

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**DISEÑO Y DESARROLLO DE LOS PRODUCTOS  
DERMOCOSMÉTICOS EN EL LABORATORIO  
MALICK S.A.**

**ROGER EDUARDO ROJAS GAMBOA**

**TUTOR. DR. ALEJANDRO LEITÓN VARGAS**

**SAN JOSE, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2019**

## **Dedicatoria**

Esta tesis está dedicada a mis padres, Roger Rojas Blanco y Grettel Gamboa Barrantes, y a todos mis hermanos, quienes me han guiado y apoyado a lo largo de la vida, y en especial durante la etapa universitaria, y en momentos en los que tal vez me he sentido un poco confundido en los distintos aspectos de mi vida.

## Agradecimientos

Primero que todo, quiero agradecerle a la directora de carrera, la Doctora Eva Diana Quirós, por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto, como proyecto final de graduación, y a mi tutor, el Doctor Alejandro Leitón, el cual aceptó guiarme, y ayudarme durante todo el proceso de investigación. Además, les agradezco a Raxel, Davis y Yendry, quienes me ayudaron y apoyaron mucho durante todas las visitas que se hicieron al laboratorio de Química, en la Universidad Internacional de las Américas.

Quiero agradecerles, de forma particular, a mis amigas más especiales desde la infancia, Victoria, Luisiana y Michelle, quienes han estado ahí para mí en los tiempos más difíciles, y en especial a Victoria, que fue con la que inicié la carrera de Farmacia y siempre nos quedábamos estudiando hasta la noche, ya fuese por un quiz o por un examen. A otras amigas de mi otra universidad, como Valeria y Daniela, con las que también nos quedábamos estudiando siempre hasta tarde, y nos dábamos apoyo durante esas largas noches de estudio.

Además, a las personas más especiales, quienes fueron mis compañeros en una que otra materia en la Universidad Internacional de las Américas, Natalia, Falon, Diego, Diana, Adriana, quienes hacían que mis días más estresados estuvieran llenos de risas, con lo que lo relajaban a uno bastante y hacían que todos esos ratos fuesen más llevaderos. Y que también me aceptaron en el grupo de laboratorio de Química Analítica 2, aunque haya llegado en semana 4 a clases. Los quiero montones, y aprecio mucho la amistad que me han brindado, y quiero que sepan que acá estaré para cualquier cosa que necesiten.

A unas compañeras que se volvieron muy importantes y mis amigas en estos últimos años, las cuales conocí a mediados de la carrera, Melissa, Valery, Franciny, Sofía, Ariana, Hellen. Ellas han estado incondicionalmente ahí para cualquier cosa, y me enorgullece poder decir que me consideran su amigo. Las quiero montones. Muchísimas gracias por todos esos buenos momentos que pasamos tanto en la universidad, como en algún restaurante, o en el bar de la esquina. Espero podamos seguir conservando esta linda amistad, a pesar del tiempo o de la distancia.

Andrés und Rodrigo, zwei Personen, die ich vor einem genauen Jahr kennengelernt habe, die sehr besonders in meinem Leben geworden sind, und sind immer da für mich, um mich mit jeden Krisen zu helfen, die ich vielleicht erleidige in diesem Moment, oder sie sind immer da, um mich fast die 24 Stunden vom Tag zu hören. Vielen Dank, weil ihr habt mich nicht erlaubt, den holländischen Sprachkurs machen, vor ich mit der Uni schon fertig bin. Ich schätze alles, das ihr für mich macht, und ich will, dass ihr wisst, dass ich hier für euch bedingungslos bin.

Un agradecimiento especial para Diana. Mi cómplice rompe dietas, quien siempre ha estado ahí para mí, para escuchar todo lo que tengo que decir y me aconseja, y me habla duro, siendo esto muchas veces necesario para poder reaccionar, y empezar a hacer las cosas como se deben. Gracias por todas esas veces que fuimos a comer, y no nos bastaba con el plato principal, sino que también pedíamos entrada, y hasta postre. Quiero que sepas que siempre estaré ahí para cualquier cosa que necesites, y aún más si se trata de ir a algún restaurante.

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	11
Planteamiento del Problema .....	11
Objetivos.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos .....	12
Justificación .....	13
Antecedentes.....	15
Antecedentes Internacionales .....	15
Antecedentes Nacionales .....	17
Proyecciones.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	19
2.1. Piel.....	19
2.1.1. Afecciones en la piel.....	21
2.1.1.1. Manchas en la piel. ....	21
2.1.1.1.1. Causas de manchas en la piel.....	22
2.1.1.1.2. Tratamientos de manchas en la piel.....	24
Agentes opacos cubrientes.....	25
Agentes oxidantes.....	25
Compuestos de mercurio .....	27
Hidroquinona .....	28
Catecol y sus derivados.....	29
Ácido ascórbico .....	29
2.1.1.1.3. Propiedades del ácido hidroxicinámico.....	29
2.1.1.2. Acné vulgaris. ....	31

2.1.1.2.1. Causas de acné.....	32
2.1.1.2.2. Clasificación del acné.....	35
2.1.1.2.3. Tipos de acné.....	36
Acné comedónico.....	36
Acné neonatal.....	37
Acné infantil.....	37
Acné prepuberal.....	37
Acné venenata.....	40
Acné ocupacional.....	41
Acné estival.....	41
Acné con edema facial.....	42
Acné queiloideo.....	42
Acné inducido por fármacos.....	42
Acné rosácea.....	42
2.1.1.2.4. Tratamientos del acné.....	43
2.1.1.2.5.1. Tratamientos sistémicos.....	43
Antibióticos.....	43
Hormonas.....	44
Isotretinoína.....	45
2.1.1.2.5.2. Tratamientos tópicos.....	46
Retinoides.....	46
Antibióticos.....	47
Peróxido de benzoilo.....	47
Ácido azelaico.....	48
Ácido salicílico.....	49

