurecido del periantillo.

Miden entre 7 y 9 mm de diámetro, flores campanuladas de 3 a 5 cm de largo, las flores son muy fragantes en la noche, las hojas inferiores son largas y espatuladas y se van atenuando hasta formar un rabillo en su unión al tallo. Siempre cubierto por una áspera pelusilla, mientras que las superiores carecen de dicho rabillo y lo abrazan directamente.

Toda la planta exhala un olor fuerte y penetrante al frotarlas y tiene un sabor acre y amargo.

Hábitat

Especie nativa del área centroamericana, difundida mayormente en El Salvador y Honduras, se encuentra además distribuida en el resto de las antillas, en América del Norte, y América del Sur.

Agricultura

Su cultivo requiere de un clima templado con un suelo rico en materia orgánica se cultiva por siembra directa de las semillas que tienen una germinación del 85% de 4 a 15 días. Pueden conservar su viabilidad hasta por 5 a 6 años.

La siembra se hace a pleno sol en un terreno preparado con una separación media entre filas de 50 a 75 cm, y la distancia entre plantas de 25 a 30 cm, y 2 a 3 cm de profundidad.

También se cultiva como planta ornamental en balcones, jardines, parques y cementerios, crece en forma silvestre en campos y terrenos diversos.

Composición Química

Las flores contienen glicósidos flavonoides; los azúcares que se han encontrado formando estos glicósidos son arabinosa, beta amirín, beta amirín alfa – L – ramnosyl, O-Beta – D- glucósido, Beta sitosterol – Beta – D – glucósido, hexacosanol – n. Además posee trigonelina y taninos.

Las hojas también tienen presencia de flavonoides y táninos.

La raíz tiene los azúcares arabinosas, galactosa, beta D – glucosa y el alcaloide trigonelina.

Las semillas contienen péptidos ricos en cisteína.

Farmacognosia

La parte utilizada de la planta es la flor, son flores hermafroditas, agrupadas en corimbos axilares; involucro de 5 bracteas soldadas semejantes a un cáliz que sostiene 2 flores; periantillo de color rosa vivo o púrpura rojizo, de forma de embudo, cuya boca se divide en 5 lóbulos; 5 estambres que sobresalen de la Corola; un estilo filiforme más largo que los estambres.

Las flores contienen glicósidos flavonoides llamados también fenilbenzopironas o fenilcromonas; son sustancias de bajo peso molecular que son parte de los pigmentos que da el color a los pétalos de las flores.

Los flavonoides exhiben un extraordinario rango de actividades químicas y farmacológicas en los organismos de los mamíferos; actúan en el tratamiento de desordenes de fragilidad capilar de la piel: equimosis, petequías, y otras hiperpigmentaciones.

Además actúan como antioxidante, barredores de radicales libres, inhibidores enzimáticos, queladores de cationes y poseen actividades antialérgicas, antiinflamatorias, antiproliferativas, antivirales y anticarcinogénicas.

Ciertos sistemas enzimáticos pueden ser inducidos por flavonoides mientras que otros pueden ser inhibidos como aquellos que catalizan la fosforilación proteica celular.

Los flavonoides se presentan como agluconas, glicósidos o como derivados metilados.

Taninos: Son sustancias presentes en extractos vegetales que son capaces de combinarse con proteínas de la piel animal, evitando su putrefacción y convirtiéndolas en cuero; la mayoría de ellos tienen pesos moleculares aproximadamente 1000 a 5000, pueden precipitar alcaloides gelatinas y proteínas.

Los taninos reaccionan con cloruro férrico, sales de metales pesados y gelatina formando precipitado en soluciones acuosas.

Actividad Biológica

Estudios antimicrobianos demuestran que el extracto de las flores son ricos en flavonoides; y activos contra *Staphilococcus aureus*, el extracto hidroalcohólico es activo contra *Escherichia coli*.

Usos medicinales y populares atribuidos

Las flores de ***Mirabilis jalapa*** se utilizan para la eliminación de manchas en la piel: Equimosis, petequias y otras hiperpigmentaciones; en acné y otras impurezas de la piel en algunos casos ha sido utilizado en el tratamiento de los síntomas de venas e insuficiencia de vasos linfáticos, calambres, dolores, edemas y otras disfunciones. También es usado en el tratamiento de abscesos, herpes, prurito, erupciones cutáneas, heridas infectadas. Es un excelente tópico para llagas sabañones ulcerados y quemaduras cuya cicatrización es acelerada; se han obtenido mejores resultados en sujetos afectados por staphilococia cutánea, cuyo rostro se hallaba cubierto por una gruesa costra dorada.

Se le atribuyen también las siguientes propiedades en la que no sólo se puede utilizar la flor sino otras partes de la planta: antihelmintico, antiviral, diurético, carminativo, laxante, anestésico.

Toxicidad

No existe información bibliográfica que demuestre que las flores de **Mirabilis jalapa** hayan presentado toxicidad, no obstante las semillas de maravilla son consideradas tóxicas causando vómito y diarrea.

3.2 GENERALIDADES DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS PRESENTES EN LOS EXTRACTOS DE LAS FLORES DE *Mirabilis jalapa*.

Dentro de la composición química de *Mirabilis jalapa* se encuentran:

Taninos

Flavonoides

Taninos⁽⁸⁾

Son sustancias fenólicas que están presentes en los extractos vegetales, que se combinan con las proteínas de la piel animal, evitando su putrefacción y convirtiéndola en cuero.

Esta definición excluye a aquellas sustancias fenólicas más sencillas, frecuentemente presentes junto a los taninos, como el ácido gálico, catequinas y ácido clorogénico, aunque estos pueden en determinadas condiciones, dar precipitados con la gelatina y ser parcialmente retenidos por el poro de la piel.

Tales sustancias se denominan “seudotaninos”

Clasificación de los taninos

Existen dos grupos de taninos los cuales difieren por su estructura, por su origen biogénico: taninos hidrolizables y taninos condensados.

Taninos hidrolizables: son hidrolizados por ácidos o enzimas como la tanasa. Están formados por varias moléculas de ácidos fenólicos como el gálico y el élagico que se unen por un enlace éster a un núcleo central de glucosa.

Estos a su vez se clasifican en galitaninos y elagitaninos.

Taninos condensados: comprende todos los taninos verdaderos sus moléculas son más resistentes a la ruptura que las de los taninos hidrolizables y parecen ser intermediarios en su biosíntesis las catequinas y la flavan – 3 – 4 dioles, están relacionados con los pigmentos flavonoides.

Propiedades

Los taninos son solubles en agua, álcalis diluidos, alcohol, glicerina y acetona, pero en general son ligeramente solubles en otros disolventes orgánicos.

La estabilidad en las soluciones acuosas varía por su estructura y es generalmente moderado.

Los taninos también son de utilidad para las plantas que lo producen estas sustancias se encuentran en abundancia en el Reino Vegetal y suelen estar concentrados en la parte más externa de la planta como la corteza, donde su actividad coagulante de proteínas, sirve de protección a la planta contra posibles depredadores.

En el campo de la medicina, el tánino tiene importancia debido a su acción astringente. Provocan la formación de una capa delgada en las mucosas heridas o inflamadas y así facilita una acelerada curación. Así pues las hierbas

que contienen taninos suelen utilizarse como medicamentos externos en el tratamiento de quemaduras menores, inflamaciones. Si se administra por vía sistémica suelen utilizarse para controlar la diarrea, úlceras pépticas y secreciones catarrales.

Los taninos, sufren cambios químicos y en consecuencia las plantas que contienen estas sustancias perderán su efecto si se almacenan en periodos largos.

Flavonoides ⁽⁵⁾ ⁽⁸⁾

Se encuentran en forma libre y en forma de glicosidos constituyen el grupo más amplio de los fenoles naturales, incluyendo todos aquellos pigmentos que poseen estructura básica C6-C3-C6 algunas veces son conocidas como antoxantinas. En algunas ocasiones se les encuentra asociados con los taninos. En general los flavonoides son pigmentos de la planta; casi siempre solubles en agua, son responsables del color de las flores, frutas; ejemplo de flavonoides amarillos son: Chalconas, auroflavonoles. Cuando ellos no son directamente visibles contribuyen al color, actuando como copigmento por ejemplo: flavonoides coloreados y flavonol, copigmentos antocianinas como protectores. Los flavonoides están siempre presentes en las hojas, flores y células epidérmicas donde ellas aseguren protección tisular en contra de los efectos perjudiciales de radiación ultravioleta.

Los flavonoides exhiben un extraordinario rango de actividades químicas y farmacológicas, en los organismos de los mamíferos actúan como antioxidantes, barredores de radicales libres, inhibidores enzimáticos, queladores de cationes y además poseen actividades antialérgicos, antiinflamatorios, antiproliferativas antivirales y anticarcinogénicas, pero sobresale su acción sobre los desordenes de fragilidad capilar entre ellos: equimosis, petequías y melasmas.

Propiedades Biológicas

La principal actividad atribuida a los flavonoides es que disminuye la fragilidad y permeabilidad capilar.

En los últimos años se ha prestado especial atención a los biflavonoides como rutina y esperidina (antes llamado vitamina P) estas sustancias están presentes en plantas ricas en Vitamina C y en el organismo tienen un efecto sinérgico con dicha vitamina, al aumentar su biodisponibilidad es decir la capacidad del cuerpo para aprovechar la vitamina C, los bioflavonoides fortalecen las paredes de los capilares y por ende son útiles en el tratamiento de moretones y hemorragias.

Así mismo, poseen propiedades antivirales y antibacterianas, la rutina también se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial elevada.

Usos de los flavonoides

Varias especies vegetales son utilizadas en la Industria, considerados como drogas crudas, de ellas son extraídos los flavonoides por ejemplo: Los citroflavonoides, diosmin, rutin entre otros.

En el caso de aquellas drogas usadas en fitoterapia es improbable hablar de drogas que contienen sólo flavonoides, por que aunque los flavonoides contribuyen a la actividad de la droga no se encuentran solos, están en compañía de aceites esenciales, otros compuestos fenólicos, sales minerales, saponinas, taninos, para nombrar sólo algunos; son responsables de las diferentes actividades.

Usos terapéuticos ⁽²⁾

Los flavonoides son esencialmente usados en el tratamiento de desordenes venosos y capilares, son ingredientes comunes de agentes protectores vasculares y tónicos venosos.

Agentes usados en formulaciones tópicas para los siguientes tratamientos:

- Desordenes de fragilidad capilar de la piel (equimosis, petequias, y otras hiperpigmentaciones).
- Metrorragias asociadas a dispositivos intrauterinos (DIU)
- Desordenes circulatorios de la retina, córnea, posiblemente en combinación con otros tratamientos.

Los flavonoides y los radicales libres

Varias de las propiedades conocidas de los flavonoides y que se han demostrado in vitro han tratado de explicar las acciones de los flavonoides. En primer lugar estos actúan en la reducción del ácido dihidroascorbico a través de la vía actuando como donadores de hidrógeno.

Generalmente los flavonoides que son fenoles forman radicales que actúan en las siguientes circunstancias:

Anoxia: En este caso bloquean el flujo de electrones que provienen del citocromo oxidasa, produciéndose el anión radical super oxido.

Inflamación: Corresponde entre otras cosas, a la producción de el anión superóxido de el NADPH oxidasa en la membrana leucosítica, pero siempre y cuando esté presente un radical Hidróxido (por ejemplo en la disminución y presencia de iones férricos) y otras especies de reacciones normalmente involucradas en los proceso de fagocitosis.

Autooxidación lipídica: Normalmente inicia con la presencia de un radical hidróxido produciendo: vía hidroperóxido y radicales alcohóxidos.

Normalmente las reacciones de cascada, resultan de el apareamiento de un par de electrones de oxígeno, son interrumpidos por sistemas enzimáticos: (mitocondria y citoplasma) superóxido catalaza y glutamato, peróxidasa; los cuales reducen los peróxidos y forman hidroperóxido.

Por otra parte varios flavonoides y otros fenoles (especialmente los tocoferoles) reaccionan con otros radicales libres para prevenir las degradaciones, uniéndose a su intensa actividad en la membrana de los fosfolípidos.

Los efectos antagonistas con respecto a la formación de los radicales libres pueden ser estudiados experimentalmente; esto es posible porque los radicales libres se pueden producir; por radiólisis “in vitro” (formación de radicales hidróxidos), o por medios químicos (en el caso de el difenil hidroxil) y ser detectados respectivamente, por resonancia, con un spin electrón (ERS también llamado electrón resonancia para magnético ERP) o por medios colorimétricos.

Su capacidad puede ser medido en un modelo de lípido peroxidación su actividad puede ser evaluada comparándola con un antioxidante de referencia.

Parece ser que la capacidad antioxidante de un flavonoide depende de su estructura, características favorables que incluye la presencia de dos grupos orto-hidroxilo, en el anillo B, y la conjugación del anillo beta, con el grupo oxo en la posición cuatro, a través del doble enlace en posición 2,3.

Los flavonoides: Enzimas inhibidoras

Como una regla general los flavonoides son considerados antienzimas:

- Inhibición de histidina descarboxilasa.
- Inhibición de la elastasa
- Inhibición de ialuronidasa.

- Inhibición de fosfodiesterasa, el cual es posible explicar entre otras cosas su actividad de agregación antiplaquetaria.
- Inhibición de aldosa reductasa.

Varios flavonoides: Flavonoles monoméricos y biflavonoides son potentes inhibidores de tipo oxigenasa, ciclooxigenasa o ambos.

Algunos autores ⁽²⁾ creen que estos flavonoides actúan hasta el extremo de la ciclooxigenasa y están relacionados directamente a aquellos radicales problemáticos.

Las propiedades antiinflamatorias y antialérgicos ampliamente reconocidas han sido demostradas in vitro comprobándose así la presencia de flavonoides en algunas drogas.

En casos muy raros los flavonoides puede estimular actividades enzimáticas, en el caso de la hidroxilasa prolina lo que hace es estimular la formación de enlaces entre fibras colágenas, refuerza su resistencia y su estabilidad y previene su desnaturalización.

Esta actividad en sistema colágenos parecidos, se da principalmente en los flavonoles oligoméricos.

Además el radical anión superóxido parece estar involucrado en la proteólisis no enzimática de colágeno y que in Vitro “inhiben las antocianinas de los procesos de degradación”.

Flavonoides fragilidad y permeabilidad capilar

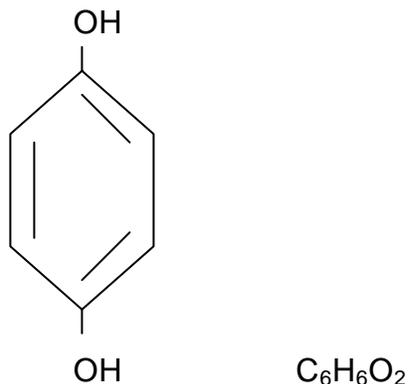
Históricamente el concepto de factor "p" ha estado ligado a la siguiente observación:

Para el tratamiento del escorbuto se ha recomendado el uso de jugo de limón, sin embargo, se ha demostrado que el ácido ascórbico es activo, en combinación con los flavonoides o factor "p"; estos flavonoides pueden ser antocianinas o flavonoides oligomericos, verdaderamente es posible conocer que todas estas moléculas son capaces de disminuir la fragilidad y permeabilidad capilar.

El método clásico de evaluación de fragilidad capilar consiste en la medida de vacío, que determina la ruptura de ellos, para evaluar los efectos sobre la permeabilidad capilar se experimenta en animales, se inyecta sistemáticamente hasta que se observa una irritación en la piel. Otros métodos que pueden ser usados son: retardación de la difusión de proteínas a través de capilares, inducción de pruebas de estancamiento venoso. La disminución en la fragilidad capilar también puede ser estimada.

Los flavonoides proponen efectos antiinflamatorios los cuales son compatibles por sus conocidas interacciones en el metabolismo del ácido araquidonico, también puede ser antialérgico, hepatoprotector, antiespasmódico, pueden disminuir el colesterol en sangre, son diuréticos antibacteriales, antivirales y un pequeño número puede ser citostáticos in Vitro.

3.3 HIDROQUINONA (18) (23) (27)



p – diHIDROXIBENCENO, HIDROQUINOL, QUINOL, TECQUINOL.

La Hidroquinona es un agente despigmentador débil pero seguro.

Fue descubierto en 1880, es una sustancia que puede ser natural o sintético. Se usa tópicamente en el tratamiento de hiperpigmentación tales como: cloasma, hiperchromía residual de procesos inflamatorios, foto sensibilización medicamentosa o por sustancias químicas y cosméticas, lentigo senil y efélides.

Esta acción es sólo temporal lo que es necesario repetir la aplicación en intervalos frecuentes.

Acciones Farmacológicas.

Estudios histoquímicos y de microscopía, revelan que la hidroquinona afecta el sistema melanocítico e inhibe la tirosinasa; ésta es una enzima que contiene cobre y que transforma a la tirosina en un reactivo

intermediario que luego se une espontáneamente y al azar formando grandes agregados de melanina, la despigmentación cutánea es reversible ya que la producción de melanina se reanuda cuando se suspende la droga.

Farmacodinamia:

La aplicación tópica de la Hidroquinona agota los depósitos y evita la síntesis de melanina, a diferencia de otros no causan destrucción de Melanocitos o despigmentación permanente. Los tratamientos con Hidroquinona son cortos, no están diseñados para usarse por años, la mayoría de los dermatólogos recomiendan tratamientos de dos a tres meses con cremas sin receta médica y queda al juicio del médico determinar el período de tratamiento.

Usos:

Es un agente Hipopigmentador empleado en áreas localizadas en pieles Hiperpigmentadas, por ejemplo: en melasmas, hiperpigmentación post inflamatoria, efélides severas etc.

Formas farmacéuticas.

La hidroquinona se vende en forma de cremas (2%, 4%) que pueden o no tener protectores solares; también se usa en lociones (2%) y en soluciones (3%).

La loción de hidroquinona al 2% en propilenglicol combinado con ácido retínoico al 0.05% parece ser más efectiva en el tratamiento de melasma que la crema de Hidroquinona.

Efectos secundarios.

Son generalmente leves, mencionándose ardor, prurito, rash e irritación.

Se han notado posibles reacciones alérgicas, por ello se debe probar la sensibilidad de los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Contraindicaciones.

No usar en pacientes alérgicos a la Hidroquinona.

No aplicar en cortes abiertos, ni en niños menores de 12 años.

No usar cerca de los ojos.

Debe evitarse su uso durante el embarazo, podría pasar a la sangre y en algunos casos puede afectar la capacidad reproductiva.

Está contraindicado en la presencia de rayos solares, pieles con erupciones cutáneas o irritadas.

Dosis:

Debe administrarse tópicamente, durante la noche, una capa uniforme en las áreas afectadas sin rebasar los límites de las mismas.

3.4 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

Anatomía. (1) (19)

La piel es un órgano importante que recubre toda la superficie del cuerpo, constituye la envoltura elástica impermeable y protectora que defiende al organismo de los elementos exteriores, se continua a nivel de los orificios naturales con las mucosas, ya sea en una transición lenta o en forma brusca dando lugar a lo que se llama Semimucosas.

El peso de la piel es de aproximadamente 4 kg., su coloración varía con la edad, con las razas y con las regiones en que se considere.

A mayor edad se aumenta la pigmentación de la piel como un mecanismo de defensa contra la luz. La raza negra presenta una gran cantidad de pigmento, situado en las capas más profundas de las células epidérmicas, este pigmento llamado melanina es peculiar de las estructuras epidérmicas también de los pelos. En la raza blanca el color es debido a la translucidez de la piel, que permite la reflexión de la luz en las células, ciertas regiones son más pigmentadas que otras, ejemplo: el pezón, el escroto, etc.

El espesor de la piel no es uniforme; su superficie no es lisa se encuentran en ella eminencias y surcos que pueden clasificarse en grandes, pequeños y medianos; además tiene numerosas aberturas que representan el orificio excretor de las glándulas sebáceas y sudoríparas.

Histología.

En un corte vertical de la piel, se distinguen dos porciones de distinto origen embriológico y de distinta estructura: una capa superficial, la epidermis que se deriva del ectodermo y una capa profunda que es la dermis, de origen mesodérmico, está adherida íntimamente con la hipodermis.

La epidermis.

Es un epitelio diferenciado formado por varias capas de células superpuestas, cuya finalidad es la formación de la célula cornea mediante el proceso de queratinización.

La epidermis no es impermeable pues las células que la constituyen están separadas por espacios libres, manteniéndose unidas entre sí por un sistema fibrilar especialmente desarrollado.

Las células epidérmicas nacen en la parte profunda de este epitelio, evolucionando de abajo hacia arriba y sufriendo modificaciones morfológicas y químicas por lo que se divide en estratos o capas.

- a) Capa basal o germinativa
- b) Capa espinosa o poliédrica
- c) Capa granulosa
- d) Capa lúcida
- e) Capa córnea

Existen además en la epidermis diversas terminaciones nerviosas, células pigmentarias y melanocitos.

a) Capa basal.

Está formada por una sola fila de células prismáticas o cilíndricas dispuesta en empalizada. Estas células tienen un protoplasma homogéneo en el que se puede encontrar granos de pigmento melánico y lipóide, a nivel de esta capa es donde se verifica la división celular o carioquinesis por lo que se le llama germinativa.

b) Capa espinosa:

Es la más espesa está formada por un número variable de filas de células, más aplastadas cuanto más alejadas están de la capa germinativa. Las células de esta capa son poliédricas, con núcleos. Estas células como las germinativas, están separadas unas de otras por espacios intercelulares libres llenos de una sustancia líquida llamada linfa o plasma.

La capa germinativa y filamentosa, son las capas en que las células están en la mayor plenitud de su vitalidad, ambas constituyen el cuerpo mucoso de Malpighio.

c) Capa granulosa.

En su evolución hacia la queratinización y exfoliación las células epidérmicas en lugar de aplastarse cada vez más, llega un momento que exhiben en su protoplasma unas granulaciones gruesas, muy refringentes, de color oscuro constituidas por una sustancia denominada Queratohialina.

d) Capa lúcida.

Esta capa solamente es bien visible en regiones con una gruesa capa córnea como en las palmas y en las plantas de los pies, es una banda de aspecto claro y refringente. Es precisamente en esta zona epidérmica donde ocurre la queratinización.

e) Capa córnea.

De espesor variable según las regiones sexo o individuos etc., está capa se halla formada por células en plena degeneración córnea la parte superficial se elimina constantemente aunque esta renovación no sea claramente visible, melanoblastos, células dentríticas o células pigmentarias, estas son las células formadoras del pigmento cutáneo o melanina.

Dermis.

Constituida por tejido conjuntivo pobre de células, la dermis esta dotada de una reducida actividad fisiológica, como tejido conjuntivo está constituida por 2 clases de elementos los cuáles son: Células y Sustancia intercelular.

Fisiología de la piel.

Permeabilidad: La piel cubierta de una epidermis espesa que tiene en su superficie una capa córnea cargada de grasas no presenta una permeabilidad igual para las distintas sustancias siendo diferentes para el agua, lipoides, soluciones acuosas, oleosas, gases y sustancias volátiles.

El paso del agua del interior al exterior recibe el nombre de perspiración o exhalación cutánea, se produce permanentemente en toda la superficie de la piel, bajo la forma de pérdida de agua por evaporación.

La piel absorbe también las sustancias volátiles en particular las que son solubles en agua y en aceite, trementina, éter, cloroformo etc., las emulsiones de grasa dispersas en agua parecen favorecer la absorción por la piel, estas emulsiones son obtenidas por lo que llaman agentes humectantes, derivados de sulfatos de esteres grasos, de alcoholes, grasas, sulfonatos, aromáticos y otros componentes, los cuáles sirven para preparar bases en forma de lociones, cremas y pomadas. Su acción depende de la reducción de la tensión superficial lo que da a estas bases gran poder de penetración.

Pigmentos cutáneos. (30)

Fototipo: Es la denominación que reciben cada uno de los diferentes colores constitutivos del cutis, en ellos entran en juego las características hereditarias, como la cantidad y calidad de los pigmentos presentes en la piel.

El color normal de la piel está dado por la combinación de cuatro biocromos: Amarillo, rojo, pardo y azul, los cuáles son brindados a la piel por pigmentos cutáneos.

- El amarillo, brindado por lo carotenoides y por el estrato córneo.
- El pardo, dado por la melanina.
- El rojo, cedido por la hemoglobina oxigenada presente en las arteriolas y los capilares arteriulares dérmicos.
- El azul, proveniente de la hemoglobina reducida de las venulas y capilares venosos dérmicos.

A la melanina le corresponde la responsabilidad de otorgarle la coloración principal a la piel y así mismo poner de manifiesto las diferencias de coloración cutánea entre los individuos.

El color de la piel humana está relacionado con el número, tamaño, tipo y distribución de las partículas presentes en las células como el pigmento citoplasmático denominado melanosomas, conteniendo este biocromo llamado melanina, estos organelos especializados son el producto de las células denominadas melanocitos. Se encuentran en la lámina basal (unión

de la primera y segunda capa de la piel), los melanocitos transfieren sus productos (melanosomas) hacia los queratinositos los que se encargan de distribuir el pigmento por toda la epidermis gracias a su reproducción.

Coloración melánica:

Se puede diferenciar entre el color constituido de la piel y el color cutáneo facultativo (inducido o tostado).

l) Color constitutivo: es la cantidad de pigmento generada según las instrucciones del genoma celular, sin la intervención de los rayos ultravioleta, es la coloración propia de las regiones no fotoexpuestas.

m) Color facultativo: conocido igualmente como color inducido o tostado, dentro de este término se incluyen tostado inmediato de corta duración y reacciones de bronceado tardío, ambos producidos por la exposición directa de la piel o la radiación ultravioleta.

El cambio de color facultativo es reversible, teniendo en cuenta que la piel al dejar de recibir radiación ultravioleta, vuelve progresivamente al color constitutivo.

Existen cambios facultativos inducidos por modificaciones endocrinas tal como se verifica en el embarazo. La enfermedad de Addison, o por la ingesta de algunos medicamentos conteniendo hormonas (Por Ej. anticonceptivos) los cambios facultativos del color son el resultado de una combinación intercurrente de factores tales como:

Luz

Hormonas

El potencial genético de la unidad melánica epidérmica

Entonces melanina es un término utilizado para describir un biopolímero complejo que es el principal responsable de la coloración de la piel, este polímero está formado por la acción de una enzima denominada tirosinasa. Las melanina desarrolla un rol importante en la caracterización de la especie, no obstante su principal papel es la de protección contra el daño inducido por la radiación ultravioleta no ionizante, es considerada la principal defensa de la piel contra los efectos agudos (quemadura solar) y crónicos (envejecimiento de la piel, queratosis y cáncer cutáneo).

Melanogénesis. ⁽¹⁹⁾

El pigmento melánico se forma en el interior del protoplasma de los melanocitos, por oxidación del pro pigmento aportado por la sangre, en la sangre circula una sustancia vecina de la adrenalina y de la tirosina muy parecida a la dioxifenil alanina que es el pro pigmento incoloro, que al ponerse en contacto con el protoplasma de la célula dendrítica es oxidado por un fermento oxidante contenido en este protoplasma de la célula dendrítica dando lugar a la formación de la melanina la cual se precipita son las únicas formadoras de pigmento.

La enzima tirosinasa que cataliza la oxidación de la tirosina a melanina se encuentra en el pigmento normal de las células dendríticas pero en una forma inactiva y es necesaria la exposición a ciertas radiaciones ionizantes tales como los rayos solares para que la enzima tirosinasa pueda combinarse con la tirosina para formar un polímero insoluble que es la melanina; en la formación de melanina existen 3 etapas:

La oxidación de la tirosina formando un pigmento rojo

La decoloración de dicho pigmento

La oxidación del pigmento incoloro transformándose en melanina.

Factores Reguladores de la Melanogénesis.

Son principalmente tres:

- a) Nutritivo.
- b) Endócrino.
- c) Nervioso.

a) Factores Nutritivos.

- Metales: Se ha determinado que la presencia de cobre es de gran importancia en la melanogénesis. Sin embargo, se ha demostrado que la despigmentación consecutiva a carencia de cobre, puede corregirse con ácido pantoténico, probablemente necesario para que el cobre se una a la tirosinasa. Es necesario también la presencia de zinc, que siempre se

encuentra asociado a la melanina, algunos metales como el hierro, plata, oro, bismuto y arsénico que favorecen la pigmentación deben esta propiedad a unirse con los grupos SH libres que inhiben la tirosinasa.

- Aminoácidos: La carencia de ellos trae como consecuencia la despigmentación.

- Vitaminas: El ácido pantoténico tiene un papel muy importante en la melanogénesis, el ácido fólico favorece el depósito hepático de este, el ácido nicotínico disminuye la fotosensibilización; su carencia es responsable de las hiperpigmentaciones. La carencia de vitamina "A" por disminución de los grupos SH provoca la hiperqueratosis e hiperpigmentación.

b) Factores Endócrinos:

El más importante es la hipófisis, cuyo lóbulo medio segrega la hormona melanófara o intermedina, cuya acción se puede ejercer directamente a través de otras glándulas la hormona melanófara actúa dispersando y multiplicando los gránulos de melanina en las células.

c) Factores Nerviosos.

Su influencia es palpable en los animales inferiores en el hombre también se ha determinado este mecanismo.

Funciones Biológicas de la Piel:

Prácticamente todas las funciones de la superficie cutánea, expresión de un mecanismo homeostático, contribuye a la defensa del organismo algunas funciones son:

- Regulación de la temperatura dentro de ciertos límites independientes de las fluctuaciones atmosféricas
- Regulación del pH superficial.
- Regulación del crecimiento de la flora bacteriana y micótica superficial (capacidad autoesterilizadora).
- Regulación del pasaje del agua a través de la piel.
- Producción de emulsiones agua en aceite y aceite en agua.
- Mantenimiento de una apropiada resistencia, plasticidad y suavidad de la superficie.
- Protección del medio interno, por su impenetrabilidad.

El pH Cutáneo

La superficie de la piel normal tiene un pH francamente ácido, pH 5.5 término medio. Todas las capas epicutáneas participan para determinarlo. En primer lugar la capa aérea, por el anhídrido carbónico que difunde desde las células con actividad metabólica hasta la superficie. Luego, la capa emulsionada, mediante los ácidos grasos libres de su fase lípida, pero sobre todo por el sudor ecrino que forma su fase acuosa. El potencial

hidrogeniónico del sudor ecrino (el factor más importante de la acidez cutánea), depende del contenido en ácido láctico y secundariamente de los aminoácidos dicarboxílicos.

A medida que pasa de la superficie cutánea a la profundidad, el pH aumenta hasta la alcalinidad del medio interno. La capa basal posee el pH más ácido de todas las células vivientes (pH 6.82), mientras que en la dermis papilar el medio es todavía menos alcalino que la sangre (pH 7.10 a 7.40 respectivamente).

Barrera Dieléctrica.

Más profundamente, entre la capa córnea y la capa malpighiana, donde se encuentran los estratos de pasaje (capas lúcida y granulosa) existe otra doble carga eléctrica, positiva hacia la superficie ácida y negativa hacia la profundidad alcalina. Constituye una membrana dieléctrica, donde se implanta la verdadera barrera contra la penetración del agua y de electrólitos.

Reacción Galvánica. ⁽²⁴⁾

Otro factor que debe mencionarse es la alta resistencia eléctrica de la piel, determinada por su capa córnea; interesa porque está vinculada con la permeabilidad cutánea que aumenta si se disminuye dicha resistencia eléctrica mediante un estímulo mecánico sencillo como el masaje. Este

hecho se aprovecha habitualmente para favorecer la penetración de una sustancia activa.

El grado de penetración de una sustancia activa depende por un lado de la función de la impermeabilidad cutánea (dada por los estratos epicutáneos y en especial por la capa córnea), y por otro, de sus características propias y del uso de vehículos, maniobras o procedimientos destinados a aumentar dicha penetración.

3.5 DISCROMIAS ⁽¹⁹⁾

La piel es considerada como un órgano, al igual que el hígado ó los riñones tanto en su parte interna como externa la piel constituye un reflejo del estado real del organismo y de sus funciones.

Los cuidados estéticos deben considerarse como elementos auxiliares. A menudo de gran valor en el plano psíquico; muchas enfermedades como trastornos digestivos, nerviosos, hormonales y respiratorios, incluso el uso de algunos medicamentos producen reacciones que afectan la estética de la piel por ello conviene ante todo ocuparse de las causas que inciden en la tez del rostro. Entre estas causas se manifiestan la hiperpigmentación (manchas en la piel), que es ocasionada por el depósito de la melanina.

La melanina es el pigmento al que se debe la atractiva gama de colores de nuestra piel, desde el rosa más pálido hasta el café mas oscuro. Está encerrado

en granulitos pequeñísimos distribuidos por las células de la piel, donde sirve para absorber y dispersar la peligrosa radiación ultravioleta. Los diversos colores de la piel a la variedad en tamaño y número de los gránulos de melanina mezclado con el rosa claro de la sangre que pasa por los capilares. La melanina es producida a partir de la Tirosina por la Tirosinasa, una enzima que contiene cobre y que transforma a la Tirosina en un intermediario reactivo que luego se une espontáneamente y al azar formando grandes agregados de melanina.

Las discromías cutáneas se manifiestan como hiperpigmentación o hipopigmentación hasta acromía. En la piel de un mismo enfermo pueden encontrarse máculas hiperpigmentadas o acrómicas, siendo característica esa coincidencia en varias afecciones (arsenicismo, porfirias).

Discromias por aumento del número de melanocitos. ⁽¹⁹⁾

El aumento del número de melanocitos sin anaplasia en la epidermis dará origen al lentigo y al melanoacantoma.

El lentigo son máculas castaño oscuras, hasta negras, de pocos milímetros de diámetro hasta 1 centímetro.

El melanoacantoma se asemeja clínicamente a una queratosis seborreica de color castaño y superficie verrugosa.

El aumento del número de melanocitos sin anaplasia en la dermis se observa en el nevo azul, en la mancha mogólica.

El nevo azul puede ser una pápula o nódulo de 13 a 15 mm de diámetro, delimitado, de color azul, o bien puede ser una mácula azul de 1 a 3 cm de diámetro.

La mancha mogólica es una melanosis congénita propia de la raza amarilla que se caracteriza por manchas azuladas o negruzcas, ovals o redondas de 0.5 a 6 cm localizadas en la zona sacra. Desaparece al poco tiempo de nacer.

Discromias por degeneración neoplásica de los melanocitos.

Son el lentigo maligno de Hutchinson y el melanoma. El lentigo maligno es una mácula pigmentaria, irregular, de color cambiante y variable desde castaño claro hasta negro (etapa maculosa), evoluciona hacia pequeños tumores (etapa tumoral).

Discromias por oxidación de la melanina decolorada.

Los rayos solares o ultravioletas pueden producir hiperpigmentación por:

a) Oscurecimiento; b) Melanización primaria.

El oscurecimiento inmediato se produce pocos minutos después de la exposición, sin periodo de latencia, mediante una reacción fotoquímica, oxígeno dependiente, al oxidarse la melanina decolorada ya existente en la epidermis. Las pecas o efélides son manchas circulares, de color amarillento, de 3 a 7 mm, en los cuales hay una mayor densidad de melanina. En verano se pigmentan

por este mecanismo fotooxidativo debido a las radiaciones ultravioleta de 3000 a 4600 A°.

Discromias por activación de la reacción tirosina – tirosinasa.

La melanización primaria consta de una respuesta eritematosa y de la formación y migración de melanina. La respuesta eritematosa se observa en minutos o en horas, mientras que la formación comienza a producirse alrededor de dos días después de la exposición, llega al máximo a los diecinueve y cesa al mes. La migración de la melanina formada hacia la epidermis se inicia varios días después. Puede ser producida por radiaciones ultravioletas de 3200 a 4000 A° y luz visible de 4000 y 6500 A°. Los rayos X, el radium y otras fuentes de energía electromagnética y los rayos infrarrojos ejercen semejante acción.

Ciertas sustancias son fotosensibilizantes si son aplicadas sobre la piel y penetran en la capa córnea (tinturas; sulfamidas) eosina; fluoresceína; aceites de naranja, bergamota o limón que intervienen en perfumes y provocan la dermatitis por perfumes). Otros lo son por vía interna (barbitúricos, cloropromazinas, sulfamidas, antibióticos). Los rayos ultravioletas y las sustancias fotosensibilizantes pueden actuar, activando la reacción tirosina – tirosinasa.

Discromías por interferencia en la reacción tirosina – tirosinasa.

La hidroquinona y sus derivados detienen la reacción tirosina – tirosinasa en un compuesto rojo.

Los grupos sulfhidrilos libres, actuarían inhibiendo la acción de la tirosinasa sobre la tirosina. La disminución de los mismos provocaría hiperpigmentación. Los procesos inflamatorios que conducen a la destrucción de los sulfhidrilos libres pueden ser de orden físicos: mecánico, traumático (por rascado, como la melanodermia difusa de la enfermedad de los vagabundos), calor; químico: medicamentos fotosensibilizantes, agentes alérgicos o infecciosos (máculas hiperocrómicas seculares de las pápulas sifilíticas del periodo secundario, llamadas sifilides nígricantes); por deficiencia nutritivas. La administración y depósito en la piel de metales pesados (arsénico, bismuto, oro, plata y mercurio) conduce a la inhibición de los grupos sulfhidrilos libres con la pigmentación consiguiente.

Discromias por alteración genética en la producción de melanina:

La hiperpigmentación de la raza negra se debe a una mayor producción de melanina.

El nevo acrómico se debe a la ausencia de pigmento melánico.

El albinismo parcial es un defecto genético de carácter dominante y el albinismo total recesivo (la piel es muy blanca, el cabello y el pelo rubio o blanco y el iris rosa o azulado).

El albinismo parcial se diferencia del vitíligo por la presencia de islotes de piel, normalmente pigmentados en zonas hipomelánicas.

En la fenilcetonuria existe una incapacidad genética para convertir la fenilalanina en tirosina. Se caracteriza por acromía y despigmentación pilosa con manifestaciones de retardo mental.

Los nevos pigmentados, denominados mancha hepática o café con leche, pueden ser únicos o múltiples. Cuando se encuentran en un número superior a tres y sobre todo si se asocian a tumores cutáneos y neurogénicos.

Discromias por la afinidad de ciertas sustancias con la melanina.

La administración de antipalúdicos de síntesis puede provocar una pigmentación verde azulada o azulada de cara, cuello, parte anterior del paladar duro, base de la nariz, región pretibial y lecho subungueal. Excepcionalmente causan una melanosis generalizada. Se debería a una afinidad de la cloroquina o quinacrina por la melanina a través de una transferencia de cargas.

La clorpromazina puede dar pigmentación en áreas descubiertas. Las hidantoínas en un 5 a 10% de los casos originan una melanosis de la cara y cuello (tipo melasma).

También los citostáticos como el myleran y busulfan la producen. En la erupción fija medicamentosa, que aparece en el mismo sitio cada vez que actúa la droga alergénica (fenolftaleína, antipirina, barbitúricos, etc.) se observa un aumento en la concentración de melanina.

Discromias por disminución del número de melanocitos.

Se observa después de traumatismos, quemaduras y como secuela de algunas dermatosis. Son las llamadas leucodermis. Pueden ser manchas acrómicas o hipocrómicas.