2.1. 1.3. Características de los productos .....	50
2.1.1.3.1. Cosmético .....	50
2.1.1.3.2. Cremas.....	50
2.1.1.3.3. Hidrogeles.....	52
2.1.1.3.4. Excipientes.....	53
2.1.1.3.5. Empaque primario y secundario.....	59
2.1.1.3.6. Características del empaque primario de la forma farmacéutica ...	59
2.1.1.3.7. Producto .....	60
2.1.1.3.8. Precio.....	60
2.1.1.3.9. Distribución.....	61
2.1.1.3.10. Promoción .....	61
2.1.1.3.11. Misión de los productos .....	61
2.1.1.3.12. Objetivo del producto.....	61
2.1.1.3.13. Las metas del producto.....	61
2.1.1.3.14. F.O.D.A. del producto.....	62
2.1.1.3.15. Análisis de la competencia.....	62
2.1.1.3.16. Estado de ciclo de vida del producto.....	63
2.1.1.3.17. Segmentación del mercado .....	63
2.1.1.3.17.1. Ámbito geográfico .....	63
2.1.1.3.17.2. Ámbito demográfico .....	63
2.1.1.3.17.3. Ámbito psicográfico.....	64
2.1.1.3.17.4. Ámbito conductual.....	64
2.1.1.3.18. Determinación de las clases sociales.....	65
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	66
Enfoque de Investigación.....	66

Diseño de la investigación .....	66
Tabla 4. Cuadro de variables .....	67
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	69
4.1. Discusión de resultados de la crema de ácido hidroxicinámico .....	69
4.2. Discusión de resultados del gel con Ácido Salicílico .....	75
4.3. Discusión de los procesos industriales.....	77
4.4. Discusión de material de empaque .....	78
4.5. Discusión de las etiquetas .....	80
4.6. Discusión del registro ante el Ministerio de Salud .....	82
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	83
5.1. Conclusiones obtenidas.....	83
5.2. Recomendaciones .....	84
REFERENCIAS.....	85

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ilustración de los aspectos que pueden estar asociados con el estrés oxidativo y el proceso de envejecimiento de la piel, y las metodologías <i>in vivo/in vitro</i> que pueden investigar la eficacia de los antioxidantes.....	22
Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología del acné.....	31
Figura 3. Comedogénesis. Estados evolutivos de la lesión.....	35
Figura 4. Espectro de acción de las sustancias antiacnéicas tópicas.....	45
Figura 5. Desplazamiento de agua al agregar una masa de crema.....	72
Figura 6. Resultados obtenidos con el viscosímetro, para determinar la viscosidad de la crema en la Universidad Internacional de las Américas.....	73
Figura 7. Resultados obtenidos con el viscosímetro, para determinar la viscosidad del gel en la Universidad Internacional de las Américas.....	75
Figura 8. Empaque primario del gel de ácido salicílico para el tratamiento del acné leve.....	79
Figura 9. Empaque primario para la crema de ácido hidroxicinámico, para el tratamiento de manchas en la cara.....	80
Figura 10. Etiqueta para los envases de la crema de ácido hidroxicinámico.....	81
Figura 11. Etiqueta para los envases del gel de ácido salicílico.....	81

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Principales ventajas y desventajas de las cremas.....	49
Tabla 2. Análisis F.O.D.A. de la crema de ácido hidroxicinámico, y del gel de ácido salicílico.....	60
Tabla 3. Ingreso promedio de las clases sociales.....	64
Tabla 4. Cuadro de variables.....	66
Tabla 5. Cambios de pH con cada gota de trietanolamina, que se le agrega a la emulsión.....	69
Tabla 6. pH de la emulsión en función de la concentración de la solución amortiguadora en la formulación.....	70

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

Los ácidos hidroxicinámicos están presentes en muchas plantas como metabolitos para protección contra los rayos UV; de ahí viene la idea de extraerlos para luego ser utilizados en formulaciones dermocosméticas para uso humano, con el fin de tener una protección especial ante los rayos UV, a los cuales se exponen las personas muy frecuentemente; además de tener un efecto aclarante en la piel, en especial cuando hay presencia de manchas en esta, las cuales pueden ser precursoras de cáncer de piel en muchas personas, y las cuales se ha visto un gran aumento en los últimos años. (Mairena, 2014).

Otro problema que sufre la población, de manera muy frecuente, es el acné. Dentro de esta enfermedad hay varios niveles de infección, siendo más frecuente en hombres que en mujeres, y es la tercera enfermedad dermatológica más frecuente. Ligados a estos niveles de infección se encuentran los niveles de lesiones en la piel que sufre el paciente. Un compuesto que puede ser utilizado de forma muy eficiente para tratar estas lesiones es el ácido salicílico, el cual, a concentraciones bajas, tiene un efecto queratolítico, mejorando los síntomas del acné. (Monestel, 2016).

El laboratorio Malick S.A. fue creado inicialmente como un laboratorio de productos cosméticos; sin embargo, la idiosincrasia de los productos que actualmente se crean para ser comercializados no está en el área dermocosmética. El laboratorio ha tenido un enfoque, últimamente, en la producción de distintos tipos de alcoholes, para ser comercializados en farmacias.