El vitíligo consiste en manchas blancas, donde el pigmento se ha desplazado hacia la periferia, formándose un contorno neto bien pigmentado. Se localizan en cualquier parte del cuerpo con cierta preferencia por la cara, cuellos, dorso de las manos y regiones genitales. La coloración de las manchas varía del blanco leche al blanco mate de la porcelana o al blanco amarillo del marfil. Las manchas son ovaladas, irregulares y extensas. Su aparición es lenta, su evolución insidiosa, variables y de persistencia indefinida. Respeta palmas, plantas y mucosas. A veces las manchas acrómicas presentan islotes puntiformes de piel normal (vitíligo moteado) y otras veces la acromía puede rodear un nevo pigmentado (vitíligo perinéxico).

Para el tratamiento de las hiperpigmentaciones básicamente podría intervenir en la formación de pigmento: de las siguientes formas:

Destrucción de los melanocitos.

Bloqueo de la producción de la melanina.

Inhibición de la producción de melanina.

Decoloración de la melanina formada.

3.6 GENERALIDADES DE TÓNICOS. (7) (15) (18) (21)

Los tónicos son preparaciones líquidas que se aplican en la piel, están ideadas por lo general para mejorar la apariencia u otras acciones que dependen de la composición de la loción. Son soluciones claras y transparentes por lo que puede contener cantidades variables de etanol.

Los tónicos han sido clasificados desde diferentes puntos de vista: lociones, tónicos, astringentes, emolientes, blanqueadoras y medicinales.

Los tónicos astringentes tienen el objetivo de corregir las pieles grasientas o para disimular las arrugas, pero como éstas proceden de la pérdida de elasticidad de la piel, producida por la degeneración de sus fibras. Ningún astringente puede curar esta condición. Por otra parte se emplean para corregir la dilatación de los poros y se presume que en tales casos el efecto que produce se debe en parte a la evaporación de la fase acuosa que tiene lugar al aplicarla, y que ocasiona la contracción de los vasos capilares (por el descenso de temperatura que acompaña a la evaporación) y también al "ión" astringente de la solución que se combina y precipita con las proteínas de la piel, con la consiguiente obstrucción de el poro.

No hay ninguna diferencia real entre el tónico y un astringente excepto que el primero puede ser de acción más suave, se emplean por lo general los mismos constituyentes, aunque las proporciones puede ser menores.

Los objetivos de los tónicos son proporcionar frescor mediante el frío causado por la evaporación, revitalizar la piel gracias al aumento que experimenta la irrigación sanguínea, eliminar los restos de leche limpiadora, contraer los poros. Además de agua, la mayoría de los tónicos contienen alcoholes desinfectantes. Su proporción no debe rebasar el 15 por ciento, como aditivos, debe considerarse el alcanfor (estimulante de la irrigación sanguínea) y mentol (refrescante) así como los extractos vegetales astringentes.

Puede añadirse sustancias hidrostáticas como la glicerina o el propilenglicol.

También existen lociones faciales exentas de alcohol.

Las soluciones no engrasan ni se adhieren bien, por lo que son de escasa persistencia y de ahí que el sudor y el agua las laven con rapidez.

La proporción de alcohol debe ser baja desde el punto de vista dermatológico, sobre todo en las lociones faciales, para no deshidratar ni desengrasar demasiado la piel. Por otro lado la cantidad relativa de alcohol varía mucho según el tipo de piel, por ejemplo para la piel seca no rebasa el 20%, para la normal oscila entre el 25 y el 40% y para la grasa llega incluso al 50%, pero su proporción debe ser por lo menos del 25% para fines de limpieza. Si desciende por debajo del 18% la propiedad conservante del alcohol no basta en general, de tal modo que a veces hay que añadir un agente conservante a estos productos, las personas de piel seca son particularmente sensibles a la proporción alta de alcohol.

3.7 GENERALIDADES SOBRE CREMAS. (7) (9) (18) (24)

Las cremas son cosméticos emulsionados de consistencia semisólida destinados al cuidado y embellecimiento de la piel.

Desde el punto de vista fisicoquímico las cremas son consideradas sistemas monofásicos y polifásicos.

Sistemas monofásicos: son las que tienen apariencia de crema, tienen solo grasas y aceites que cuando solidifican, dan la apariencia de crema.

Sistema polifásico: Son formas farmacéuticas emulsionadas; aceite – agua – emulsionantes. Además pueden tener polvos insolubles o pueden formar una emulsión suspensión.

Los objetivos de la crema son: limpiar, proteger, humectar, sirve como emoliente a la piel, también se puede usar como excipiente para incorporar un principio activo, como en el caso de las cremas nutritivas, donde se puede adicionar alguna vitamina, o las cremas blanqueadoras en la que se incorpora hidroquinona.

Composición Química General.

Agentes de cuerpo: el objetivo es dar consistencia semisólida al preparado entre ellos: cera de abejas, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera carnauba, cutina MD, lannette O.

Sustancias emolientes: incluye sustancias oleosolubles (aceite mineral, palmitato de isopropilo, cetiol y miritol); y sustancias solubles (Glicerina propilenglicol, sorbitol); También existen patentados: colágeno (Hidrolizado de proteínas).

Hidratantes: entre ellos se encuentran la mayoría de los que retienen agua, propilenglicol, glicerina, sorbitol.

Emulsionantes:

Estos se clasifican en:

- Emulsionantes con actividad aniónica.
- Emulsionantes con actividad catiónica.
- Emulsionantes anfóteros.
- Emulsionantes no iónicos.

Los más utilizados en cosméticos son los no iónicos, ya que dan mayor estabilidad al preparado.

Además, hay emulsionantes patentados: Emulgin B1, y Emulgin B2.

Antioxidantes: cuando se tienen grasas de origen vegetal o animal puede enranciarse por poseer dobles enlaces por ello se debe usar antioxidantes tales como: Tocoferoles (BHA), Butil hidroxianisol, bisulfito de sodio, butil hidroxitolueno (BHT).

Conservadores: Ya que son compuestos que poseen agua se deben proteger de la presencia de bacterias, hongos.

Se tienen: Metil parabeno, propil parabeno.

Perfume: Es un correctivo de olor y la concentración que se utiliza depende de el preparado. Tiene las siguientes finalidades:

Razones psicológicas: Un perfume especial permite destacar un distintivo personal.

Encubrimiento de olores corporales propios.

Para enmascarar el olor fundamental.

Las cremas forman la clase más importante de preparados cosméticos usados sobre la piel.

Clasificación de las cremas.

Cremas de limpieza.

Cremas emolientes.

Cremas de acabado.

Las cremas de limpieza son de tres tipos: cremas frías, cremas que se licúan rápidamente y limpiadores líquidos.

La crema de limpieza satisfactoria es una emulsión de agua en aceite que se funde a la temperatura del cuerpo y se extiende fácilmente sobre la piel, los ingredientes oleosos deben ser bastantes ligeros para penetrar un poco y limpiar la piel de impurezas, además, debe poseer la viscosidad suficiente para retener en suspensión toda partícula de suciedad.

El producto no debe ser pegajoso después de quitarlo, la piel debe sentirse suave, lisa, y limpia, pero no grasienta.

Las cremas emolientes: se destinan con el fin especial de suavizar la piel. Estos preparados la protegen eficazmente contra el envejecimiento prematuro, ya que conservan blanda la parte externa de la capa cornea y evitan la descamación causa del envejecimiento de la piel y por lo tanto retardan el principio de las arrugas, aunque no impiden, en definitivo el arrugamiento de la piel.

Las cremas de acabado: son las que se usan después que se ha limpiado la piel.

CAPÍTULO IV
METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

La metodología se desarrolló en 4 etapas:

Investigación bibliográfica.

Metodología de campo.

Metodología de laboratorio.

Etapla clínica.

4.1 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Recopilación de toda la información obtenida de libros, revistas, artículos encontrados en Internet, trabajos de graduación relacionados con el tema: disponibles en la Biblioteca “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia, de la Biblioteca Central, Universidad de El Salvador, Biblioteca de la Universidad Salvadoreña “Alberto Masferrer”, Universidad Nueva San Salvador. Centro de Documentación de la Asociación de Promotores Comunales Salvadoreños, APROCSAL, la Biblioteca del Jardín Botánico Plan de la Laguna, Biblioteca de la Facultad de Ciencias Agronómicas y la Biblioteca de Facultad de Medicina de La Universidad de El Salvador.

4.2 METODOLOGÍA DE CAMPO

Tipo de estudio:

El tipo de estudio es experimental, hipotético deductivo y es de tipo prospectivo.

Hipótesis:

Si los extractos de las flores de ***Mirabilis jalapa*** unido con Hidroquinona eliminan las manchas de la piel.

El universo:

Las plantas medicinales y la población salvadoreña con manchas en la piel.

La muestra:

La especie ***Mirabilis jalapa*** comúnmente conocida en El Salvador como Maravilla.

La muestra fue de 25 pacientes voluntarios seleccionados en el Hospital Nacional Monseñor Oscar Arnulfo Romero de Ciudad Barrios San Miguel.

Identificación y clasificación de la especie vegetal.

Se realizó en el Jardín Botánico Plan de la Laguna; para lo cual se presentó una muestra de la especie vegetal recolectada que incluyó: raíz, tallo, hojas, flores y semillas de la planta la cual fue clasificada como ***Mirabilis Jalapa***.

Cultivo y recolección de la especie vegetal

En vista de que la planta se encontró en forma silvestre, y escasa y ante la necesidad de tener una cantidad adecuada de flores de ***Mirabilis jalapa*** para las formulaciones, esta se cultivó y recolectó en los siguientes lugares: Ciudad Barrios, Departamento de San Miguel, San José las Flores en el Municipio de Tonacatepeque.

4.3 METODOLOGÍA DE LABORATORIO

Extracción de la especie vegetal:

Se pesó en balanza granataria 30 gramos de muestra de flores de ***Mirabilis jalapa*** frescas posteriormente se colocaron en un balón fondo plano y se le adicionó alcohol etílico al 70% hasta cubrir las flores un volumen de 500 ml. Se armó el aparato de reflujo; y se ajustó la temperatura a 70°C reflujo durante la muestra vegetal durante 2 horas consecutivas.

Pasado este período se procedió a filtrar la solución del extracto en papel Whatman número 40 y luego se concentró en el rotavapor a un volumen de 40 mL; posteriormente se realizaron al extracto las siguientes pruebas organolépticas y fisicoquímicas: color, olor, sabor, pH y solubilidades; en agua, etanol, glicerina, mezcla hidroalcohólica y propilenglicol.

Análisis fitoquímico preliminar

Para comprobar la presencia de los componentes fitoquímicos de la especie ***Mirabilis jalapa***. Se efectuaron las siguientes pruebas de identificación.

Pruebas para identificación de taninos.

Prueba de tricloruro de hierro:

A 2 mL de extracto agregar 3 gotas de tricloruro de hierro el resultado será positivo si hay formación de un color verde azul o negro grisáceo.

Prueba de subacetato de plomo:

A 2 mL de extracto agregar 1 mL de solución subacetato de plomo como resultado positivo será la formación de un precipitado blanco.

Prueba de dicromato de potasio:

A 2 mL de extracto agregar 1 mL de solución de dicromato de potasio.

Resultado precipitado color café marrón.

Prueba de solución de gelatina:

A 2 mL de extracto agregar 2 mL de solución de gelatina obteniendo como resultado positivo una precipitación de color blanco.

Prueba de solución de cafeína:

A 2 mL de extracto agregar 2 mL de solución de cafeína formándose un precipitado blanco.

Prueba de clorhidrato de quinina:

A 2 mL de extracto agregar 2 mL de solución de Clorhidrato de quinina formándose un precipitado blanco.

Pruebas para identificación glicósidos flavonoides.

Prueba de shinoda o de cianidina:

Tomar 5 mL del extracto añadir un pedazo de magnesio metálico y 1 mL de Ácido Clorhídrico concentrado. Observar el desarrollo del color rojo.

Prueba de amoníaco:

Exponer a vapores de Amoníaco los pétalos de ***Mirabilis jalapa*** los pétalos que contienen flavonas o flavonoles varían de blanco a amarillo.

Las chalconas y las auronas viran de amarillo a rojo, las que contienen antocianinas viran a rojo intenso.

Prueba de hidróxido de sodio:

En un tubo de ensayo colocar 5 mL de extracto y añadir 0.5 mL de solución de NaOH los extractos acuosos de pigmento también muestran flavonas y flavonoles (amarillo).

- Flavonas e Isoflavononas (diferentes tonos de rojo).
- Chalconas (púrpura rojiza).
- Flavononoles (café anaranjado).
- Antocianinas (azul).

Pruebas para identificar glicósidos saponínicos.

Prueba de Libermann - Burchard:

Tomar 5 mL de extracto y agregar 2.5 mL de H₂SO₄ diluido hervir durante 10 minutos. Enfriar y colocar en embudo de separación. Adicionar 10 mL de Cloroformo y agitar. Separar el extracto Clorofórmico y concentrar hasta 2 mL añadir 1 mL de Anhídrido Acético y 3 gotas de H₂SO₄ concentrado. Observar el color del anillo formado.

Esta prueba debe realizarse en baño de hielo.

Prueba de Salkowski:

Tomar 2.5 mL de extracto y agregar 4 gotas de Ácido Sulfúrico concentrado gota a gota por las paredes de el tubo y notar cambio de color inmediato.

Esta prueba debe realizarse en baño de hielo.

Método de la espuma:

Pesar 1 gramo de flores de *Mirabilis jalapa* colocarlo en un tubo de ensayo, añadir 5 mL de agua destilada. Agitar por 30 segundos, dejar reposar. Si es una espuma de 3 cm arriba de la superficie del líquido y persiste por más de 15 minutos. Se presume la presencia de Saponinas.

Pruebas de identificación de glicósidos cardiotónicos.

Agregar al extracto 75 mL de acetato de plomo al 10 % y agitar.

Dejar en reposo durante 15 minutos y luego filtrar.

Colocar el filtrado en una ampolla de separación y hacer 2 extracciones con 20 mL de acetato de etilo a cada uno.

Reunir ambas porciones de acetato de etilo y concentrarlas hasta unos 10mL., utilizar el extracto para realizar las siguientes reacciones:

Prueba de Keller – Killiani:

Colocar 1 mL de la capa de acetato de etilo con extracto de ***Mirabilis jalapa*** en un tubo de ensayo y evaporar a sequedad en baño de María, disolver el residuo en 2 mL de Reactivo de Keller. (Ácido Acético Glacial conteniendo trazas de Tricloruro de Hierro) añadir cuidadosamente gotas de reactivo de Killiani (Ácido Sulfúrico concentrado con trozos de Sulfato Ferroso).

La presencia de un color rojo indica un resultado positivo.

Prueba de Legal:

A 2 mL de la capa de acetato de etilo, llevar a sequedad, agregar 2 ó 3 gotas de piridina, 1 ó 2 gotas de nitroprusiato de sodio en solución al 0.5%,

1-3 gotas de hidróxido de sodio 2N. En caso positivo aparece una coloración rojo intenso.

Prueba de Kedde:

Colocar 2 mL. de capa de acetato de etilo en un tubo de ensayo y evaporar en baño de María. Disolver el residuo en 2 mL de alcohol etílico y agregar 1 mL de una solución alcohólica de NaOH 1N y 2 gotas de una solución de ácido 3,5 dinitrobenzoico en etanol al 2% observar la coloración púrpura.

Prueba de Liebermann – Burchard:

A 2 mL de la capa de acetato de etilo, agregar 1 mL de cloroformo y agitar suavemente. Añadir 1 mL de anhídrido acético y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado y observar el color del anillo desarrollado al minuto; resultado positivo formación de un anillo, rojo que pasa a violeta y azul.

Observación: esta prueba es exotérmica (libera calor) por lo que debe realizarse en baño de hielo.

Pruebas para identificación de glicósidos antraquinónicos.

Prueba de Borntrager:

Evaporar a sequedad 15 mL de concentrado en baño María. El residuo se disuelve en 30 mL de agua destilada y se filtra.

El filtrado se agita con 10 mL de benceno en una ampolla de separación y se deja que la mezcla se separe, luego agregar a la capa bencénica 5 mL de amoníaco y observar el color rosado formado.

Pruebas de identificación de alcaloides.

Reacciones de precipitación.

Evaporar a sequedad parte de los extractos disolviéndolo en 10 mL de HCL 1N hasta obtener un pH entre 1 y 2, colocar 1 mL de esta solución en cada tubo de ensayo y agregarle:

Reactivo de Dragendorff → Precipitado color naranja.

Reactivo de Mayer → Precipitado blanco o amarillo claro.

Reactivo de Wagner → Precipitado marrón.

Pruebas de identificación para sesquiterpénlactonas.

Al extracto obtenido agregar 250 mL de acetato de plomo (trihidratado) al 5 %.

Dejar reposar por 12 a 15 horas y filtrar. Al filtrado hidroalcoholico hacerle 3 extracciones con 150 mL de cloroformo eliminando el exceso de subacetato de plomo con repetidos lavados al extracto clorofórmico con agua, en un embudo de separación; eliminar el cloroformo, llevar a sequedad obteniéndose un producto resinoso que contendrá a las sesquiterpénlactonas.

Prueba de Baljet:

Añadir 1 ó 3 gotas de reactivo formado por mezclas de volúmenes iguales de solución A (la solución A es ácido pícrico en solución etanólica) y solución B (hidróxido de sodio en solución acuosa); a 2 mL de solución conteniendo extracto de *Mirabilis jalapa*.

Se forma una coloración anaranjado o rojo oscura.

Prueba de Legal:

Colocar 1 ó 2 mL de capa clorofórmica; llevar a sequedad, agregar 2 ó 3 gotas de piridina, de 2 a 5 gotas de nitroprusiato de sodio 0.5% (recientemente preparada); 2 a 5 gotas de hidróxido de sodio 2N. Como prueba positiva se observa una coloración rojo intenso.

4.4 PRE-FORMULACIONES

Se realizaron varios ensayos para determinar cual es la materia prima para los excipientes más adecuados para la formulación de las cremas y la materia prima para el vehículo del tónico según los detalles siguientes:

4.4.1 Pre-formulación del vehículo del tónico.

<u>Materia prima.</u>	<u>Función.</u>	<u>Concentración</u>
Mentol.	Rubefaciente.	0.15 %
Alcanfor.	Rubefaciente.	0.15 %
Propilenglicol.	Codisolvente y humectante.	10 %
Alcohol etílico 50 %.	Preservante disolvente.	30 %
Fragancia (jazmín).	Correctivo de olor.	0.1 %
Agua destilada c.s.p.	Vehículo.	100 mL.

Técnica:

- Limpiar y desinfectar con Texapón N/70 al 2% y Cloruro de benzalconio al 2% el área de pesada y fabricación.
- Lavar con detergente y suficiente agua la cristalería a utilizar.
- Requisición de materia prima.

- Pesar sólidos.
- Medir líquidos.
- Calibrar un tanque de 250 mL. a 100 mL.
- Adicionar el agua disponible (59.6 mL) en un tanque de 100 mL (tanque "A").
- En otro tanque de 100 mL realizar una mezcla eutéctica de mentol y alcanfor, posteriormente adicionar propilenglicol y alcohol etílico al 50% con agitación mecánica hasta completa homogeneización (tanque "B").
- Realizar ensayos para unión de fases.
- Unir las fases: agregar el contenido del tanque "A" sobre tanque "B" a chorro continuo y agitación mecánica constante.
- Incorporar 0.1 mL de fragancia hidrosoluble (Jazmín) y agitar mecánicamente.
- Filtrar el contenido utilizando papel whatman número 40, recibiendo en un tanque calibrado a 100 mL Aforar con agua destilada hasta la marca si es necesario.
- Realizar controles en proceso: pH, apariencia, olor, color.
- Envasar.
- Etiquetar.
- Control de producto terminado.