Los productos cosméticos, que antes comercializaba el laboratorio, presentaron ciertos problemas con sus registros sanitarios, por lo cual tuvieron que ser retirados del mercado. Después de este evento, la gerencia del laboratorio vio la necesidad de crear una línea dermocosmética para sustituir la línea de productos que fueron retirados, con el fin de mantener sus productos, aumentando la presencia, y que no se desabasteciera al mercado

con estos productos. Por esta razón se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la mejor combinación y proporción de excipientes para obtener las formulaciones que sean estables a lo largo del tiempo y que, además, sean aceptables para el público?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Desarrollar una crema de ácido hidroxicinámico para manchas en la piel y un gel de ácido salicílico para el acné en Laboratorios Malick S.A., en el periodo de octubre del 2018 a noviembre del 2019.

### **Objetivos específicos**

Descubrir la mejor combinación de excipientes, así como sus proporciones, para obtener una formulación exitosa de la crema de ácido hidroxicinámico para personas con manchas en la piel, y de un gel de ácido salicílico para personas con acné.

Describir el proceso de formulación de la crema de ácido hidroxicinámico para manchas en la piel, y un gel de ácido salicílico para el acné.

Construir el proceso de especificaciones internas, certificados de análisis, fórmula maestra, orden de producción, diseño de la etiqueta y protocolo de envasado para la preparación del lote piloto y su producción, a nivel industrial.

Registrar, ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, la crema de ácido hidroxicinámico y el gel de ácido salicílico, para poder comercializarlos.

### **Justificación**

El uso de fármacos vía oral para el tratamiento del acné está muy limitado a las condiciones de salud que presenta el paciente, y al grado de severidad que esté presentando con esta enfermedad. En muchos casos no se puede utilizar este tipo de productos, o simplemente no es necesario el uso de ellos; por lo tanto, se utilizan como tratamientos de elección las cremas en los casos de acné leve, mientras que se dejan los tratamientos orales para casos más severos o muy específicos. (Varela, 2017).

Los tratamientos del acné, que son usados con mayor frecuencia, pueden traer efectos adversos, que pueden parecer más graves que la misma enfermedad. Entre los más utilizados están los tratamientos tópicos que contienen peróxido de benzoílo, el cual tiene el efecto de eliminar bacterias, reduce la inflamación y exfolia las células muertas. Estos medicamentos pueden presentar un efecto secundario bastante frecuente, el cual es la piel irritada, y con un efecto escamante; en muchas ocasiones puede haber ardor y comezón.

También se utilizan los tratamientos antibióticos, los cuales son utilizados cuando se necesitan reforzar los tratamientos tópicos, ya que estos no son suficientes. Uno de los antibióticos más utilizados en estos casos es la Doxiciclina. Esta molécula puede tener, como efecto secundario, volver la piel muy sensible al sol, además de que la bacteria puede volverse resistente al medicamento, cuando es utilizado por un tiempo muy extenso.

Los casos de acné severo son tratados generalmente con moléculas de isotretinoína, lo cual es considerado uno de los tratamientos más efectivos que hay, ya que reseca la raíz del acné, previniendo los granos en muchos de los casos. Cuando un médico prescribe este medicamento, el paciente debe hacerse exámenes de sangre con frecuencia, para controlar cómo se está comportando el cuerpo con el medicamento. Otros efectos secundarios que se observan con frecuencia, cuando se utiliza esta molécula, son la resequedad en varias partes del cuerpo y la fotosensibilidad.

Las manchas en la piel pueden llegar a causar problemas de mayor gravedad a futuro, si los pacientes no toman las medidas necesarias para evitar exponerse más tiempo del que necesitan, o si no son tratados a tiempo. Cada vez se ve un aumento de casos de cáncer de piel, en los cuales muchas veces todo inició por manchas a las que no se les presentó la debida atención. Cuando el paciente ya presenta manchas en las distintas zonas

de la piel, puede utilizar varios productos para tratarlas, entre ellos los productos cosméticos. (Mairena, 2014).

Las personas utilizan, en promedio, una buena cantidad de productos para el cuidado de la piel; sin embargo, muchos no son de buena calidad, o no brindan el efecto que desean tener ellas. Es muy frecuente que las personas creen que cuanto más caro sea el producto, de mejor calidad es este, y se obtendrán mejores efectos. Esto no siempre es correcto, ya que muchas personas tienen necesidades distintas, las cuales se pueden ajustar a las distintas ofertas del mercado. (Salcedo, 2018).

Otro problema muy frecuente que presentan los pacientes, que deciden utilizar cremas para tratar manchas en la cara, o para aclarar la piel en estas zonas, es que tienen falsas expectativas a la hora de utilizarlos. Muchas personas esperan tener un milagro con estos productos, en un corto plazo, cuando en realidad los efectos positivos se ven en un mediano-largo plazo. (Salcedo, 2018).

Debido a la naturaleza y confidencialidad del presente trabajo, y su relación con el laboratorio donde se desarrollaron los productos cosméticos, hay reserva en incluir ciertos datos o informaciones referentes al laboratorio Malick S.A., los cuales permitirían darle una continuidad lógica al trabajo.

## **Antecedentes**

### **Antecedentes Internacionales**

Un estudio realizado por Cinco et al. (2017), determinó las contribuciones individuales de los principales ácidos hidroxicinámicos encontrados en el sorgo, a la capacidad antioxidante total, así como interacciones entre estos compuestos. Los investigadores concluyeron que la presencia de distintos ácidos hidroxicinámicos puede ayudar en distintas formas, como sinergismo o antagonismo, además de que tienen un gran potencial biológico de actividades.

En la revisión llevada a cabo por Ferreira, Filomena Barreiro, González-Paramás & Taofiq (2017), los autores dan una breve reseña de los beneficios que presentan los ácidos hidroxicinámicos que han sido comprobados hasta el momento, entre los cuales se encuentran las propiedades antiedad y despigmentantes, potencial antiinflamatorio, actividad antimicrobiana, entre otras más. También mencionan acerca de los desafíos que presentan estos ácidos a la hora de usarse en formulaciones para productos tópicos.

Los autores concluyen que los ácidos hidroxicinámicos pueden ser de un gran interés para la cosmetología, por sus interacciones con varios procesos bioquímicos, como filtro UV, inhibidores de la melanina, promoción de la síntesis de colágeno, entre otras más. Sin embargo, varios estudios clínicos, cinéticos y de varios tipos han demostrado grandes retos para poder aprovechar los beneficios completos de estos compuestos, y entre ellos se tiene, como ejemplo, el hecho de que puedan atravesar membranas biológicas con éxito.

Los autores Alexopoulos et al. (2018) realizaron un experimento, en el que lograron obtener una serie de compuestos con actividades biológicas, entre ellos los ácidos hidroxicinámicos de extractos de hojas de olivo. En el estudio lograron determinar la cantidad de compuestos presentes en estas hojas, así como sus propiedades biológicas, y sus beneficios para la industria cosmética. Los investigadores lograron determinar que no había variaciones significativas de la cantidad de ácidos hidroxicinámicos, así como su actividad biológica, entre las distintas muestras de las que fueron tomadas las muestras.

El estudio, realizado por Vogt (2018), logró demostrar una de las funciones que tienen los ácidos hidroxicinámicos, la cual es la absorción de rayos UV. Estos ácidos fueron encontrados en el polen de los girasoles. El investigador logró determinar que estos ácidos tienen una capacidad de absorber de 315nm hasta 330nm, y en total, junto con otros componentes presentes en el polen, tienen la capacidad de absorción de los espectros UV-B y UV-A de los rayos solares. Esto podría ser bastante beneficioso para la utilización de estos compuestos en las formulaciones con fines tópicos.

Los autores del estudio, acerca de una comparación entre el ácido salicílico y el ácido pirúvico en el tratamiento del acné, determinaron que ambos principios activos son muy efectivos para el tratamiento del acné, puesto que se observó una disminución de los comedones, pápulas y otras lesiones en el cuerpo. Ambos principios activos muestran efectos secundarios muy similares; sin embargo, en el ácido salicílico fueron significativamente menores, en comparación con los pacientes tratados con ácido pirúvico; por lo tanto, es más seguro el uso del ácido salicílico en el tratamiento de acné leve a moderado.

El estudio, realizado por Boisleve et al. (2018), demostró que el uso de ácido salicílico en formulaciones tópicas no presenta los peligros de teratogenicidad señalados por el Comité de Evaluación de Riesgos de la Agencia Química Europea, a través de un metaanálisis de estudios epidemiológicos, en los que no se encontró evidencia de efectos secundarios en embarazo, aun cuando se trabajó con dosis máximas; además, se realizaron pruebas en ratas y monos, donde se compararon los efectos adversos inducidos por el ácido salicílico y otros.

Las pruebas, para medir los niveles plasmáticos de la aplicación tópica de ácido salicílico presente en productos cosméticos, demostraron, así, que existe una absorción del 20% del 2% del ácido salicílico presente en los cosméticos. Los autores concluyen que la cantidad de ácido salicílico a la que es expuesta una persona es muy pequeña, por lo que se evidencia la ausencia de los efectos secundarios en humanos.

En el 2018, Capion, Larsson & Nielsen realizaron un estudio comparando la efectividad del ácido salicílico en compuestos de ácidos inorgánicos, para el tratamiento de dermatitis. En el estudio, los autores mencionan que el ácido salicílico ha sido usado por

varias décadas en Dinamarca como un tratamiento no antibiótico a nivel tópico para las lesiones de dermatitis digital, y esto se debe a sus características de queratolítico con antiinflamatorio, además de efectos antisépticos y bactericidas.

En otro estudio, realizado por Escobar, Mantilla & Muñoz (2019), se probaron los efectos de varios agentes queratolíticos, entre ellos el ácido salicílico. Esto se determinó utilizando ratones infectados por *Leishmania braziliensis*, en los que se utilizó una crema con la finalidad de medir las diferencias de tamaño de las lesiones. Se utilizó un gel al 10%, y durante 7 días no se observó ningún efecto de irritación sobre la piel. Los investigadores determinaron que el uso de ácido salicílico fue una buena estrategia para combatir algunos cambios histológicos epidérmicos, además de que la formulación del hidrogel era estable físico-químicamente.

#### **Antecedentes Nacionales**

En el trabajo, realizado por Agüero & Segura (2013), se extrajeron moléculas de ácido hidroxicinámico a partir de la pulpa del café, con el fin de formular un protector solar, ya que se ha demostrado que estas moléculas tienen la capacidad de absorber radiación ultravioleta tipo A (UVA) y menor cantidad radiación ultravioleta tipo B (UVB). La exposición a la luz solar por largos periodos puede provocar alteraciones degenerativas de la piel, como, por ejemplo, el fotoenvejecimiento.