4.4.2 Pre-formulación del excipiente de las cremas.

En el estudio bibliográfico que se realizó, se escogió diferentes materias primas, ya que la literatura describe que poseen características apropiadas, en la elaboración de bases para cremas, se realizaron varios ensayos y se seleccionó el excipiente más adecuado.

<u>Materias primas</u>	<u>Ensayo 1</u>	<u>Ensayo 2</u>	<u>Ensayo 3</u>
Cutina MD	6 %	-	-
Alcohol cetílico	12 %	-	-
Lannete O	-	25 %	-
Emulgade CBN	-	-	20 %
Emulgin B1	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Emulgin B2	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Propilenglicol	12 %	12 %	12 %
Metilparabeno	0.18 %	0.18 %	0.18 %
Propilparabeno	0.02 %	0.02 %	0.02 %
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Agua destilada	66.3 mL.	59.3 mL.	64.3 mL.

4.4.3 Selección del excipiente más adecuado.

<u>Componentes</u>	<u>Concentración</u>	<u>Función</u>
Emulgade CBN	20 %	Base patentada para crema.
Propilenglicol	12 %	Humectante.
Emulgin B ₁	1.5 %	Emulsionante.
Emulgin B ₂	1.5 %	Emulsionante.
Metilparabeno	0.18 %	Conservador.
Propilparabeno	0.02 %	Conservador.
Fragancia (jazmín)	0.5 %	Correctivo de olor.
Agua destilada	64.3 mL.	Fase acuosa.

Técnica:

- Limpiar y desinfectar con texapón N/70 al 2% y cloruro de benzalconio al 2 % el área de pesada y fabricación.
- Lavar con suficiente agua y jabón la cristalería a utilizar.
- Requisición de materia prima, material y equipo.
- Pesar tarro vacío en balanza granataria.
- Pesar solidos.
- Medir líquidos.
- Calibrar un tanque de 100 mL. a 64.3 mL. y adicionar la cantidad de agua disponible (tanque "A").

- Calentar el contenido del tanque "A" a temperatura de 95°C, adicionar metilparabeno. Agitar mecánicamente hasta completa disolución.
- Adicionar a una temperatura de 70°C Propilenglicol al tanque "A", agitar mecánicamente hasta solubilizar.
- Utilizando un tanque de 250 mL. fundir en baño de María las grasas, de mayor a menor punto de fusión: Propilparabeno, Emulgade CBN, Emulgin B₂, Emulgin B₁. Tomar temperatura de equilibrio; 50°C (tanque "B").
- Calentar el contenido del tanque "A" a una temperatura 5°C más arriba que el de la fase oleosa (tanque "B").
- Adicionar el contenido del tanque "A" (55°C) sobre el contenido del tanque "B" (50°C) por las paredes, con agitación eléctrica, a velocidad de 700 revoluciones por minuto hasta temperatura de 40°C.
- Incorporar 0.5g de fragancia hidrosoluble (Jazmín) y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por minuto hasta temperatura de 40°C.
- Realizar controles en proceso.
- Envasar en caliente a 35°C.
- Etiquetar.
- Efectuar control de producto terminado.

La crema fue envasada en recipientes de 50 gramos.

4.4.4 Preformulación de los productos finales.

Inicialmente se había propuesto formular el tónico y las cremas a concentraciones de 10 y 20 % de extracto, pero al realizar los primeros ensayos se observó que los productos no presentaron buenas características organolépticas; por lo cual se efectuaron ensayos a concentraciones más bajas iniciando con un 5 % hasta un 2 %.

4.4.4.1 Preformulación del tónico con extracto hidroalcohólico de flores de

Mirabilis jalapa.

<u>Materia prima.</u>	<u>Función.</u>	<u>Ensayo</u> 1	<u>Ensayo</u> 2	<u>Ensayo</u> 3	<u>Ensayo</u> 4
Extracto de flores de <i>Mirabilis jalapa.</i>	Principio activo.	5 %	4 %	3 %	2 %
Mentol.	Rubefaciente.	0.15 %	0.15 %	0.15 %	0.15 %
Alcanfor.	Rubefaciente.	0.15 %	0.15 %	0.15 %	0.15 %
Propilenglicol.	Codisolvente y Humectante.	10 %	10 %	10 %	10 %
Alcohol etílico 50%.	Preservante disolvente.	30 %	30 %	30 %	30 %
Fragancia (jazmín).	Correctivo de olor.	0.1 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %
Agua destilada c.s.p.	Vehículo.	100mL.	100mL.	100mL.	100mL.

Técnica: (se utilizó la misma para los 4 ensayos, ver pagina 84).

- Limpiar y desinfectar con Texapón N/70 al 2% y Cloruro de benzalconio al 2% el área de pesada y fabricación.
- Lavar con detergente y suficiente agua la cristalería a utilizar.
- Requisición de materia prima, material y equipo.
- Pesar en un tanque de 10 mL. el mentol y en otro tanque de 10 mL el alcanfor en balanza analítica.
- Medir líquidos: extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***, Propilenglicol, Alcohol etílico al 50%, fragancia hidrosoluble (jazmín) y agua destilada.
- Calibrar un tanque de 250 mL. a 100 mL.
- En un tanque de 100 mL adicionar el extracto de las flores de ***Mirabilis jalapa*** con el agua disponible (57.6 mL.) y agitar mecánicamente hasta completa homogeneización (tanque "A").
- En otro tanque de 100 mL. realizar una mezcla eutéctica de mentol y alcanfor, posteriormente adicionar propilenglicol y alcohol etílico al 50 % con agitación mecánica hasta completa homogeneización (tanque "B").
- Realizar ensayos para unión de fases.
- Unir las fases: agregar el contenido del tanque "A" sobre tanque "B" por las paredes y agitar mecánicamente.

- Incorporar 0.1 mL de fragancia hidrosoluble (Jazmín) y agitar mecánicamente por un minuto.
- Filtrar el contenido utilizando papel whatman número 40, recibiendo en el tanque calibrado a 100 mL. Aforar con agua destilada hasta la marca si es necesario.
- Realizar controles en proceso: pH, apariencia, olor, color.
- Envasar.
- Etiquetar.
- Control de producto terminado.

4.4.4.2 Pre-formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa*.

<u>Materia prima</u>	<u>Ensayo 1</u>	<u>Ensayo 2</u>	<u>Ensayo 3</u>	<u>Ensayo 4</u>
Extracto de flores de <i>Mirabilis jalapa</i>	5 %	4 %	3 %	2 %
Emulgade CBN	20 %	20 %	20 %	20 %
Emulgin B1	1.5 %	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Emulgin B2	1.5 %	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Propilenglicol	12 %	12 %	12 %	12 %
Metilparabeno	0.18 %	0.18 %	0.18 %	0.18 %
Propilparabeno	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Agua destilada	59.3 mL.	60.3 mL.	61.3 mL.	62.3 mL.

Técnica:

- Limpiar y desinfectar con texapón N/70 al 2% y cloruro de benzalconio al 2% el área de pesada y fabricación.
- Lavar con suficiente agua y jabón la cristalería a utilizar.
- Requisición de materia prima, material y equipo.
- Pesar tarro vacío en balanza granataria.
- Pesar sólidos.
- Medir líquidos.
- Calibrar un tanque de 100 mL. a 62.3 mL. y adicionar la cantidad de agua disponible (tanque "A").
- Calentar el contenido del tanque "A" a temperatura de 95°C, adicionar metilparabeno. Agitar mecánicamente hasta completa disolución.
- Enfriar hasta temperatura de 70°C, agregar el concentrado de flores de *Mirabilis jalapa* y Propilenglicol. Agitar mecánicamente hasta solubilizar.
- Utilizando un tanque de 250 mL fundir en baño de María las grasas, de mayor a menor punto de fusión: Propilparabeno, Emulgade CBN, Emulgin B₂, Emulgin B₁. Tomar temperatura de equilibrio a 50°C (tanque "B").
- Calentar el contenido del tanque "A" a una temperatura 5°C más arriba que el de la fase oleosa (tanque "B").

- Adicionar el contenido del tanque "A" (55°C) sobre el contenido del tanque "B" (50°C) por las paredes, con agitación eléctrica, a 700 revoluciones por minuto hasta temperatura de 40°C.
- Incorporar 0.5g de fragancia hidrosoluble (Jazmín) y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por un minuto.
- Realizar controles en proceso.
- Envasar en caliente a 35°C.
- Etiquetar.
- Efectuar control de producto terminado.

La crema fue envasada en recipientes de 50 gramos.

4.4.4.3 Pre-formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona.

<u>Materia prima</u>	<u>Ensayo 1</u>	<u>Ensayo 2</u>	<u>Ensayo 3</u>	<u>Ensayo 4</u>
Extracto de flores de <i>Mirabilis jalapa</i>	5 %	4 %	3 %	2 %
Hidroquinona	1 %	1 %	1 %	1 %
Emulgade CBN	20 %	20 %	20 %	20 %
Emulgin B1	1.5 %	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Emulgin B2	1.5 %	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Propilenglicol	12 %	12 %	12 %	12 %
Metilparabeno	0.18 %	0.18 %	0.18 %	0.18 %
Propilparabeno	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Agua destilada	58.3 mL.	59.3 mL.	60.3 mL.	61.3 mL.

Técnica:

- Limpiar y desinfectar con texapón N/70 al 2% y cloruro de benzalconio al 2% el área de pesada y fabricación.
- Lavar con suficiente agua y jabón la cristalería a utilizar.
- Requisición de materia prima, material y equipo.
- Pesar tarro vacío en balanza granataria.
- Pulverizar y tamizar Hidroquinona.
- Pesar sólidos.
- Medir líquidos.
- Calibrar un tanque de 100 mL. a 61.3 mL. y adicionar la cantidad de agua disponible (tanque "A").
- Calentar el contenido del tanque "A" a temperatura de 95°C, adicionar Metilparabeno. Agitar mecánicamente hasta completa disolución.
- Enfriar hasta temperatura de 70°C, agregar el concentrado de flores de ***Mirabilis jalapa***, agitar mecánicamente hasta solubilizar.
- En otro tanque de 100 mL disolver la Hidroquinona en el Propilenglicol y adicionar poco a poco la solución que contiene el concentrado de flores de ***Mirabilis jalapa***. Agitar mecánicamente hasta obtener una solución homogénea (tanque "A").
- Utilizando un tanque de 250 mL. fundir en baño de María las grasas, de mayor a menor punto de fusión: Propilparabeno, Emulgade CBN,

Emulgin B₂, Emulgin B₁. Tomar temperatura de equilibrio; 50°C (tanque "B").

- Calentar el contenido del tanque "A" a una temperatura 5°C más arriba que el de la fase oleosa (tanque "B").
- Adicionar el contenido del tanque "A" (55°C) sobre el contenido del tanque "B" (50°C) por las paredes, con agitación eléctrica, a 700 revoluciones por minuto hasta temperatura de 40°C.
- Incorporar 0.5g de fragancia hidrosoluble (jazmín) y agitar eléctricamente a 550 revoluciones por un minuto.
- Realizar controles en proceso.
- Envasar en caliente a 35°C.
- Etiquetar.
- Efectuar control de producto terminado.

La crema fue envasada en recipientes de 50 gramos.

4.5 CONTROLES DE CALIDAD

4.5.1 Control de calidad para tónico.

A) Pruebas oficiales. (27)

Almacenamiento:

Envasar en recipiente cerrado y proteger de luz directa

pH:

Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones Hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico con sensibilidad de reproducir valores de pH de 0.05 unidades, cuando un electrodo indicador al ion Hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el Calomel o el Cloruro de Plata. El aparato debe detectar en milivoltios y en unidades de pH a través del par de electrodos.

El pH se define convencionalmente como el logaritmo negativo de la actividad del ión Hidrógeno. Para las mediciones del pH se utiliza ampliamente el electrodo de vidrio porque da una respuesta inmediata a los cambios rápidos de las concentraciones de iones Hidrógeno aun en soluciones poco regulada.

B) Pruebas no oficiales, (6) (11)

Apariencia:

Observación visual directamente del producto, solución cristalina.

Olor:

Se colocar 10 gotas de la loción en un vidrio reloj, percibir en forma directa el olor, colocando el vidrio reloj a unos centímetros de la nariz.

Color:

Se colocar 10 mL de el tónico en un beaker de 30 mL observar el color directamente a través del beaker.

C) Prueba de estabilidad física aparente:

Para realizar esta prueba, se coloco una muestra del tónico en un estante situado en un lugar fuera del alcance de la luz durante un lapso de 60 días a temperaturas entre 30 y 32°C y otra muestra sin exposición a la luz en similares condiciones, además se colocaron otras dos muestras en una región más caliente (San Miguel) con temperaturas que oscilan entre 35 a 38°C una expuesta a la luz y la otra muestra sin exposición a la luz. Posteriormente se efectuaron los controles de calidad fisicoquímicos y microbiológicos.

D) Control de calidad microbiológico.

Preparación de la muestra: ⁽¹²⁾

Agregar 10 mL de muestra a un frasco que contenga 90 mL de buffer fosfato pH 7.2 (dilución 1:10) verificar diluciones hasta 1:1000.

Prueba preparatoria:

Para la reacción de esta prueba se debe efectuar los pasos siguientes:

- Mantenimiento de los microorganismos:

Se debe hacer resiembras cada dos semanas en agar nutritivo inclinado y se debe mantener en refrigeración.

- Estandarización de los microorganismos:

Se sembrará el microorganismo en tubos de agar nutritivo inclinado y se incubará de 24 - 48 horas a 37°C.

- Con 2 mL de solución salina estéril y con ayuda de perlas de ebullición se recolectará el crecimiento bacteriano.

- La suspensión bacteriana que se recolecte se verterá sobre la superficie del agar nutritivo (250 mL) que sean contenidos en una botella de Roux, distribuyéndolo uniformemente con movimiento suaves y luego incubarse a 37°C por 24 horas.

- El crecimiento bacteriano que se obtenga en la botella de Roux se debe recolectar con ayuda de 40 mL de solución salina TS. y con ayuda de perlas de ebullición estéril; no se debe romper la superficie del medio de cultivo.

- La suspensión bacteriana recolectada será trasladada a un frasco estéril evitando cualquier contaminación.

Se diluirá con solución salina estéril hasta obtener una turbidez del 25% de transmitancia a una longitud de onda de 580 nm. que equivale a 100 millones de unidades formadoras de colonias por mL.

- A partir de la suspensión estandarizada se realizarán diluciones 1:10, 1:100, 1:1000 con buffer fosfato pH 7.2.

Procedimiento para la prueba preparatoria:

Pesar 10 gramos de la muestra en un frasco que contenga 90 mL de diluyente (peptona al 1% y tween 20 al 2% dilución 1:10).

De la dilución anterior, se tomarán 10 mL agregándolo a un frasco que contenga 90 mL de buffer fosfato pH 7.2 (dilución 1:100) continuar hasta obtener una dilución 1:1000.

Pipetear 1 mL de las diluciones 1:10 y 1:1000 de la muestra a tubos que contengan 9 mL de caldo casoy.

A cada uno de los tubos que contengan las diluciones anteriores agregar 1 mL. de suspensión estandarizado 1:1000 de microorganismos a ensayar e incubar por 24-48 horas.

Determinación de *Pseudomona aeruginosa*.

Después del periodo de incubación, realizar resiembras en Agar Cetrimide para observar la morfología de las colonias de *Pseudomona aeruginosa*.

Determinación de *Stafilococcus aureus*.

Después del periodo de incubación, realizar resiembras en agar stafilococcus 1:10 para observar la morfología características de las colonias de *Stafilococcus aureus*.

Recuento total de microorganismos mesofilos aerobios.

Pesar 10 gramos de muestra en un frasco que contenga 90 mL de diluyente.

De la dilución anterior agregar 10 mL en un frasco que contenga 90 mL de buffer fosfato pH 7.2 (dilución 1:1000), continuar hasta una dilución 1:10000.

De las diluciones 1:10 y 1:1000 transferir 1 mL a placas de petri agregar de 18 a 20 mL de agar para recuento en placa derretido y enfriado a una temperatura aproximadamente a 45°C, rotar suavemente para una homogenización completa y se dejará enfriar hasta solidificación del medio.

Incubar 37°C por 24-48 horas.

Al finalizar el periodo de incubación se debe observar si hay crecimiento, si es positivo proceder al conteo de colonias se reportarán como unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo o mililitro de muestra.

Determinación de microorganismos patógenos.

Identificación *Pseudomona aeruginosa*.

Colocar 1 mL de la dilución 1:10 de la muestra, en un tubo con 9 mL de caldo casoy, incubar a 37°C por 24 horas.

Del tubo anterior, estriar sobre agar cetrimide e incubar a 37°C por 24-48 horas.

Observar la morfología típica de las colonias de *pseudomona sp.*

Prueba confirmativas.

Coloración de Gram.

Prueba Oxidasa.

Identificación de *Stafilococcus aureus*.

Pipetear 1 mL de la dilución 1:10 de la muestra en 9 mL de caldo casoy encubar a 37°C por 24-48 horas.

Del crecimiento anterior estriar sobre agar Stafilococcus 110 o Agar Baird Parker, incubar a 37°C por 24-48 horas comparar la morfología de las colonias.

Si la morfología no corresponde o si no hay crecimiento, se concluye que la crema esta libre de *Stafilococcus aureus*.

Pruebas confirmativa.

Coloración de Gram.

Prueba de catalasa.

Prueba de Coagulasa.

4.5.2 Controles de calidad para cremas.

A) Pruebas de control de calidad oficiales. (27)

Almacenamiento:

Envasar en recipiente cerrado y proteger de luz directa.

pH:

Puede darse en emulsiones tipo agua/aceite ó aceite/agua.

Para emulsiones de aceite/agua mezclar un gramo de producto, en 9 mL de agua en un beaker de 100 mL A continuación determinar el pH de la mezcla resultante.

Para emulsiones agua/aceite hacer la agitación vigorosa de la mezcla de 1 gramo de el producto con 9 mL de agua en un beaker de 100 mL y luego determinar el pH de la muestra resultante utilizando un peachimetro.

Si el pH se determina mediante papel pH se reporta como una parte de la muestra para 9 partes de agua.

Materiales extraíbles con cloroformo.

Tomar un beaker de 250 mL a 105° C por 30 minutos, enfriar y pesar en balanza analítica.

En un beaker pesado adicionar un gramo de crema y 20 mL de agua aproximadamente, pasar a una ampolla de separación y extraer con cloroformo realizando tres extracciones.

Mezclar todo el cloroformo y lavar con 10 mL de agua. Proceder a extraer.

Filtrar cloroformo en un embudo recibiendo en el beaker tarado; evaporar en hot plate cerrado hasta que ya no se perciba el olor a cloroformo; colocar en estufa a 105 °C por 15 minutos, enfriar y pesar.

Material no volátil a 105° C.

Pesar aproximadamente un gramo de producto dentro de un crisol previamente tarado calentar sobre un baño de vapor por 30 minutos; continuar calentando a 105° C en una estufa por dos horas.

Enfriar en desecador y pesar.

Llenado mínimo.

Especificación:

El promedio del contenido neto de los diez contenedores no es menor que la cantidad rotulada y el contenido neto de cualquier contenedor individual no es menor del 90 %, de la cantidad rotulada cuando esta sea 60 gramos o menos.

Si este requerimiento no es cumplido, determinar el contenido de 20 contenedores adicionales. El contenido promedio de los 30 contenedores no es menor que la cantidad rotulada y el contenido neto de no más de 1 de 30 contenedores, es menor del 90 % de la cantidad rotulada cuando esta es 60 gramos o menos.

B) Pruebas no oficiales: (6) (11)

Descripción del Producto terminado.

Estado físico: Observación directa del producto.

Color: Observación directa del producto.

Olor: Observación directa del producto.

Homogeneidad:

Colocar una gota de la muestra en papel, glassin, extender con una espátula y observar a la luz.