## **Proyecciones**

Se pretende obtener dos formulaciones cosméticas para tratar el acné y las manchas en la cara, las cuales se deben mantener estables y con una apariencia física agradable a lo largo del tiempo, para que sean atractivas para el público.

De igual manera, se pretenden construir todas las especificaciones internas del laboratorio en las que se tienen que basar los trabajadores, para que estos productos puedan salir a comercializarse, y asegurar que contengan la misma calidad, basados en las Buenas Prácticas de Manufactura.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Piel

Según el libro de “Cosmetología de Harry”, la piel se ve a menudo como una capa que cubre todo el cuerpo, y muchas veces no se le da la importancia a los cuidados para tener una buena salud en este órgano, el cual es una frontera activa entre el organismo y el ambiente. Entre las funciones que cumple está el control de pérdida de fluidos valiosos, evitar la penetración de sustancias extrañas, nocivas radiaciones, y actúa como cojín frente a golpes mecánicos, regular la pérdida de calor y transmitir los estímulos que le lleguen.

Ciertas características que normalmente pasan desapercibidas son las aportaciones de señales sexuales y sociales, que se dan por el color, la textura y el olor, las cuales se pueden incrementar fisiológicamente por la ciencia cosmetológica. Para los cosmetólogos es esencial el conocimiento de la estructura y función de la piel; esto se puede dar con fines de mejorar farmacológicamente la piel, o con la prevención de lesiones en la misma.

La piel puede tener la clasificación de lampiña y velluda. En casi todo el cuerpo hay folículos pilosos, los cuales poseen glándulas sebáceas asociadas; a pesar de esto, las proporciones de pelo, el tamaño de los folículos pilosos y las glándulas varían grandemente de una zona a otra, dependiendo también del sexo de la persona. Una de las pocas zonas que carece de folículos pilosos son las palmas de las manos y las plantas de los pies. La piel lampiña se caracteriza por poseer una epidermis gruesa, además de tener los órganos sensoriales encapsulados en el interior de la dermis.

El sebo es secretado por medio de las glándulas sebáceas, el cual es el producto de la mayoría del lípido que cubre la piel y el cabello. Estas glándulas se pueden ubicar por todo el cuerpo, pero normalmente se encuentran en mayor cantidad en el cuero cabelludo, la cara y en la zona superior del pecho y en hombres; además, siempre están asociadas con los folículos pilosos.

La actividad de las glándulas sebáceas está regulada por hormonas, principalmente de los andrógenos. En los hombres, la actividad de estas glándulas se ve disminuida durante la pubertad, pero presentan, de igual forma, un engrandecimiento, lo que se traduce como

una producción aumentada en cinco veces, en comparación con hombres normales. Pero se ha visto una relación con los andrógenos suprarrenales. En las mujeres adultas hay una secreción disminuida. En estos casos, la actividad sebácea está regulada por los andrógenos, que son producidos tanto en los ovarios como en las glándulas suprarrenales.

Según experimentos realizados en animales, y evidencias indirectas en hombres, se ha observado una influencia por parte de las hormonas pituitarias sobre las secreciones sebáceas. Cuando hay presencia de acromegalia, se puede observar una secreción sebácea anormalmente elevada. Los estrógenos y los antiandrógenos tienen la capacidad de inhibir la secreción sebácea tanto en seres humanos, como en ratas.

Un conjunto de células empaquetadas firmemente forma la superficie de la epidermis, la cual tiene la función de trabajar como barrera a la permeabilidad. Esta protección mecánica se tiene gracias a la dermis subyacente más gruesa, que está compuesta principalmente de tejido conjuntivo, el cual es una sustancia secretada por las células, y está situada en la parte exterior.

Es muy poco probable que la grasa emulsionada de la superficie de la piel afecte grandemente la permeabilidad de esta, o que las glándulas sudoríparas y folículos pilosos sean más permeables que el epitelio superficial, si bien las sustancias pueden alcanzar las glándulas sebáceas por la ruta folicular.

La epidermis está formada de varias capas, la estratificación se da por el cambio en el interior de unas células llamadas queratinocitos, los cuales van ascendiendo al exterior procedente de la capa basal, donde continuamente se produce la mitosis, y produce nuevas células, y finalmente se desprenden. En esta capa se encuentran también los melanocitos, que son los encargados de dar pigmento a la piel; las células de Langerhans, las cuales son incoloras y con forma dendrítica, y las células de Merkel, las que ayudan con el sentido del tacto.

El estrato basal es una capa continua que da origen a los queratinocitos. Por lo general es descrita como monocelular, pero tanto en la epidermis de espesor normal, como en la patológica, la mitosis no está limitada solamente por las células en contacto con la membrana basal. La duración del ciclo celular se ha calculado de forma variable para la

epidermis humana normal en 163 horas, 308 horas, 457 horas y 213 horas, mientras que, para la epidermis psoriásica en 37 horas; es importante aclarar que estas mediciones de epidermis normal fueron hechas bajo el supuesto de que todas las células ciclan de modo continuo.

Se calcula que se necesitan 42 días para reemplazar toda la epidermis viva, y por lo general en la piel psoriásica se necesita un tiempo más corto. Como explicación de este fenómeno, se tiene que la epidermis psoriásica presenta una gran diferencia con la normal, y es que presenta una elevada proporción de células que ciclan; por ende, se presenta una duración de ciclo celular más pequeño.

El color de la piel de una persona se debe a varios factores, como lo es la hemoglobina de los vasos sanguíneos y los carotenoides amarillos de la grasa hipodérmica; sin embargo, el factor principal es un pigmento oscuro llamado melanina, el cual es producido en los melanocitos. A diferencia de otras células, los melanocitos carecen de desmosomas, pero tienen procesos dendríticos; esto se traduce como la capacidad de transferir pigmento a un grupo de queratinocitos, y así forman una “unidad epidérmica de melanina”.

### **2.1.1. Afecciones en la piel.**

Las afecciones, que son tratadas con cosméticos son, por lo general, afecciones clínicas no tan graves en la piel, que afectan a un gran número de personas; de esta forma se dejan a las graves para ser presentadas a la parte clínica.

#### **2.1.1.1. Manchas en la piel.**

El color de la piel es constitutivo; es decir genético, y además es facultativo; o sea, que depende del ambiente. Por estas razones es que se pueden encontrar variaciones de pigmentación en diferentes grupos étnicos, ya que se encuentran diferencias en la cantidad de melanina producida, y no en la cantidad de melanocitos que tiene la persona. La exposición al sol o factores endocrinos pueden incrementar la pigmentación; un ejemplo de esto es el periodo de embarazo.

La producción de melanina tiene influencias muy fuertes por parte de algunas hormonas polipéptidas de la pituitaria 65-67, y hasta cierto punto por hormonas esteroides.

Existen algunos informes de que la testosterona aumenta la pigmentación de la piel en hombres castrados y en mujeres.

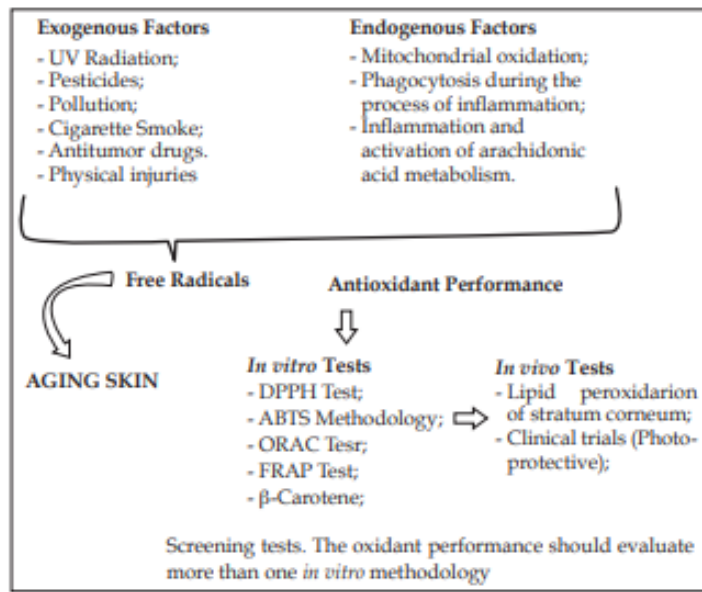
La función principal de la melanina es proteger al cuerpo contra la radiación solar. La melanina se encuentra ubicada geográficamente en función de la intensidad con la que los rayos solares tocan la superficie del planeta, y así lo experimentan sus habitantes. Con base en esto, los trópicos experimentan una mayor intensidad solar que las zonas templadas.

La exposición, sin ningún tipo de protector frente a los rayos ultravioleta, puede ser muy perjudicial para los humanos, y como ejemplo de esto se tiene el gran aumento del carcinoma epidérmico en europeos que se ubican en los trópicos. La melanina puede ser útil porque, además de proteger de forma directa al cuerpo de los rayos ultravioleta, puede ser activada a nivel de radical libre, y de esta forma eliminar células genéticamente lesionadas por un mecanismo fototóxico.

#### **2.1.1.1.1. Causas de manchas en la piel.**

Como se menciona en la revisión bibliográfica sobre la oxidación en una práctica clínica sobre el envejecimiento de la piel, los cambios que pueden ocurrirle a la piel, a través del tiempo, se pueden relacionar más con la interacción de esta con el medio ambiente, que con la predisposición genética. Con base en estos hechos, es que se puede deducir que los cambios dependen, en gran medida, del estilo de vida de la persona; por ejemplo, fumar, o exponerse de forma excesiva al sol y aire con baja humedad puede causar arrugas.

Además de estas actividades, si la persona posee una dieta pobre e ingiere alcohol en exceso, puede generar, además de ciertas enfermedades sistémicas, un envejecimiento prematuro acelerado de la piel. Para combatir este envejecimiento acelerado de la piel, es necesario que la gente combata los dos puntos más importantes en este proceso. Uno de estos es cronológico o intrínseco, y el otro es ambiental o extrínseco.



**Figura 1. Ilustración de los aspectos que pueden estar asociados con el estrés oxidativo y el proceso de envejecimiento de la piel, y las metodologías *in vitro* / *in vivo* que pueden investigar la eficacia de los antioxidantes**

En el intrínseco, los efectos se empiezan a hacer visibles cuando la persona cumple aproximadamente 30 años, donde la regeneración celular se vuelve más lenta, y la producción hormonal disminuye; todo esto se refleja en la piel. Los agentes extrínsecos afectan a la piel a través de la formación de radicales libres; esto se da especialmente por los rayos UV. Estos radicales libres atacan las estructuras de la piel, destruyendo el colágeno y las fibras elásticas, no permitiendo la hidratación, lo que genera cambios en la piel, como arrugas o manchas.