No debe mostrar partículas.

Untuosidad:

Colocar una pequeña cantidad de producto sobre la piel de la mano o bien sobre la piel del antebrazo extender y observar su adhesión.

Determinación del tipo de emulsión.

- Método de dilución:

Agitar 1 gramo de emulsión en 9 mL de agua.

Si aparece un enturbiamiento lechoso, la emulsión es de aceite/agua. Las de agua/aceite no se diluyen sino que rechazan el agua.

- Método de dilución por goteo:

Dejar caer en agua una gota de emulsión:

Si la gota se divide: es una emulsión aceite/agua.

Si la gota permanece intacta: es una emulsión de agua/aceite.

- Método de los indicadores:

Se mezclan a partes iguales, la emulsión y la solución de colorante al 1%, o se espolvorea el colorante sobre la emulsión. La fase continua de las emulsiones puede colorearse con un colorante hidrosoluble, por ejemplo: el azul de metileno que produce un color azul oscuro si la emulsión es aceite/agua.

Con un colorante soluble en aceite, por ejemplo: el rojo sudán o rojo escarlata; produce un color rojo intenso si la emulsión es agua/aceite.

De esta forma se identifican al microscopio, aunque a menudo con dificultad, las emulsiones mixtas.

- Método del papel filtro:

Se extiende un poco de emulsión sobre papel filtro. Al cabo de unas horas se observa:

Las emulsiones de aceite/agua producen un borde pálido ancho (debido al flujo del agua).

Las emulsiones de agua/aceite producen una mancha traslúcida de grasa.

C) Pruebas de estabilidad física aparente.

Para realizar las pruebas de estabilidad a las cremas con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** y a la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona. Se colocó una muestra de cada producto en un estante situado en un lugar fuera del alcance de la luz a una temperatura que oscila de 30 a 32°C (San Salvador) y otra crema con exposición a la luz a la misma temperatura. Además se colocaron otras muestra en similares condiciones pero en una región más caliente (San Miguel) con temperaturas que oscilan entre 35 a 38°C, después de un lapso de 60 días se le realizaron los respectivos controles de calidad a las cuatro cremas.

D) Control de calidad microbiológico.

Preparación de la muestra:

Pesar directamente 10 gramos de la crema en un frasco que contenga 90 mL de diluyente (peptona al 1% y tween 20 al 2%) dilución 1:10.

Calentar la muestra en baño maría a una temperatura de $43 \pm 2^\circ\text{C}$ hasta lograr su incorporación. Verificar diluciones hasta 1:1000 con buffer fosfato pH 7.2.

Realizar prueba preparatoria y proceder a determinar *Pseudomonas aeruginosas*, *Stafilococcus aureus*, recuento total de microorganismos mesófilos aerobios, determinación de microorganismos patógenos.

Ver pruebas microbiológicas para tónicos (Pág. 93).

4.6 ESTUDIO CLÍNICO

Para desarrollar el estudio clínico se seleccionaron las formulaciones más adecuadas que cumplieron con los requisitos de buenas prácticas de manufactura. Estos productos fueron:

- Tónico al 2 % de extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Crema al 2 % de extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.
- Crema al 2% de extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona al 1%.

El estudio clínico se desarrollo de la manera siguiente:

- Se Solicitó autorización del Director General del Hospital Nacional “Monseñor Oscar Arnulfo Romero”, para efectuar los estudios clínicos en 25 pacientes voluntarios.
- Selección de los pacientes voluntarios: para ello se contó con la colaboración de personal especializado en el área de salud y el Dr. Fernando Lowner.
- Elaboración de una ficha control: en la cual se recopiló la siguiente información, nombre del paciente, fecha, dirección, edad, sexo, ocupación, número de expediente, causas por las que el paciente cree que apareció la mancha, tiempo de latencia de la mancha, tratamientos anteriores, indicaciones y observaciones del especialista.
- Educación a paciente; se convocó a todos los pacientes voluntarios a una reunión donde se explicó sobre el estudio clínico. Para ello firmaron una orden de autorización. También se les hizo entrega de una crema y el tónico demostrando la forma de su uso: limpiar el rostro con agua y jabón.

Haciendo uso de una torunda de algodón colocar el tónico en la tez, con moviendo rotatorio y dejando libre el área de los ojos y la boca. Dejar secar. Luego colocar cualquiera de las cremas en el área de la mancha sin sobrepasar los límites de la misma; se les indicó que el tratamiento se aplicará durante la noche, se sugirió que por la mañana se hicieran una limpieza adecuada del rostro.

También, se le hizo hincapié a los pacientes que durante el período de tratamiento deberían evitar la exposición prolongada a los rayos solares o usar un protector solar, evitar el uso de anovulatorios, no aplicar la crema en cortes abiertos, ni muy cerca de los ojos, no aplicar en piel con erupción cutánea o irritada, mantener fuera del alcance de los niños, mantener los productos en un lugar fresco, sin exposición a la luz solar; consultar con el médico responsable si durante el tratamiento se presentaban los siguientes efectos: ardor, prurito, rash e irritación, etc.

El Dr. Fernando Lowner prescribió y evaluó periódicamente a los pacientes llevando un control adecuado para estar alerta ante cualquier efecto adverso.

- Convocar a reuniones a los pacientes voluntarios semanalmente, ante la presencia del médico responsable con el objetivo de manejar variables.

Se evaluaron 25 pacientes voluntarios de ambos sexos de la manera siguiente:

Doce pacientes usando tónico y crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***.

Trece pacientes usando tónico con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** y crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona.

CAPÍTULO V
RESULTADOS

5. RESULTADOS

Cuadro 1 Características organolépticas y fisicoquímicas del extracto de flores de *Mirabilis jalapa*.

Características organolépticas.	Resultados.
Color	Rosa blanco
Olor	Sui géneris
Sabor	Sui géneris
Características fisicoquímicas	Resultados
pH (papel indicador)	± 3.0
Solubilidad	
Agua	Soluble
Etanol	Soluble
Glicerina	Soluble
Mezcla hidroalcohólica	Soluble
Propilenglicol	Soluble

Cuadro 2 Resultado del análisis fitoquímico preliminar en el extracto hidroalcohólico de las flores *Mirabilis jalapa*.

METABOLITO	PRUEBA	DATOS TEORICOS	RESULTADO
Taninos	Tricloruro de hierro	Color negro grisáceo.	+
	Subacetato de Plomo	Precipitado blanco.	+
	Dicromato de Potasio	Precipitado café marrón.	+
	Gelatina	Precipitado blanco.	+
Glicósidos Flavonoides	Shinoda	Color rojo cereza.	+
	Amoníaco	Color blanco-amarillo.	+
	Hidróxido de sodio	Color amarillo.	+
Glicósidos Cardiotónicos	Keller - Killiani	Anillo color rojo.	-
	Kedde	Color púrpura.	-
	Liebermann Burchard	Anillo rojo.	-
	Legal	Color rojo.	
Glicósidos Saponinicos	Liebermann Burchard	Anillo rojo.	-
	Salkoski	Anillo color rojo.	-
	Índice de espuma	> de 3 cm durante 15'.	-
Glicósidos Antraquinónicos	Bornitrager	Color rosado.	-
Alcaloides	Dragendorff	Precipitado anaranjado.	-
	Mayer	Precipitado blanco o amarillo claro	-
	Wagner	Precipitado violeta o marrón.	-
Sesquiterpénlactonas	Baljet	Color anaranjado.	-
	Legal	Color rojo.	

+ = prueba positiva.

- = prueba negativa.

Cuadro 3 Pre-formulación del vehículo del tónico con extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa*.

Materia prima.	Concentración.	Función.
Mentol.	0.15 %	Rubefaciente
Alcanfor.	0.15 %	Estimula la irrigación sanguínea
Propilenglicol.	10 %	Codisolvente y humectante
Alcohol etílico 50 %.	30 %	Preservante y disolvente
Fragancia (jazmín).	0.1 %	Correctivo de olor
Agua destilada c.s.p.	100 mL.	Vehículo

Cuadro 4 Formulación del tónico con extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa*.

Materia prima.	Concentración.	Función.
Extracto de flores de <i>Mirabilis jalapa</i> .	2.0 %	Principio activo
Mentol.	0.15 %	Rubefaciente
Alcanfor.	0.15 %	Estimula la irrigación sanguínea
Propilenglicol.	10 %	Codisolvente y humectante
Alcohol etílico 50 %.	30 %	Preservante y disolvente
Fragancia (jazmín).	0.1 %	Correctivo de olor
Agua destilada c.s.p.	100 mL.	Vehículo

Cuadro 5 Pre-formulación del excipiente para las cremas.

Materias primas.	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
Cutina MD	6 %	-	-
Alcohol cetílico	12 %	-	-
Lannete O	-	25 %	-
Emulgade CBN	-	-	20 %
Emulgin B1	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Emulgin B2	1.5 %	1.5 %	1.5 %
Propilenglicol	12 %	12 %	12 %
Metilparabeno	0.18 %	0.18 %	0.18 %
Propilparabeno	0.02 %	0.02 %	0.02 %
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Agua destilada	66.3 mL.	59.3 mL.	64.3 mL.

Cuadro 6 Fórmula del excipiente para las cremas.

Componentes	Concentración	Función
Emulgade CBN	20 %	Base patentada para crema.
Propilenglicol	12 %	Humectante.
Emulgin B ₁	1.5 %	Emulsionante.
Emulgin B ₂	1.5 %	Emulsionante.
Metilparabeno	0.18 %	Conservador.
Propilparabeno	0.02 %	Conservador.
Fragancia (jazmín)	0.5 %	Correctivo de olor.
Agua destilada	64.3 mL.	Fase acuosa.

Cuadro 7 Formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores *Mirabilis jalapa*.

Materia prima.	Concentración.	Función.
Extracto de flores de <i>Mirabilis jalapa</i>	2 %	Contiene principio activo que elimina manchas.
Emulgade CBN	20 %	Base para cremas.
Emulgin B1	1.5 %	Emulsificante.
Emulgin B2	1.5 %	Emulsificante.
Propilenglicol	12 %	Humectante.
Metilparabeno	0.18 %	Conservador.
Propilparabeno	0.02 %	Conservador.
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	Correctivo de olor.
Agua destilada	62.3 mL.	Fase acuosa.

Cuadro 8 Formulación de la crema con extracto hidroalcohólico de flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona.

Materia prima.	Concentración.	Función.
Extracto de flores de <i>Mirabilis Jalapa</i> .	2 %	Contiene principio activo que elimina manchas.
Hidroquinona	1 %	Principio activo coadyuvante.
Emulgade CBN	20 %	Base para cremas.
Emulgin B1	1.5 %	Emulsificante.
Emulgin B2	1.5 %	Emulsificante.
Propilenglicol	12 %	Humectante.
Metilparabeno	0.18 %	Conservador.
Propilparabeno	0.02 %	Conservador.
Fragancia (Jazmín)	0.5 %	Correctivo de olor.
Agua destilada	61.3 mL.	Fase acuosa.

Cuadro 9 Control de calidad del tónico producto terminado.

Prueba no oficial.	Especificaciones. (6) (11)	Resultados.
Color	Característico	Amarillo pálido
Olor	Característico	Característico
Apariencia	Solución transparente	Conforme
Pruebas oficiales	Especificación (27)	Resultados
Almacenamiento	Preservar en recipientes cerrados y proteger de la luz directa	Conforme
pH	6.0 a 7.0	6.0
Microbiológico:	Especificación (12)	Resultados
Recuento de Mesófilos aerobios	< de 100 UFC / mL.	< de 100 UFC / mL.
Recuento total de hongos y levaduras	< de 100 UFC / mL.	< de 100 UFC / mL.
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Ausencia	Negativo
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Ausencia	Negativo

Cuadro 10 Resultado de los controles de calidad de la crema con extracto hidroalcohólico de las flores *Mirabilis jalapa* producto terminado.

Pruebas no oficiales.	Especificaciones. (6) (11)	Resultados.
Color	Característico	Café claro
Olor	Característico	Característico
Apariencia	Semisólida	Conforme
Untuosidad	Adhesión y facilidad de aplicación	Conforme
Tipo de emulsión	Aceite en agua	Conforme
Homogeneidad	Homogénea	Conforme

Cuadro 10 Continuación...

Pruebas oficiales.	Especificaciones. ⁽²⁷⁾	Resultados.
Almacenamiento	Preservar en contenedores cerrados y proteger de la luz directa	Conforme
pH	6.0 – 7.0	6.0
Llenado mínimo	El promedio del contenido neto de 10 contenedores no es menor que la cantidad rotulada, y el de cualquier contenedor individual no es menor del 90 % de cantidad rotulada	Conforme
Materiales no volátiles a 105° C.	30 ± 5 %	32 %
Material extraíble con cloroformo	32.5 ± 5 %	30 %
Microbiológico:	Especificación ⁽¹²⁾	Resultados
Recuento de Mesófilos aerobios	< de 100 UFC / g.	< de 100 UFC / g.
Recuento total de hongos y levaduras	< de 100 UFC / g.	< de 100 UFC / g.
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Ausencia	Negativo
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Ausencia	Negativo

Cuadro 11 Resultados de control de calidad de la crema con extracto hidroalcohólico de las flores *Mirabilis jalapa* e hidroquinona producto terminado.

Pruebas no oficiales.	Especificaciones. (6) (11)	Resultados.
Color	Característico	Café claro
Olor	Característico	Característico
Apariencia	Semisólida	Conforme
Untuosidad	Adhesión y facilidad de aplicación	Conforme
Tipo de emulsión	Aceite en agua	Conforme
Homogeneidad	Homogénea	Conforme

Cuadro 11 Continuación...

Pruebas oficiales.	Especificaciones. (27)	Resultados.
Almacenamiento	Preservar en contenedores cerrados y proteger de la luz directa	Conforme
pH	6.0 – 7.0	6.0
Llenado mínimo	El promedio del contenido neto de 10 contenedores no es menor que la cantidad rotulada, y el de cualquier contenedor individual no es menor del 90 % de cantidad rotulada	Conforme
Materiales no volátiles a 105° C.	30 ± 5 %	30 %
Material extraíble con cloroformo	32.5 ± 5 %	32 %
Microbiológico	Especificación (12)	Resultados
Recuento de Mesófilos aerobios	< de 100 UFC / g.	< de 100 UFC / g.
Recuento total de hongos y levaduras	< de 100 UFC / g.	< de 100 UFC / g.
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Ausencia	Negativo
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Ausencia	Negativo

Cuadro 12 Resultados de las pruebas de estabilidad física aparente del tónico con extracto de las flores de *Mirabilis jalapa*.

Muestra \ Lugar	San Salvador 30 – 32 °C	San Miguel 35 – 38 °C	Resultados
1	Expuesto a la luz	Expuesto a la luz	Ningún cambio
2	Sin exposición a la luz	Sin exposición a la luz	Ningún cambio

Cuadro 13 Resultados de la prueba de estabilidad física aparente de la crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa*.

Muestra \ Lugar	San Salvador 30 – 32 °C	San Miguel 35 – 38 °C	Resultados
1	Expuesto a la luz	Expuesto a la luz	Ningún cambio
2	Sin exposición a la luz	Sin exposición a la luz	Ningún cambio

Cuadro 14 Resultados de la prueba de estabilidad física aparente de la crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona.

Lugar Muestra	San Salvador 30 – 32 °C	San Miguel 35 – 38 °C	Resultados
1	Expuesto a la luz	Expuesto a la luz	Leve cambio de color.
2	Sin exposición a la luz	Sin exposición a la luz	Ningún cambio

Cuadro 15 Resultados obtenidos de las fichas clínicas de los pacientes previo a la aplicación del tónico y crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa*.

Paciente	Sexo	Edad	Ocupación	Diagnóstico	Tiempo de padecimiento	Tratamientos anteriores
1	F	41	Empleado	Mancha oscura en la cara	5 años	Ninguno
2	F	44	Enfermera	Mancha oscura en la cara	5 años	Crema de hidroquinona
3	F	31	Enfermera	Mancha oscura en la cara	5 años	Ninguno
4	M	62	Auxiliar de servicio	Mancha oscura en la cara	7 años	Ninguno
5	F	42	Enfermera	Mancha oscura en la cara	5 años	Ninguno
6	F	30	Secretaria	Mancha oscura en la cara	4 años	Ninguno
7	F	31	Técnico en farmacia	Mancha oscura en la cara	4 años	Crema de hidroquinona
8	F	32	Enfermera	Mancha oscura en la cara	6 años	Crema con hidroquinona
9	F	29	Enfermera	Mancha oscura en la cara	2 años	Crema con hidroquinona
10	F	30	Enfermera	Mancha oscura en la cara	3 años	Crema aclaradora
11	F	54	Técnico en farmacia	Mancha oscura en la cara	7 años	Crema con hidroquinona
12	F	40	Secretaria	Mancha oscura en la cara	3 años	Crema aclaradora

Cuadro 16 Resultados del estudio clínico utilizando tónico y crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa*.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo de padecimiento	Duración del tratamiento natural Producto en estudio	Resultados			Reacción adversa	
					M	NM	E	Si	No
1	F	41	5 años	6 semanas	X				X
2	F	44	5 años	7 semanas	X				X
3	F	31	5 años	6 semanas	X				X
4	M	62	7 años	8 semanas	X				X
5	F	42	5 años	6 semanas	X				X
6	F	30	4 años	6 semanas	X				X
7	F	31	4 años	6 semanas	X				X
8	F	32	6 años	7 semanas	X				X
9	F	29	2 años	4 semanas	X				X
10	F	30	3 años	4 semanas	X				X
11	F	54	7 años	6 semanas	X				X
12	F	40	3 años	5 semanas	X				X

M = Mejora NM = No mejora E = Empeora

Paciente del 1 – 12 con mancha oscura en la cara

Cuadro 17 Resultados obtenidos de las fichas clínicas de los pacientes previa aplicación del tónico con extracto de flores de *Mirabilis jalapa* y la crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona.

Paciente	Sexo	Edad	Ocupación	Diagnóstico	Tiempo de padecimiento	Tratamientos anteriores
1	F	27	Enfermera	Mancha oscura en cara	3 años	Ninguno
2	F	31	Ama de casa	“	7	Ninguno
3	F	50	Empleado	“	6	Ninguno
4	M	32	Enfermero	“	6	Hidrocortisona tópica
5	F	38	Asistente dental	“	6	Crema aclaradora
6	F	39	Enfermera	Mancha oscura en pie izquierdo	5	Crema de porcelana
7	F	50	Enfermera	Mancha oscura en cuello	5	Ninguno
8	F	55	Ayudante de enfermería	Mancha oscura en cara	3	Ninguno
9	F	25	Enfermera	Mancha oscura en cara y pierna	3	Crema de hidroquinona
10	F	35	Ama de casa	Mancha oscura en cara	6	Ninguno
11	F	45	Ama de casa	“	6	Ninguno
12	F	42	Farmacéutico	“	3	Crema de hidroquinona
13	F	40	Secretaria	“	3	Crema aclaradora

Cuadro 18 Resultados del estudio clínico utilizando tónico con extracto de flores de *Mirabilis jalapa* y crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo de padecimiento	Duración del tratamiento natural Producto en estudio	Resultados			Reacción adversa	
					M	NM	E	Si	No
1	F	27	3 años	4 semanas	X				X
2	F	31	7	6 semanas	X				X
3	F	50	6	4 semanas	X				X
4	M	32	6	6 semanas	X				X
5	F	38	6	4 semanas	X				X
6	F	39	5	4 semanas	X				X
7	F	50	5	7 semanas	X				X
8	F	55	3	5 semanas	X				X
9	F	25	3	6 semanas	X				X
10	F	35	6	8 semanas	X				X
11	F	45	6	7 semanas	X				X
12	F	42	3	4 semanas	X				X
13	F	40	3	5 semanas	X				X

M = Mejora

NM = No mejora

E = Empeora

CAPÍTULO VI
ANÁLISIS DE RESULTADOS

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

- Las propiedades farmacológicas de una planta se deben a los componentes químicos presentes en cada uno de ellos por lo cual existen diferencias entre una y otra planta, por consiguiente existen diferencias en sus usos e indicaciones, por tal razón se procedió a obtener los extractos hidroalcohólicos de la especie vegetal específicamente de la flor, como uno de los objetivos planteados. El cuadro N° 1 presenta las características organolépticas y fisicoquímicas del extracto que son importantes ya que de ello dependerán los diversos ensayos a realizar para formular. En dichos resultados se observó que el color del extracto, rosa pálido, es debido al color que presentan las flores frescas y el olor y sabor del extracto son características de las flores.

En cuanto a las características fisicoquímicas, el extracto mostró un pH ácido de ± 3 , lo cual es importante considerar al momento de formular en donde dependiendo del pH se deberán hacer las correcciones respectivas. Previendo la formulación del tónico, ya que es una solución, se verificaron las respectivas pruebas de solubilidad en cada uno de los disolventes empleados dando como resultado que el extracto es soluble en todos ellos.

- El cuadro N° 2 representa los resultados obtenidos del análisis fitoquímico preliminar realizado al extracto hidroalcohólico, observándose que los únicos metabolitos presentes en las flores de *Mirabilis jalapa* fueron los taninos y los

glicósidos flavonoides; comprobándose la información recopilada con respecto a su composición química. Con toda esta información se procedió a los ensayos de preformulación para determinar las formulaciones más adecuadas tanto para elaborar el tónico como las cremas.

Al inicio del estudio se planteo que las formulaciones llevarían el 10 % y 20 % del extracto, pero debido a las características organolépticas del extracto específicamente un pH ácido de ± 3 , lo cual puede ser irritante para los tejidos; además otro problema fue la coloración que presentaba el extracto a dichas concentraciones, por lo cual los formulados del producto final tuvieron que ser reducidos a concentraciones menores que lo propuesto.

- En el caso del tónico (cuadro N° 3) se experimentó con diferentes materias primas para determinar cuales eran más compatibles con el vehículo y obtener en el preparado que cumpla con las características siguientes: límpidas, transparentes y sin partículas en suspensión.
- Después de experimentar a diferentes concentraciones: 5, 4, 3 y 2 %, en el caso de la formulación del tónico con el extracto de flores de ***Mirabilis jalapa***, la mejor formulación se presenta en el cuadro N° 4 a una concentración del 2 % del extracto de las flores logrando obtener un producto con las características deseadas.
- En el caso de las cremas también se experimentó con diferentes excipientes hasta encontrar el más adecuado para las cremas (cuadro N° 5).

El ensayo N° 1 se trabajó con materias primas como: Cutina MD, Alcohol Cetílico, manteniendo constante el Emulgin B1, Emulgin B2, Propilenglicol, Metilparabeno, Propilparabeno y fragancia.

En el ensayo N° 2 se utilizó Lanette O manteniendo constante el resto de los componentes.

En el ensayo N° 3 se trabajó con Emulgade CBN y también se mantuvieron constantes los demás componentes.

Con esta variación de materias primas lo que se quería encontrar era un excipiente que facilitara la incorporación del extracto y que cumpliera con los requisitos de una buena base hidrofílica: poder de adherencia, buena apariencia, mayor absorción y extensibilidad.

- De todos estos ensayos la mejor base fue el ensayo N° 3 (cuadro N° 6) ya que con el Emulgade CBN se obtuvieron las características anteriormente mencionadas; con esta fórmula del ensayo N° 3 se efectuaron los otros ensayos incorporando el respectivo extracto. Debido a la experiencia en la formulación del tónico a altas concentraciones se ensayó a las mismas concentraciones del 5, 4, 3 y 2 % del extracto obteniéndose la fórmula más adecuada que correspondió al ensayo N° 4 (cuadro N° 7). Luego se procedió a efectuar los ensayos de la crema con extracto de las flores de *Mirabilis jalapa* e hidroquinona utilizando siempre el excipiente adecuado (cuadro N° 6) se utilizó el extracto de flores al 2 % y tal como se expuso en los objetivos se mantuvo

constante la concentración de la hidroquinona al 1 %, esto se presenta en el cuadro N° 8.

- Para poder efectuar el estudio clínico a los productos elaborados previamente fue realizado sus respectivos controles de calidad cuyos resultados se presentan en los cuadros N° 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

- En el cuadro N° 9 se presentan los controles de calidad del tónico como producto terminado con sus respectivas especificaciones; el color del tónico de amarillo pálido fue el resultado de la disolución del extracto en los demás líquidos; además el olor del producto terminado fue característico también al extracto se puede observar que el pH resultante del tónico según las especificaciones debe ser de 6.0 – 7.0, obteniéndose un resultado de 6.0 el cual se acerca al pH de la capa basal, a pesar que el extracto inicialmente era ácido y dentro del formulado final y en mezcla con los demás líquidos llegó a un pH de 6.0 lo cual es adecuado para este tipo de formulados.

- Con la finalidad de descartar cualquier contaminación en el tónico se efectuaron pruebas microbiológicas como se observa en el cuadro N° 9, que resulto conforme con las especificaciones, lo cual lo hace apto para ser utilizado en los pacientes.

- En el cuadro N° 10 se presentan las pruebas no oficiales para la crema con extracto de flores de *Mirabilis jalapa*; el resultado fue conforme a las especificaciones y como siempre el color café claro fue dado por el color natural del extracto. Todas las pruebas oficiales realizadas a esta crema también

estuvieron conforme a las especificaciones y de igual manera el pH obtenido fue de 6.0 indicando así que al mezclar el extracto que tiene un pH ácido de \pm 3, con el resto de materias primas se acercó más al pH de la capa basal. La crema con ***Mirabilis jalapa*** estuvo conforme a las especificaciones en cuanto al control de calidad microbiológico.

- El cuadro N° 11 presenta las pruebas no oficiales de la crema con extracto de las flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona, resultaron conforme a la especificación, lo mismo puede decirse de las pruebas oficiales y microbiológicas realizadas a este formulado; por lo que puede ser utilizado tópicamente.

- En las pruebas de estabilidad física aparente (cuadro N° 12) realizadas a los tres productos se tomó en consideración dos temperaturas entre los rangos de 30 – 32°C (San Salvador), y 35 - 38°C (San Miguel) los cuales representan las temperaturas más predominantes en el país y se tomaron dos aspectos: con exposición a la luz solar y sin exposición a la luz solar, durante un periodo de dos meses con el objetivo de investigar cualquier cambio en estas condiciones.

- El tónico (cuadro N° 12) no experimentó ningún cambio.

- En el caso de la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** (cuadro N° 13), tampoco experimentó ningún cambio.

- No así con la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** e hidroquinona la cual expuesta a la luz solar y a los dos rangos de temperatura

experimentó un leve cambio de color (cuadro N° 14), esto es debido posiblemente a la incorporación de la hidroquinona y no al extracto.

- Los resultados anteriormente expuestos dan las siguientes consideraciones con respecto a los productos: al tener un pH entre 6.0 y 7.0 se acerca mucho al pH que presenta la capa basal (pH 6.82) por lo que trae como consecuencia que los productos pueden presentar poder de penetración para que ejerza la acción de despigmentar comprobándose así en el estudio clínico; en segundo lugar al cumplir los tres productos todas las especificaciones de los controles de calidad especialmente en el control de calidad microbiológico, se deben de considerar dichos productos como aptos para la aplicación tópica en los pacientes y finalmente el color presentado por los tres productos es el color natural del extracto, debido a los flavonoides presentes en las flores.

Además se comprobó que tanto el tónico como la crema con extracto de Flores de ***Mirabilis jalapa*** fueron estables en diversos rangos de temperaturas.

- Después de formulados los productos y cumplir con sus controles de calidad, se procedió a efectuar el estudio clínico (cuadro N° 15) para determinar la eficacia, la seguridad del producto y ausencia de efectos adversos.

- Se evaluó como tratamiento número 1 (cuadro N° 15) el tónico y la crema con extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** y como tratamiento número 2 (cuadro N° 17), el tónico con extracto de flores y la crema con extracto de flores e hidroquinona, tal como se explicó en la metodología.

- En el tratamiento número 1 (cuadro N° 15) fueron evaluados con la ayuda del médico responsable, 12 pacientes con edades entre 29 - 62 años y la mayor parte era del sexo femenino a quienes se les diagnosticó manchas oscuras en la cara. El tiempo de padecimiento de ellos oscilo entre 2 a 7 años lo cual indica que su problema era serio. Hay que hacer notar que para la mayor parte de personas que padecen de este problema, estéticamente resulta difícil, puesto que es un área expuesta a la vista de los demás.
- Según los cuadros clínicos de los 12 pacientes voluntarios; 5 personas no habían hecho uso de ningún tratamiento y 7 habían usado cremas de hidroquinona y cremas aclaradoras; inclusive el paciente número 4 tenía 7 años de padecimiento sin utilizar ningún tratamiento y el paciente número 11, había hecho uso de crema con hidroquinona y sin ningún resultado.
- Cuando les fue aplicado el tratamiento natural se encontró que la mayor parte de personas obtuvieron resultados de mejoría en un periodo de 4 a 7 semanas.
- Solamente en un caso, la duración del tratamiento fue de 8 semanas (dos meses) con una notable mejoría.
- Es importante hacer notar que en ninguno de los casos se reportó reacciones adversas entre ellas prurito, rash, enrojecimiento, etc., al producto por lo que se puede decir que la formulación fue la adecuada. En conclusión los productos (tónico y crema) presentaron buena eficacia, calidad y seguridad, requisitos indispensables en un producto nuevo; Además, aquellos pacientes

con largo tiempo de padecimiento mostraron igual mejoría, comparada con los de poco tiempo de padecimiento, también la crema actuó de igual forma en las personas con diferentes edades (cuadro N° 15).

- Según la evaluación del médico en su observación al paciente; hace notar que a medida, se fue utilizando el tratamiento número 1 las manchas se fueron aclarando de una forma homogénea hasta desvanecerse.

- En los cuadros número 17 y 18 se presentan los resultados del tratamiento número 2 que consistió: En un tónico con extracto de flores y una crema con extracto de flores e hidroquinona la cual se agregó supuestamente para potencializar la actividad aclaradora, para lo cual se evaluó en 13 pacientes, en la mayoría del sexo femenino y edades de 25 a 55 años. De los 13 pacientes 11 presentaban manchas oscuras en la cara y a uno se le aplicó en la mancha del pie izquierdo, otro paciente se le aplicó en una mancha oscura ubicada en el cuello; estas personas tenían entre 3 a 7 años de padecimiento, además 7 de ellas no usaron ningún tratamiento y 6 habían utilizado en su mayor parte cremas de hidroquinona. Cuando se les aplicó el tratamiento número 2, cinco personas mostraron mejoría en cuatro semanas (un mes), en seis semanas tres pacientes habían mejorado y solamente en un caso hubo necesidad de aplicar el tratamiento hasta ocho semanas (dos meses). En ningún caso se detectaron reacciones adversas, por lo que el tratamiento número 2 resultó tener eficacia comprobada, calidad y seguridad. A diferencia del tratamiento número 1, los pacientes con tratamiento número 2 mostraron la aclaración de la mancha de

manera fragmentada o sea por partes, seguramente esto se debe a la mezcla de ambos principios activos.

- Al igual que el tratamiento N° 1, pacientes como el número 2 que tenía 7 años de padecimiento y sin ningún tratamiento anterior, mejoró en seis semanas. Es importante analizar, que anteriormente algunos pacientes habían utilizado cremas con hidroquinona sin resultados efectivos; aún por largo tiempo de aplicación; y con el tratamiento número 2 mejoraron, esto demuestra que es el extracto de las flores el que tiene la actividad de despigmentar la piel lo cual se observa con los resultados obtenidos de la crema elaborada solo con extracto de las flores comprobándose también que lo dicho en la revisión bibliográfica tanto en la monografía de la planta, como en la información acerca de los flavonoides se verifica al realizar el estudio clínico.

CAPÍTULO VII
CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1) De acuerdo al análisis fitoquímico preliminar al extracto hidroalcohólico de las flores de *Mirabilis jalapa* contiene como metabolitos: Taninos y Glicósidos Flavonoides.
- 2) La pre-formulación seleccionada para el tónico fue la número 4 la cual presentó las mejores características organolépticas, apariencia y pH aceptable y ningún cambio significativo en la prueba de estabilidad aparente.
- 3) La pre-formulación seleccionada para la crema con extracto hidroalcohólico de las flores de *Mirabilis jalapa* fue la número 4, por presentar buena apariencia, pH similar al de la capa basal, características organolépticas aceptables, buena absorción y extensibilidad.
- 4) La pre-formulación seleccionada para la crema con extracto hidroalcohólico de las flores de *Mirabilis jalapa* e Hidroquinona fue la número 4 considerado por su buena apariencia, homogeneidad, características organolépticas aceptables, pH similar al de la capa basal, una buena absorción y extensibilidad.

- 5) A las tres formulaciones seleccionadas se le realizaron pruebas microbiológicas, obteniéndose resultados negativos en cuanto a la presencia de contaminación bacteriana.
- 6) El pH de los productos seleccionados fue de 6.0; considerando que la melanina se encuentra en la lámina basal y es la responsable de otorgar la coloración principal a la piel; es necesario que el producto actúe a ese nivel (capa basal); la cual posee un pH entre 6.0 y 7.0.
- 7) Comparando la forma de actuar de las dos cremas difieren en que la crema que contenían extracto de las flores de *Mirabilis jalapa* eliminó la mancha homogéneamente en cambio la crema que contenía extracto de las flores e Hidroquinona la eliminó pero de manera heterogénea o fragmentada.
- 8) Durante la fase clínica se percibió un mayor número de pacientes femeninos que presentan manchas hiperocrómicas y un menor número en pacientes del sexo masculino y esto es debido a que las mujeres se preocupan más por su aspecto físico.
- 9) Analizando todos los resultados obtenidos en la investigación se comprueba que la despigmentación se debe principalmente al extracto

de las flores de ***Mirabilis jalapa*** ya que al comparar la acción de las dos cremas elaboradas, eliminarón las manchas. Es importante destacar el hecho de que el producto actúa de igual manera en personas mayores como jóvenes.

- 10) Tomando en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo se ha comprobado que el extracto hidroalcohólico de las flores de ***Mirabilis jalapa*** poseen los metabolitos: glicósidos flavonoides con capacidad de contrarrestar la hiperpigmentación en la piel comprobando así la información bibliográfica.
- 1) Se ha comprobado mayor efectividad en la eliminación de la mancha usando conjuntamente el tónico y la crema, considerando que el tónico contiene como principio activo el extracto de flores de ***Mirabilis jalapa*** ejerciendo una función principal como inductor, además de limpiar y tonificar la piel; preparando el cutis para la aplicación de la crema.

CAPÍTULO VIII
RECOMENDACIONES

8. RECOMENDACIONES

- 1) Se sugiere a Instituciones interesadas en promover productos naturales la búsqueda de zonas de cultivo adecuadas para plantaciones de ***Mirabilis jalapa*** (Maravilla) y un buen mantenimiento de esta con el objetivo de obtener materia prima de alta calidad.
- 2) Se recomienda utilizar la crema con extracto de flores debido a que presenta la ventaja de menor costo económico en comparación con la crema que contiene hidroquinona.
- 3) Si se comercializa la crema con extracto de flores e hidroquinona se hace necesario agregar un antioxidante, por el leve cambio de color que la crema experimenta; Lo cual se debe a la hidroquinona.
- 4) Se sugiere la utilización de un protector solar para disminuir la posibilidad que la mancha reaparezca.
- 5) Es necesario que en este tipo de cremas cosméticas sean utilizados envases adecuados, debido a que los tratamientos son cortos.

- 6) Se recomienda que se realice un estudio de normalización que abarque material de envase y empaque, estudios de estabilidad más profundos tanto para el tónico como para las cremas con la finalidad de que puedan ser comercializado en el futuro.
- 7) Considerando la problemática nacional en cuanto a salud pública es muy importante promover los productos fitoquímicos como alternativa para solucionar los problemas de salud en las personas de escasos recursos económicos.
- 8) Promover la investigación de otras plantas que posean acción despigmentante con el propósito de contar con otras opciones para tal fin.
- 9) Se recomienda el uso del tónico y la crema conjuntamente como tratamiento para la eliminación de manchas hiperpigmentadas; con la finalidad de obtener resultados positivos en menor tiempo.
- 10) Concientizar a la población por parte del personal de salud sobre las posibles causas que contribuyen a la aparición de las manchas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Berkow, R. 1994. Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 9ª Edición. Océano grupo editorial. España.
2. Bruneton, J. 1995. Pharmacognosy and Phitochemistry Medicinal Plants. Lavoiser Plublishing, Paris. Francia.
3. Cáceres, A. 1996. Plantas de uso medicinal en Guatemala. 1ª Edición, Editorial Universitaria. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
4. Canales, F.H. Alvarado, E.L. y otros. 1986. Metodología de la investigación Manual para el desarrollo de personal de salud. Primera edición. Organización Panamericana Para la salud (O.P.S.).
5. Casamada, R. 1968. Farmacognosia con farmacodinamia. Editorial Científico Médica. Barcelona. España.
6. Colombo, B. 1976. Control of Physical Properties in Pharmaceutical forms. Organizzazione Editoriale Médico – Farmacéutica. Italia.

7. Charlet, E. 1996. *Cosmética para farmacéuticos*. Editorial Acribia S.A. Zaragoza. España.
8. Claus, E. 1968. *Farmacognosis*. Editorial Ateneo. Buenos Aires. Argentina.
9. Cuevas Reyes, A. 1996. "Elaboración de geles y cremas a partir del extracto etanólico de *Simarrouba Glauca* (aceituno) para ser utilizado como una alternativa en el tratamiento de afecciones músculo esqueléticas". Universidad Nueva San Salvador Facultad de Química y Farmacia.
10. David, S. G. 1998. *Nuestra Naturaleza Molecular*. Primera Edición. México Pangea Editores S.A. de C.V.
11. Davis, H. y otros. 1978. *New Burge's Manual de Analisis de Cosmeticos*. 2ª Edición. Editorial Commite.
1. *Farmacopea Española*. Primera Edición. Imprenta Real del Boletín oficial del estado. Madrid. España. 1997.

13. Kingsbury, D. y otros. 1989. Microbiología Médica. Editorial Limusa. México.
14. The United State Pharmacopeia XXI USP, Official From January 1985
The National Formulary 1985 XVI Official From January 1985.
15. Helman, J. 1982. Farmacotécnica Teórica Práctica. Tomo VII. Editorial Continental. México.
16. Housse Torres, C. 1995. Plantas Medicinales comunes en Honduras. 1ª Edición. Editorial López S.A. de R.L. Honduras C.A.
17. Mcintire, M. 1993. Medicina Herbolaria para todos. 1ª Edición. Editorial Grijalbo. México D.F.
18. Mejía Mejía, L. y otros. 1990. "Estudio Comparativo a pacientes tratados en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social con el monobencil éter de la hidroquinona y el ácido retínoico en el uso de la cosmética farmacéutica" Universidad Nueva San Salvador facultad de Química y Farmacia.

19. PÉrgola, F. y Colaboradores. 1983. Introducción a la Semiología. Editorial Universitaria de Buenos Aires. Argentina.
20. Planter de la Facultad de Química y Farmacia. 1994. Obtención y Aprovechamiento de los extractos de la flora salvadoreña. 2° Edición. Editorial Universitaria.
21. Reyes Díaz, N. y otros. 2002. Elaboración de una loción capilar a base de extractos naturales de **Allium Sativum** (Ajo) y **Romarium Officinalis** (Romero). Universidad de El Salvador.
22. Roig, J. 1989. Plantas Medicinales Aromáticas o Venenosas de Cuba. 2ª Edición. Editorial Científico Técnica. Cuba.
23. Rémington, G. y Colaboradores, 1998. Farmacia Práctica. 19ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A., Buenos Aires. Argentina.
24. Soriano, M. 1969. "Ensayo de Cremas Cosméticas y su aplicación en dermatología" Universidad de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia.