Debido a la relación observada y analizada entre el estrés oxidativo y varios procesos degenerativos en la piel, se ha creado un gran interés para utilizar varios antioxidantes que se puedan aplicar en esta. El uso de estos reactivos tiene, además, como función, ayudar en la estabilidad de la forma farmacéutica, y evitar procesos oxidativos que se pueden ocasionar por otros excipientes, y/o por contacto con el medio ambiente; de esta forma se evita que la forma farmacéutica sufra de cambios visuales, y no, que la comprometan.

Muchos estudios han identificado que la exposición del sol y el envejecimiento extrínseco, llamado también como fotoenvejecimiento, incrementan las posibilidades de desarrollar manchas en la piel, y hasta cáncer. Todo se debe a la sensibilidad a la luz solar, la cual varía entre todos los individuos, ya que está fuertemente relacionada con el pigmento de la piel. Los individuos que tienen una alta pigmentación generalmente son menos sensibles a la luz solar, en comparación con las pieles más claras.

#### **2.1.1.1.2. Tratamientos de manchas en la piel.**

Como sigue mencionando el libro de “Cosmetología según Harry”, los productos que tienen la capacidad de aclarar la piel pueden hacer su función debido a distintos mecanismos de acción, los cuales pueden ser: destruir selectivamente los melanocitos, inhibir la formación de melanosomas y alterar su estructura, inhibir la biosíntesis de la tirosinasa, inhibir la formación de melanina, interferir con la transferencia de melanosomas, o tener un efecto químico sobre la melanina, o incrementar la degradación de melanosomas en queratinocitos.

Ya se han logrado encontrar varios compuestos que tiene actividad melanocitotóxica; como ejemplos de ello se observan el 4-isopropilcatecol, el hidroxianisol, la hidroquinona monoetil éter, entre otros. La hidroquinona trabaja como despigmentante por medio de varios mecanismos de acción, los cuales tienen como función afectar la formación de melanosomas, pero también afectan la melanización y degradación de estos mismos. Otro mecanismo de acción es por medio de que causa una disruptura en las membranas citoplasmáticas.

Por medio de estudios, se ha observado que el cuerpo convierte la hidroquinona y el 4-isopropilcatecol en productos de oxidación con una toxicidad elevada, muy posiblemente como radicales libres, los cuales inician una cadena de reacciones de peroxidación de lípidos, que iniciará una lesión irreversible a membranas lipoproteicas del melanocito, obteniendo finalmente la muerte celular. Todas estas reacciones se dan por acción de la tirosina.

Los productos cosméticos aclaradores de la piel logran su objetivo por medio de dos mecanismos de acción: decolorar la melanina ya formada, y también prevenir que se forme nueva melanina. Es muy frecuente que los productos de hoy en día tengan ambas

capacidades para lograr sus objetivos. Siempre se deben tomar en cuenta las características de la persona que vaya a utilizar el producto; por ejemplo, el tono de piel de la persona, ya que podría tener niveles más altos de melanina, y el método para despigmentarlo podría ser otro.

Se puede inhibir la formación de nueva melanina en las capas basales utilizando el agente despigmentante adecuado; como resultado de esto, la epidermis regenerada nuevamente tendrá un color más claro, ya que hay un contenido menor de pigmento. Esta capa es reemplazada por medio de la queratinización, y la forma reducida de la melanina es fácilmente susceptible de reoxidación por radiación ultravioleta; por esta razón, es importante utilizar un agente que tenga un efecto de filtro solar.

### **Agentes opacos cubrientes**

Con este tipo de agentes, la persona puede lograr tener los efectos deseables de forma temporal. Los productos que se comercialicen bajo este concepto deberán tener la indicación de que son recubridores de manchas, para ocultar imperfecciones del color de la piel, los cuales pueden ser utilizados bajo el maquillaje normal. Por lo general, los compuestos que se observan son el dióxido de titanio, óxido de zinc, talco, caolín y pigmentos de bismuto.

### **Agentes oxidantes**

En la revisión sobre la oxidación en la práctica clínica del envejecimiento de la piel, se menciona que el cuerpo tiene varios mecanismos contra los radicales libres; un ejemplo de esto es el de los mecanismos enzimáticos como, por ejemplo, los sistemas de superóxido dismutasa, catalasa y la peroxidasa glutatiónica, y en los no enzimáticos de la actividad antioxidante se tiene un gran número de compuestos sintetizados *in vivo* u obtenidos exógenamente. Se tienen varias sustancias endógenas que causan estrés, y unas de las principales son las hormonas estradiol y estrógeno.

Varios compuestos, como el ácido lipoico, tienen la capacidad de regenerar formas oxidadas de glutatión, ascorbato y  $\alpha$ -tocoferol, y también a la melanina, la cual juega un rol muy importante en la protección contra la radiación UV. A pesar de todo esto, como parte natural del envejecimiento, se van perdiendo los mecanismos de defensa endógenos, y

simultáneamente hay un proceso acelerado con especies reactivos de oxígeno que provocan una acumulación de oxidantes, los cuales aceleran el proceso de envejecimiento de la piel.

La aplicación tópica de agentes antioxidantes se presenta como una buena estrategia protectora contra el estrés oxidativo. Se ha explicado que estos agentes tienen la capacidad de neutralizar los radicales libres generados en el proceso, lo que genera una disminución o prevención de los signos del envejecimiento de la piel, causados por la radiación ultravioleta como ejemplo principal.