25. Tamayo y Tamayo, M. 1993. Metodología formal de la investigación Científica. Primera Edición. Editorial Limusa S.A. de C.V., México.
26. Talaro Talaro, K. 1996. Fundamentos de Microbiología. 2ª Edición. Editorial MC Graw Hill.
27. The United State Pharmacopeia 25 USP, Official from January 2002 The National Formulary 20 January 2002.
28. Veles, H. y otros. 1990. Fundamentos de Medicina farmacológica. IV Edición. Editorial Carbajal S.A. Colombia.
29. http://www.latinsalud.com/temas/color_piel.htm.
30. <http://www.lindisima.com/piel2/piel.htm>.
31. <http://www.lindisima.com/piel2/hidroquinona.htm>.

GLOSARIO

GLOSARIO (28)

ANAPLASIA: regresión de la célula a una forma muy primitiva e indiferenciada.

ANOXIA: estado anormal caracterizado por una falta relativa o total de oxígeno en el organismo.

ARCENISISMO: intoxicación producida por la ingestión o inhalación de arsénico o de una sustancia que contenga dicho elemento, cantidades pequeñas absorbidas en un periodo más o menos prolongado de tiempo puede provocar intoxicación crónica que se caracteriza por la aparición de manchas, náuseas, cefalea y otros.

DISCROMIAS: estado anormal de la piel que se caracteriza por hiperpigmentación o hipopigmentación.

EQUIMOSIS: cambio de color de un área cutánea o mucosa, debido a extravasación de sangre al tejido celular subcutáneo por traumatismo o fragilidad de los vasos sanguíneos.

ESCORBUTO: afección debido a la falta de vitamina C se caracteriza por depresión nerviosa, tinte amarillento de la piel, petequias y equimosis subepidémicas.

MELANOMA: tumor perteneciente a un grupo de neoplasias malignas que se asientan preferentemente en la piel.

METRORRAGIA: hemorragia uterina no relacionada con la menstruación, puede deberse a lesiones del útero a veces relacionado con el cáncer cervical.

MELANODERMIA: oscurecimiento anómalo de la piel producido por un aumento de los depósitos de melanina o sales de hierro o plata.

MELASMA: hiperpigmentación característica en mujeres en estado de gestación.

NEVO: tumores congénitos de la piel en forma de mancha.

PETEQUIAS: mancha muy pequeña de color rojo o púrpura que aparece en la piel y corresponde a una hemorragia diminuta localizada en la dermis.

PORFIRIA: grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la producción anormal y elevada de sustancias denominadas porfirinas.

QUERATOSIS SEBORREICAS: lesión cutánea verrugosa benigna bien circunscrita ligeramente elevada de color más o menos negrusco asienta en la cara el cuello el tórax o la parte superior de la espalda.

VITILIGO: enfermedades cutáneas adquirida benigna de causa desconocida que se caracteriza por la aparición de manchas irregulares de distinto tamaño que carecen totalmente de pigmentación.

ANEXOS

ANEXO N° 1

MONOGRAFÍA DEL ETANOL ⁽²³⁾

Formula Química: C_2H_5OH

Nombre Químico: Etanol, Alcohol Etílico

Sinónimos: Spiritu Vini Rectificarus, Espiritu de Vino, Metilcarbinol.

Nombre Comercial: Alcohol.

Descripción: Líquido Transparente, incoloro, móvil, volátil: Olor suave pero característico, sabor quemante, hierve a $78^{\circ}C$, pero se volatiliza aún a bajas temperaturas, y es inflamable; cuando el alcohol está puro es neutro frente a todos los indicadores.

Propiedades físicas:

Peso molecular: 46.07g.

Punto de ebullición: $78^{\circ}C$

Densidad: 0.816 a 25° .

Propiedades Químicas:

Es rápidamente oxidado en el cuerpo a CO_2 y agua, posee pH neutro.

Solubilidad:

Miscible con agua, acetona, cloroformo, éter, sulfuro de hidrogeno y muchos otros disolventes orgánicos.

Propiedades Farmacológicas

Depresor de sistema nervioso central; en consecuencia se ha administrado a veces por vía intravenosa para la sedación preoperatoria y post operatoria en dosis de 1 a 1.5 mL/kg. (Actualmente esta técnica está en desuso). Además potencializa los efectos sobre el S.N.C. de numerosos sedantes y drogas depresoras.

Incompatibilidades

El alcohol y las preparaciones con alto contenido alcohólico, precipitan muchas sales inorgánicas que están en una solución acuosa. La goma arábica precipita generalmente en un medio hidro alcohólico cuando el contenido de alcohol es mayor del 35%.

Los agentes oxidantes fuertes, como el cloro, el ácido nítrico el permanganato o el cromato en solución ácida, reaccionan en algunos casos violentamente, con el alcohol para producir productos de oxidación.

Los álcalis causan un oscurecimiento del color debido a las pequeñas cantidades de aldehído habitualmente presentes en él.

Usos:

En farmacia sobre todo por sus poderes disolventes; en concentraciones altas es un rubefaciente y un componente de muchos linimentos; en concentraciones del 50% se emplea para evitar la sudoración en lociones astringentes y anhidroticas, también para limpiar y endurecer la piel, del 60% al 90% es germicida, al 70% es un buen antiséptico para la piel.

En concentraciones del 25% se usa para bañar la piel con el propósito de refrescar y reducir las fiebres; también se usa como disolvente para limpiar la piel salpicada por fenol.

Almacenamiento:

Se conserva un frasco de vidrio en lugar seco y aislado de las sustancias inflamables.

ANEXO N° 2

MONOGRAFÍA DEL AGUA DESTILADA ⁽²³⁾

Descripción:

Es un líquido incoloro y limpio, sin olor ni sabor, no debe alterar el color del papel tornasol.

Propiedades: Vehículo y disolvente para preparar formas farmacéuticas líquidos para administración interna (jarabes suspensiones, etc.) y para administración externa (productos dermatológicos).

Solubilidad:

Es miscible en alcohol.

Conservación:

Debe conservarse en frascos de vidrio insoluble como el pyrex, los cuales deben limpiarse con frecuencia y lavarse con agua muy caliente. Si no se toman precauciones extraordinarias durante el almacenamiento para evitar la contaminación el agua destilada se vuelve inútil para su empleo.

ANEXO N° 3

MONOGRAFÍA DEL MENTOL ⁽²³⁾

Descripción: Cristales generalmente en forma de agua, incoloros, hexagonales, masas fundidas o polvo cristalino, con un olor agradable similar a la menta.

Solubilidad: Muy soluble en alcohol, cloroformo o éter, totalmente soluble en ácido acético glacial, aceite mineral o aceites fijos y volátiles; muy poco soluble en agua.

Incompatibilidades: Produce un líquido o una masa blanda cuando se tritura con alcanfor, fenol, hidrato de cloral, resorcinol, timol, u otras numerosas sustancias.

Usos:

En bajas concentraciones estimula selectivamente las terminaciones nerviosas sensoriales para el frío y por lo tanto causa una sensación de frescura, en efecto también se acompaña de cierta analgesia local, las concentraciones más altas no sólo estimulan las terminaciones nerviosas para el calor y otras formas de dolor sino que también pueden causar cierta irritación. La analgesia local y la sensación de frescura se emplea para tratar picaduras de insectos, prurito, quemaduras menores, quemaduras solares, hemorroides, odontología, llagas

bucales herpes y dolor de garganta. Se lo incorpora en productos irritantes utilizado para el tratamiento de cuadros como: acné vulgar, caspa, seborrea, callos, verrugas, pie de atleta y en preparados vaginales, para disminuir la sensación de irritación.

Dosis:

Tópico sobre la piel, como loción o ungüento de 0.1 al 2.0% en la garganta como tabletas de 0.08 al 0.12%.

ANEXO N° 4

MONOGRAFÍA DEL PROPILENGLICOL ⁽²³⁾

Formula estructural: CH₂ CH(OH) CH₂ OH

Nombre Químico: 1, 2 – propanodiol

Descripción:

Líquido límpido, incoloro, viscoso y casi inodoro, sabor ligeramente acre; densidad 1.035 a 1.037, destila por completo entre 184 y 189°C, absorbe humedad del aire húmedo.

Solubilidad:

Miscible con agua, alcohol, acetona o cloroformo; soluble en éter, disuelve muchos aceites volátiles; inmiscibles con aceites fijos.

Usos:

Es un disolvente conservador y humectante.

Debido a su presión de vapor, solubilidad, poder solvente, higroscopicidad, viscosidad y características lubricantes; sirven para muchas aplicaciones como reemplazantes efectivos de la glicerina y de los aceites insolubles en agua. Se usan bastante para conferir plasticidad como lubricantes y agentes de acabado

en el procesamiento de telas y gomas. También son importantes como agentes emulsionantes y como dispersantes para sustancias tan diversas como colorantes, resinas, aceites y diferentes tipos de productos farmacéuticos; además, se emplea a menudo como componentes de bases para ungüentos y en muchas preparaciones cosméticas.

ANEXO N° 5

MONOGRAFÍA DE METILPARABENO USP ⁽²³⁾

El metilparabeno secado a 80°C durante dos horas, contiene no menos de 96% de $C_8H_8O_3$

Descripción:

Cristales incoloros o polvos cristalinos blancos, es incoloro o tiene leve olor característico, sabor ligeramente cáustico se funde entre 125° y 128°C la USP prescribe pruebas de identificación y pureza.

Solubilidad: Un gramo se disuelve en 400 mL de agua. 2.5 mL de alcohol, 10 mL de éter y en 50 mL de agua a 80°C. Es poco soluble en benceno y tetracloruro de carbono, soluble en acetona y glicerina, aceites y grasas.

Conservación: En envases firmemente cerrados

Usos:

El metilparabeno se usa como conservador en preparados farmacéuticos en concentraciones que varían desde 0.05 a 0.25% se usa también en preparados

cosméticos que contienen grasas y aceites vegetales y animales susceptibles de descomposición.

Cuando se desea un efecto antiséptico intenso, podrá usarse una concentración de tres o cinco veces, la mencionada, pues el metilparabeno y otros ésteres del ácido p-hidroxibenzoico son inodoros, solubles en aceites e inofensivos para la piel en tales proporciones. Los ésteres se disuelven en agua hirviendo y se agregan después del preparado, pero cuando no hay agua en la fórmula pueden disolverse en alcohol, acetona, trietanolamina glicerina, aceites esenciales, o grasas derretidas.

Una combinación de dos o más ésteres del ácido hidroxibenzoico tiene un valor antiséptico, sinérgico, esto es: el efecto antiséptico de la combinación es mayor que el efecto total calculado de los componentes, así un preparado con 0.15% del éster propílico (propilparabeno) y 0.05% del éster bencílico tiene un alto valor antiséptico y es apropiado para preparar cremas antisépticas (propilparabeno). El éster etílico (Nipagin A) y el éster butílico (Botoben) se usan con el mismo fin.

La pomada hidrofílica USP, contiene como preservativos una mezcla de metilparabeno y propilparabeno, está aprobada una combinación de 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno para que sirva de conservador.

ANEXO N° 6

MONOGRAFÍA DE PROPILPARABENO ⁽²³⁾

(p-hidrobenczoato propílico)

Descripción:

Cristales incoloros o polvo blanco. Es inodoro. Se funde entre 95° y 98°C.

Solubilidad:

Un gramo de propilparabeno se disuelve en 1000 mL de agua.

Es soluble en alcohol, acetona éter y aceites.

Usos:

Se usa como conservador en productos farmacéuticos y cosméticos.

ANEXO N° 7

MONOGRAFÍA DEL ALCANFOR ⁽¹⁷⁾ ⁽²³⁾

Descripción:

Cristales incoloros blancos, gránulos o masas cristalinas o como masas voluminosas incoloras a blancas de olor penetrante y característicos, sabor picante y aromático y fácilmente pulverizable en presencia de un poco de alcohol, éter o cloroformo, funde entre 174°C y 179°C se volatiliza lentamente a temperatura ambiente.

Solubilidad:

Un gramo es soluble en 800 mL. de agua, es soluble en un mL. de alcohol, alrededor de 0.5mL de cloroformo o un mL de éter muy soluble en disulfuro de carbono, solventes hexano o aceites fijos y volátiles.

Incompatibilidades:

Forma un líquido o una masa blanda cuando se frota con hidrato de cloral, hidroquinona, fenol, mentol, salicilato de fenilo, resorcinol, ácido salicílico, timol u otras sustancias.

Es precipitado de su solución alcohólica por el agregado de agua y de su solución acuosa por el agregado de sales solubles.

Usos:

Localmente analgésico suave, levemente analgésico (antipruriginoso) y rubefaciente. Cuando se aplica sobre la piel para aliviar prurito por picadura de insecto, se emplea como contrairritante para articulaciones inflamadas esquinse y otros cuadros reumáticos e inflamatorios como los catarros en la garganta y los bronquios. Aunque el paciente puede sentirse mejor la inflamación no resulta afectada. Sin embargo la vasoconstricción, reflejo local, puede mediar un leve efecto descongestivo nasofaringe.

Dosis:

Como loción, crema, aerosol ó ungüento al 0.1 – 3% como irritante 3 al 11%

ANEXO N° 8

MONOGRAFÍA DE HIDROQUINONA ⁽¹⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽²³⁾

1,4- Bencenodiol, P-dihidroxibenceno, Hidroquinol, Quinol, Eldoquin y Eldopaque.

Preparación:

Se emplean distintos procedimientos uno de ellos consiste en hacer reaccionar una solución de ácido sulfúrico de anilina con dióxido de manganeso y reducir la p- benzoquinona resultante con bisulfito de sodio.

Descripción:

Agujas finas y blancas, se oscurecen por exposición al aire, funden en 172 y 174°C.

Solubilidad:

Un gramo en alrededor de 17 mL de agua. 4 mL de alcohol, 51 mL de cloroformo o 16.5 mL de éter.

Usos:

Agente hipopigmentante empleado en formas percutaneas para aclarar áreas localizadas de la piel hiperpigmentadas, como lunares cutáneos léntigo, melasma, cloasma, pecas, etc.

Su acción es temporal de modo que es necesario repetir sus aplicaciones a intervalos frecuentes es levemente irritante y puede determinar la aparición de eritema y rash lo que requiere la suspensión de la droga. La hidroquinona no debe ser usada cerca de los ojos o en heridas abiertas; esta contra indicada en presencia de quemaduras solares o piel irritada, no debe usarse en niños.

La ingestión de un gramo produce vértigo, nauseas, vomito, sensación de sofocación, respiración superficial, cianosis y otros.

Dosis:

Tópico sobre la piel adultos y niños mayores de 12 años, como crema, gel, loción o ungüento del 2 al 4%, el área afectada una o dos veces al día.

Forma farmacéutica:

Crema del 2 al 4%, gel 4%, loción al 2%, ungüento 2 y 4%.

ANEXO N° 9

RECURSOS MATERIALES

MATERIA PRIMA:

Especie vegetal: flores de *Mirabilis Jalapa*

Hidroquinona

Alcohol etílico

Glicerina

Propilenglicol

Emulgade CBN

Emulgin B₁

Emulgin B₂

Fragancia Hidrosoluble

Alcanfor

Mentol

Metil parabeno

Propil parabeno

Agua destilada

Cutina MD

Alcohol cetílico

Lanette O

REACTIVOS:

Cloroformo

Rojo de Sudán

Azul de metileno

Peptona al 1 %

Tween 20 al 2 %

Buffer fosfato pH 7.2

Agar nutritivo

Agar cetrimide

Caldo casoy

Tricloruro de hierro

Subacetato de plomo TS

Dicromato de potasio

Gelatina 5%

Cafeína

Clorhidrato de quinina 5%

Magnesio metálico

Ácido clorhídrico concentrado

Amoniaco

Hidróxido de sodio 2N

Ácido sulfúrico concentrado

Anhídrido acético

ácido acético glacial

Sulfato ferroso

Piridina

Nitroprusiato de sodio

Ácido 3,5 dinitrobenzoico

Acetato de etilo

Benceno

Ácido pícrico

Cloruro de benzalconio al 2 %

Texapon N/70

CRISTALERIA:

Balones

Agitadores

Balones de fondo redondo

Probetas

Vidrio reloj

Beakers

Pipetas volumétricas

Pipetas mohr

Mortero y pistilo

Placas de petri

Aparato de extracción

Aparato de destilación

Botella de Roux

Crisol

Tubos de ensayo

Ampolla de separación

EQUIPO:

Autoclave

Balanza analítica

Balanza granataria

Baño María

Cámara extractora de gases

Desecadores

Estufa

Hot plate

Microscopio

Refrigeradora

Rotavapor

OTROS:

Espátulas

Mechero

Gradillas

Malla de asbesto

Pinza de extensión

Pinza de sostén

Trípodes

Soportes

Mascarilla

Guantes de goma

Tijeras

Algodón estéril

Gasa estéril

Papel toalla

Papel glassin

Papel pH

Papel filtro Whatman No. 40

Termómetro

Tamiz

CERTIFICADO DE ANALISIS

EUMULGIN® B 1

Produktname	Product name
Eumulgin® B 1	Eumulgin® B 1
Funktion / Substanzklasse	Function / substance class
O/W Emulgator, nichtionisch	O/W emulsifier, nonionic
Chemische Bezeichnung	Chemical name
Polyoxyethylen-12-Cetylstearylalkohol	Polyoxyethylene- 12-Cetostearyl alcohol

INCI name

Ceteareth-12

CASR-No.

68439-49-6

EINECS / ELINCS-Nr.

polymer

**International
standard:**

JCIC:	POE Cetyl/Stearyl Ether (Ingredient Code 501125)
Ph. Eur. 3, 1997:	Macrogol cetostearyl ether - reduced specification

Quality control data*Data for quality release which are certified.*

Appearance	conforms to standard	
Odour	conforms to standard	
Hydroxyl value	70 - 75	DGF C-V 17a
Water	max. 1.0 %	DGF C-III 13a
Solidification point	34 - 37 °C	DGF C-IV 3c
Clouding temperature (1 % in water)	90 - 97 °C	DIN 53917
pH value (1 % sol.)	6.0 - 7.5	DGF H-III 1
Free ethylene oxide	< 1 ppm	TEGEWA method

Additional product descriptive data*Data which are statistically proven but not regularly determined.*

Molecular weight	approx. 780 g/mol
Lieferform	Form of delivery
festе Masse	solid mass

Anwendung

Cremes, Saiben, Lotionen vom Typ O/W.

**Eigenschaften /
Besonderheiten /
Anmerkungen**

Besonders unempfindlich gegen störende Wirkstoffe. Niedrige Dosierung.

Rezeptur

[Sprühbare Haarpflegeemulsion \(96/038/1\)](#)
[Sprühbare Haarpflegeemulsion \(96/038/2\)](#)
[Sprühbare Haarpflegeemulsion \(96/038/3\)](#)
[Sprühbare Haarpflegeemulsion \(96/038/4\)](#)
[Sprühbare Haarpflegeemulsion \(96/038/5\)](#)
[Sprühbare Hgarkur \(98/015/5\)](#)
[O/W-Pflegecreme mit Vitamin E \(89/328/8\)](#)
[O/W-Hautcremes \(89/318/8, 89/318/9\)](#)

Uses

Creams, ointments, lotions of the O/W type.

**Properties /
Characteristics /
Comments**

Particularly stable against disturbing additives. Low dosage.

Formulae

[Sprayable hair care emulsion \(96/038/1\)](#)
[Sprayable hair care emulsion \(96/038/2\)](#)
[Sprayable hair care emulsion \(96/038/3\)](#)
[Sprayable hair care emulsion \(96/038/4\)](#)
[Sprayable hair care emulsion \(96/038/5\)](#)
[Sprayable hair care conditioner \(98/015/5\)](#)
[O/W-Care cream with Vitamin E \(89/328/8\)](#)
[Skin creams O/W \(89/318/8, 89/318/9\)](#)

All products in the text marked with an ® are trademarks of the Cognis group.

Suggestions for processing and use of our products as well as possible formulation suggestions are provided noncommittally in accordance with our knowledge and information. They do not discharge our customers from testing the products on suitability for processes and purposes they are destined for. We are only liable for a damage caused intentionally or by gross negligence. However, we are under no circumstances liable for consequential damage. Each processor is liable for the compliance of all legal regulations, including patent legislation.

Cognis does not guarantee the suitability of a product for a user-specific purpose.

Cognis Deutschland
GmbH

Care Chemicals Division

D-40551 Düsseldorf



CERTIFICADO DE ANALISIS

EUMULGIN® B 2

Produktname	Product name
Eumulgin® B 2	Eumulgin® B 2
Funktion / Substanzklasse	Function / substance class
O/W Emulgator, nichtionisch	O/W emulsifier, nonionic
Chemische Bezeichnung	Chemical name
Polyoxyethylen-20-Cetylstearylalkohol	Polyoxyethylene-20- Cetostearyl alcohol

INCI name

Ceteareth-20

CASR-No.

68439-49-6

EINECS / ELINCS-Nr.

polymer

**International
standard:**

JCIC:	POE Cetyl/Stearyl Ether (Ingredient Code 501125)
Ph. Eur. 3, 1997:	Macrogol cetostearyl ether - reduced specification

Quality control data*Data for quality release which are certified.*

Appearance	conforms to standard	
Odour	conforms to standard	
Acid value	max. 0.5	DGF C-V 2
Hydroxyl value	49 - 55	DGF C-V 17a
Saponification value	max. 1	DGF C-V 3
Water content	max. 1 %	DGF C-III 13a
Refractive index (60 °C)	1.448 - 1.452	DGF C-IV 5
Clouding temperature (1 % in 5 % NaCl-sol.)	90 - 94 °C	DIN 53917
Solidification point	39 - 42 °C	DGF C-IV 3c
pH value (1 % sol.)	6.0 - 7.5	DGF H-III 1
Alkaline impurity (0.1 in HCl/2 g)	max. 0.5 ml	BP
Free ethylene oxide	< 1 ppm	TEGEWA method

Additional product descriptive data*Data which are statistically proven but not regularly determined.*

Molecular weight	approx. 1100 g/mol
Lieferform	Form of delivery
Pastillen	Pellets
Anwendung	Uses
Crems, Salben, Lotionen vom Typ O/W.	Crems, ointments, lotions of the O/W type.
Eigenschaften / Besonderheiten / Anmerkungen	Properties / Characteristics / Comments
Besonders unempfindlich gegen störende Wirkstoffe. Niedrige Dosierung.	Particularly stable against disturbing additives. Low dosage.
Rezeptur	Formulae
Sprühbare Deo-Emulsion mit Hydagen® CAT und Locron L (94/127/1)	Deo emulsion with Hydagen® CAT and Locron L for spray application (94/127/1)
Antiperspirant spray (F-1724.302)	Antiperspirant spray (F-1724.302)
Haarspülung (91/344/1)	Hair rinse (91/344/1)
Intensiv Haarspülung (C-FA-316/01)	Hair rinse for intensive care (C-FA-316/01)
Haarspülungen mit kosmetischem Öl (93/058/34, 93/058/35)	Hair rinses with cosmetic oil (93/058/34, 93/058/35)
Haarspülung mit Shea Butter (93/058/50)	Hair rinse with shea butter (93/058/50)
Haarspülung mit Weizenprotein (93/058/49)	Hair rinse with wheat protein (93/058/49)
Haarspülung mit Dehyquart L 80 (97/197/4)	Hair rinse with Dehyquart L 80 (97/197/4)
O/W Reinigungsemulsion (94/204/2)	O/W Cleansing lotion (94/204/2)
O/W-Creme schwach fettend (91/254/8)	O/W cream low fattening (91/254/8)
O/W-Pflegecreme mit Vitamin E (89/328/8)	O/W-Care cream with Vitamin E (89/328/8)
O/W-Hautcremes (89/318/8, 89/318/9)	Skin creams O/W (89/318/8, 89/318/9)
Sprühbare O/W-Emulsion (93/060/24)	O/W lotion for spray application (93/060/24)
Alkoholfreies After Shave Balm (93/279/17)	After shave balm without alcohol (93/279/17)
After Shave Balm mit Gluadin® Almond (93/238/12.2)	After shave balm with Gluadin® Almond (93/238/12.2)
Sprühbare Sonnenschutz-Emulsion (93/199/65)	Sun protection emulsion for spray application (93/199/65)
O/W-Sonnenschutzlotion für Sprühanwendung (94/231/13)	O/W sun protection lotion for spray application (94/231/13)
Sonnenschutzemulsion, wasserfest, sprühbar (93/199/70)	Sun protection emulsion, water-repellent, sprayable (93/199/70)
After Sun mit Panthenol, sprühbar (94/192/8)	After sun with Panthenol for spray application (94/192/8)



ANEXO N° 12

Omya Peralta GmbH

Omya Peralta GmbH, Kanalstrasse 44, D-22085 Hamburg

D-22085 Hamburg
Kanalstrasse 44
Tel. (040) 65872-0
Fax. (040) 65872-200

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	Hydroquinone pro photo
Quantity	50 kg net
Packing	25 kg bags
Batch No.	10-2280-299
Mfg. Date	09/2002
Best before	retest after 12 month

Aspect	white to yellowish fine cryst. powder
Chemical formulary	C6 H6 O2
Mol weight	110,1 g/Mol
pH-value	4
Assay	min. 99 %
Iron (Fe)	max. 20 ppm
Water	max. 0.5 %
Turbidity	clear
Melting point	171° - 175°C

Data as received from our supplier/manufacturer

OMYA PERALTA GMBH

Handwritten:
Banco 114
09/09/02
10/02

Apartado Postal 727
Avenida Irazú 166
Colonia Costa Rica
San Salvador, El Salvador
Tel.: 270-0222 con 5 Troncales
Fax: 270-1501
E-mail: falmar@netcomsa.com



CERTIFICADO DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA

NOMBRE Y CONCENTRACION
PROPILENGLICOL

RETACEO
CF - 25685

NCU 2750 - MP

FECHA FABRICACION NOVIEMBRE 2001

LOTE CA - 2420102

FECHA VENCIMIENTO NOVIEMBRE 2004

DESCRIPCION

Líquido claro y siruposo libre de partículas suspendidas
Parcialmente Inodoro y Viscoso

DETERMINACION	LIMITES	RESULTADO
GRAVEDAD ESPECIFICA	ENTRE 1.030 - 1.041	1.0385
IDENTIFICACION	REACCIONA PRODUCIENDO UN OLOR A FRUTAS	APROBADO
DETERMINACION DE SULFATOS	NO DEBE PRODUCIRSE TURBIDEZ	APROBADO
DETERMINACION DE CLORUROS	NO DEBE PRODUCIRSE TURBIDEZ	APROBADO
DETERMINACION DE ACIDEZ	NO REQUIERE MAS DE 0.2 ml DE NaOH 0.1 N	0.15 mL de Rvo.
**	**	**
**	**	**

OBSERVACIONES

La Gravedad Especifica, La Determinación de Acidez son APROBADO

CODIGO DE ANALISIS PEG - 2 / 2	DECISION APROBADO	
FECHA INGRESO MUESTRA 16 de JULIO de 2002	FECHA DE ANALISIS 17 de JULIO de 2002	
METODO DE REFERENCIA UTILIZADO USP XXIV	FECHA DE EMISION DEL CERTIFICADO 17 de JULIO de 2002	
ANALISTA Y SELLO LABORATORIO <i>Rocio Diaz</i> LICDA. ROCÍO DÍAZ		
ELABORADO EN EL SALVADOR POR LABORATORIOS FALMAR		

ANEXO N° 14

SOMA - **Chemie**
GmbH & Co. KG

SOMA CHEMIE GmbH & Co. KG · Steilshooper Str. 112 · D-22305 Hamburg

Senores
Laboratorios Falmar S.A. de C.V.
Col. Costa Rica Ave. Irazu No. 166
San Salvador
El Salvador

Steilshooper Str. 112
D-22305 Hamburg

Phone: (040) 5 33 06 80
Telefax: (040) 61 70 12
e-mail: s.marlensen@soemachemie.de
n.duewell@soemachemie.de

Bankers:
Deutsche Bank AG (BLZ 200 700 00) acc. No. 50 50 711

28 March 2002

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : Menthol crist. BP/USP
Quantity : 50 kgs
Batch no. : NE-80-2001
Invoice no. : 2303/V-14154
Man date: 7/2001 exp date: 7/2005

Description : colourless crystals resembling that of
Peppermint like
Solubility : Soluble in alcohol, chloroform,
solvent, ether, liquid paraffin and
in essential oils
Identification : complies with BP specs
Melting point : 42-44 °C
Acidity/Alcalinity : neutral to litmus
Specific optical rotation : -49 to -50°
Assay by GLC : 99,62%
Non volatile residue : not > 0.5% at 105°

The material complies with BP/USP standards/specifications

As received from our suppliers

SOEMA Chemie GmbH & Co. KG

RETACED 771
FACT N° 2303
09/11/2002

ANEXO N° 15

Apartado Postal 727
 Avenida Irazú 166
 Colonia Costa Rica
 San Salvador, El Salvador
 Tel.: 270-0222 con 5 Troncales
 Fax: 270-1501
 E-mail: falmar@netcomsa.com



CERTIFICADO DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA

NOMBRE **ETANOL FORMULA 90 GL** NCU **2875 - MP**

LOTE **DS - 20107** FECHA FABRICACION **AGOSTO 2002**

RETACEO **N/A** FECHA VENCIMIENTO **AGOSTO 2005**

DESCRIPCION

Liquido incoloro y transparente con leve olor caracteristico que es neutro a los indicadores.

DETERMINACION	LIMITES	RESULTADO
IDENTIFICACION	Producción de una coloracion Rosa	APROBADO
	Produce un cambio de color de naranja a verde	APROBADO
GRADO ALCOHOLICO	90° ± 0 - 3°	92°
IMPUREZAS DE HIERRO CLORUROS Y SULFATOS	AUSENCIA TOTAL	APROBADO
GRAVEDAD ESPECIFICA	0.805 - 0.8299	0.8281
SUSTANCIAS INSOLUBLES	AUSENCIA TOTAL	APROBADO
AUSENCIA DE METANOL EN LA MUESTRA	EN LA REACCION NO HABRA PRODUCCIÓN DE COLOR VIOLETA	APROBADO
ACIDEZ	NO MAS DE 0.9 mL de NaOH 0.02N	0.05 mL de NaOH 0.02N

OBSERVACIONES

La Gravedad Especifica, El Grado Alcoholicos y La Acidez son **APROBADO**

FECHA INGRESO MUESTRA	FECHA DE ANALISIS	DECISION
21 de OCTUBRE de 2002	22 de OCTUBRE de 2002	APROBADO
METODO DE REFERENCIA UTILIZADO	FECHA DE EMISION DEL CERTIFICADO	ANALISTA
USP XXIV	25 de OCTUBRE de 2002	<i>Rocio D.</i>
		LICDA. ROCIO DIAZ



ANEXO N° 16



Certificado de analisis
(DIN EN 10204)

FECHA 06.05.2003

Cognis Deutschland GmbH & Co. KG · D-40551 Düsseldorf

Henkel de El Salvador S.A. de C.V.
Garc.Flamence Bodeg.Play AM Park
Apartado 2547
00000 SAN SALVADOR
EL SALVADOR

SU PEDIDO: 03169
FECHA SU PEDIDO: 11.04.2003
CTD. (NETO) 1.000,000 KG
MEDIOS DE TRANSPORT: 80776428/000030
NOTA DE ENTREGA:

CLIENTE N°: 73165
NUESTRO PEDIDO: 417557

Correspondant: Frau Rubio
Care Chemicals
Telefono: 004921179402704
Fax: 00492117982016

Producto: EMULGADE CBN
Producto No: 40147
Lote No: CD30020001 ✓
Fecha de producción: 02.01.2003
Su producto: CODIGO 56027

Parametros	Metodos	Resultado	Especificacion	Dimension
Datos de control de calidad segun 2.3				
Aspecto	Q-A 1000.0	0	0	0=o.k.
Olor	Q-A 1008.0	0	0	0=o.k.
indice de acidez	DGF C-V 2	0.64	0 - 1	mgKOH/g
I. saponificacion	DGF C-V 3	105.5	100 - 110	mgKOH/g
Punto de gota	DGF C-IV 3b	44.2	42 - 45	°C
Datos adicionales segun 2.1				
indice de Hidroxilo	DGF C-V 17a		100 - 110	mgKOH/g
pH 1%	DGF H-III 1		6 - 7	pH

537 CPD ORGAN. PRODUKTE
Dr. Köhler
responsable del departamento de analytica
servicio de calidad

Estos datos son los resultados de nuestro control de calidad. No eximen al comprador de que efectue su propio control de calidad de entrada, y no tienen el poder de asegurar determinadas propiedades o aptitudes del producto para una utilizacion concreta.

ANEXO N° 17



FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA

RESULTADO DE ANALISIS BACTERIOLOGICO DE MEDICAMENTOS
NO ESTERILES

Nombre del producto: CLARYMAR TONICO
 Nombre del fabricante: Laboratorio de Tecnologia Farmaceutica
 Número de lote: 25-08-03
 Fecha de fabricación: 25-08-03
 Fecha de vencimiento: -----
 Fecha de Ingreso al laboratorio: 08 de Octubre de 2003
 Fecha de Análisis : 08 de Octubre de 2003
 Número de muestras : 1 muestra

Características organolépticas

Color: Café
 Consistencia: Liquida
 Olor: Característico
 pH: -----
 Sabor: -----
 Tipo de envase: Frasco plástico de 60 ml
 Volumen : 60 mL
 Información de etiqueta: Tónico quitamanchas .Uso externo

ANÁLISIS	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES DE LA FARMACOPEA ESPAÑOLA
Recuento total de mesofilos aerobios	< 100 ufc / mL	< 100 UFC/ mL
Recuento total de hongos y levaduras	< 100 ufc / mL	< 100 UFC /mL
Identificación de <i>Escherichia coli</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Salmonella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Shigella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Negativo	AUSENCIA
Otros	-----	

OBSERVACIONES: Según los resultados microbiológicos obtenidos la muestra cumple con las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española



Responsable del análisis : Lic. Coralia de Murillo

ANEXO N° 18



FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA

RESULTADO DE ANALISIS BACTERIOLOGICO DE MEDICAMENTOS
NO ESTERILES

Nombre del producto: CLARYMAR (CREMA)
 Nombre del fabricante: Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
 Número de lote: 250803
 Fecha de fabricación: 25-08-03
 Fecha de vencimiento: -----
 Fecha de Ingreso al laboratorio: 08 de Octubre de 2003
 Fecha de Análisis : 08 de Octubre de 2003
 Número de muestras : 1 muestras

Características organolépticas

Color: café
 Consistencia: semisólido
 Olor: Característico
 pH: -----
 Sabor: -----
 Tipo de envase: Tarro plástico
 Volumen : 50 gramos
 Información de etiqueta: Uso externo . No Contiene Hidroquinona

ANÁLISIS	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES DE LA FARMACOPEA ESPAÑOLA
Recuento total de mesofilos aerobios	<100 ufc /gramo	< 100 ufc /gramo
Recuento total de hongos y levaduras	<100ufc/gramo	< 100 ufc/ gramo
Identificación de <i>Escherichia coli</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Salmonella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Shigella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Negativo	AUSENCIA
Otros : No patógenos	Negativo	

OBSERVACIONES: Según los resultados microbiológicos obtenidos la muestra cumple con las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española.



Responsable del análisis :

Lic. Coralia de Murillo



ANEXO N° 19

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA

RESULTADO DE ANALISIS BACTERIOLOGICO DE MEDICAMENTOS
NO ESTERILES

Nombre del producto: CLARYMAR (CREMA)
Nombre del fabricante: Laboratorio de Tecnologia Farmacéutica
Número de lote: 9305
Fecha de fabricación: 25-08-03
Fecha de vencimiento: -----
Fecha de Ingreso al laboratorio: 08 de Octubre de 2003
Fecha de Análisis : 08 de Octubre de 2003
Número de muestras : 1 muestras

Características organolépticas

Color: café
Consistencia: semisólido
Olor: Característico
pH: -----
Sabor: -----
Tipo de envase: Tarro plástico
Volumen : 50 gramos
Información de etiqueta: Uso externo .Contiene Hidroquinona

ANÁLISIS	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES DE LA FARMACOPEA ESPAÑOLA
Recuento total de mesofilos aerobios	<100 ufc /gramo	< 100 ufc /gramo
Recuento total de hongos y levaduras	<100ufc/gramo	< 100 ufc/ gramo
Identificación de <i>Escherichia coli</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Salmonella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Shigella sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Pseudomona sp</i>	Negativo	AUSENCIA
Identificación de <i>Staphilococcus aureus</i>	Negativo	AUSENCIA
Otros : No patógenos	Negativo	

OBSERVACIONES : Según los resultados microbiológicos obtenidos la muestra cumple con las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española.

Responsable del análisis : Lic. Coralia de Murillo



ANEXO Nº 20

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO CLINICO DIRIGIDO A PACIENTES VOLUNTARIOS PARA
EVALUAR LA EFICACIA DE UN TONICO Y UNA CREMA ACLARADORA A BASE DE
EXTRACTO DE FLORES DE *Mirabilis jalapa*, Y UNA CREMA CON EXTRACTO DE FLORES
E HIDROQUINONA.

Fecha: _____

Sexo: F M

Edad: _____

Ocupación: _____

Síntomas: _____

Tiempo de padecimiento _____

Tratamiento: _____

Registro de evolución

Tiempo de tratamiento	Observación
0	
15 días	
1 Mes	
2 Meses	

Reacción Adversa: _____

Resultados: _____

Profesional responsable de seguimiento clínico: _____



ANEXO N° 21

Hospital Nacional "Monseñor Oscar Arnulfo Romero" de Ciudad Barrios,
San Miguel. Fax: 665-9379 - Téls.: 665-9483, 665-9006

CONSTANCIA DE FINALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A QUIEN INTERESE:

Por este medio hago Constar:

Que la fase de investigación clínica del trabajo de graduación titulado "Propuesta de la Formulación de una crema y un tónico a base de el extracto de las flores de Mirabilis jalapa (Maravilla) e hidroquinona para la eliminación de manchas cutáneas" cuyos autores son los bachilleres Lorena Marlucy Trejo Lozano, carnet número TL97004 y Roxana Jacqueline Claros Abarca, carnet número CA93059, ha sido finalizada obteniéndose resultados satisfactorios.

No omito manifestar que dicho estudio se realizó en veinte y cinco pacientes voluntarios en el Hospital Nacional Monseñor Oscar Arnulfo Romero Ciudad Barrios, San Miguel.

Y para los usos que las interesadas estimen conveniente, se extiende la presente en Ciudad Barrios, San Miguel, a los siete días del mes de noviembre del año dos mil tres.


Dr. Fernando Lowner
Dr. FERNANDO ANTONIO LOWNER MULLA
SECTOR EN MEDICINA
A. V. F. M. N° 2980



ANEXO Nº 22

FLORES DE *Mirabilis jalapa*.