El daño principal de los radicales libres se da cuando reaccionan con otros radicales libres, con proteínas agrupadas indirectamente de hierro-sulfuro, y cuando se induce a la formación del hidroxil, a causa de la reacción con metales de transición, como el cobre o hierro. Este radical causa más efectos perjudiciales para la piel. Esta molécula tiene la capacidad de atacar otras moléculas agarrando el hidrógeno presente en ellas, y reacciona con otros compuestos, transfiriéndoles sus electrones.

La exposición a los rayos UV puede causar alteraciones genéticas, las cuales se pueden presentar no solo como la absorción directa de energía por el ADN, sino también como la formación del radical hidroxil, a partir de la molécula de agua. Este radical reacciona rápidamente con el ADN, causando mutaciones que puede inducir el cáncer. Ya se conoce que las proteínas, los lípidos y las moléculas de ADN son las más expuestas al daño oxidativo.

Este tipo de daño puede interferir fácilmente con la función normal de la célula, y la pueda llevar a procesos patológicos, que pueden ir desde una inflamación hasta cáncer. Todos estos cambios en las proteínas estructurales no pasan por los mecanismos de reparación, los cuales requerirán de la síntesis de nuevas proteínas para reemplazar el daño. También se podría dar la inactivación de las funciones celulares cuando estos radicales atacan ciertas clases de proteínas, enzimas y otras.

Se ha demostrado, por medio de diferentes estudios, que la piel posee varios sistemas antioxidantes, asegurando, de esta forma, una protección contra las sustancias oxidativas. La epidermis y la dermis son los que tienen estos sistemas, aunque se ha evidenciado que la epidermis posee una mayor cantidad. Los principales antioxidantes

presentes a nivel cutáneo son el ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, glutatión y ubiquinol, los cuales se encuentran distribuidos en diferentes cantidades, y en diferentes compartimentos celulares.

Uno de los mecanismos por los que actúan estos antioxidantes es por medio de la formación de quelatos con los iones metálicos. Esto se debe al bajo peso molecular de los antioxidantes, que trabajan de distintas formas; otra forma en la que trabajan es por medio de la neutralización de los radicales libres. Muchas veces, se obtienen productos que pueden generar energía a nivel celular. Esto genera un balance, que es crítico para que el sistema trabaje adecuadamente.

Debido a estos beneficios, se ha deseado, por la parte clínica y cosmética, la aplicación de antioxidantes tópicos, ya que son muy efectivos en la prevención y eliminación de radicales libres. Sin embargo, el reto que presenta es que son muy inestables en la formulación final, y es muy fácil que sean oxidados; si esto llega a suceder, se perderá el efecto antioxidante, no tendrán función alguna a la hora de su aplicación. Además, se necesita que los antioxidantes sean absorbidos, y que alcancen los tejidos profundos de la piel y se queden ahí el tiempo suficiente en su forma activa, para poder ejercer el efecto deseado.

El uso de estos agentes ha sido muy regulado y limitado a través del tiempo, ya que poseen, en muchas de las ocasiones, peróxido de hidrógeno, el cual es un decolorante de la piel, pero también es un agente que provoca mucha irritación en los pacientes. Un compuesto nuevo, como lo es la hidroquinona monobencil éter, llegó a sustituir estos compuestos irritantes, ya que no provoca irritaciones en la misma proporción que el peróxido de hidrógeno. La hidroquinona es muchas veces combinada con el hipoclorito sódico; de esta forma se tiene un mejor efecto, pero la mezcla es solo estable durante una semana.

### **Compuestos de mercurio**

Como se menciona en el libro de “Cosmetología según Harry”, durante muchos años se utilizaron los compuestos de mercurio como aclarantes de la piel. El más utilizado ha sido el cloruro de mercurio, y se preparaba en forma de loción; sin embargo, se ha

demostrado que, al entrar en contacto con la piel, este reacciona químicamente, formando, así, ácido clorhídrico, y esto produce descamación de la epidermis.

Se ha observado que el mercurio amoniacal no produce el mismo efecto exfoliatorio en la piel. Se sospecha que el mecanismo de acción de este es por medio de la inhibición de la tirosinasa, debido a que sustituye al cobre, el cual es necesario para la que esta enzima realice su acción. Sin embargo, una limitante del mercurio es la de sus propiedades tóxicas, de la cual aún no se ha logrado determinar a cuánta concentración empiezan los efectos tóxicos en el cuerpo humano.

El mercurio es considerado en el Reino Unido como un agente tóxico, y su uso es muy restringido. Por esta razón, para poder ser obtenido, debe ser despachado por un farmacéutico, además de poseer su debida etiqueta de prescripción, la cual debe tener toda la información sobre su toxicidad. Además, es prohibido por la legislación británica el uso de mercurio en productos cosméticos.

### **Hidroquinona**

Hoy en día es el compuesto preferido para ser utilizado como aclarante de la piel, debido a su efectividad a concentraciones del 1,5 al 2% en cremas evanescentes. En estudios realizados anteriormente, se ha observado que con una concentración al 5%, el cosmético podría causar enrojecimiento y quemaduras en la piel. Además, se ha observado que tiene una acción aclarante débil, y sus efectos empiezan a hacerse visibles después de unas semanas de uso.

Según la opinión de varios expertos, cuando se producen productos cosméticos con este principio activo, siempre es necesario incluir, en las etiquetas, el riesgo que hay de reversión rápida de los efectos aclarantes con la exposición al sol. El mecanismo de acción, por el cual trabaja este compuesto, es inhibiendo completamente la oxidación enzimática de la tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina.

Se han realizado distintas formulaciones en las que incluyen otros compuestos como la vitamina A y un corticoesteroide, y como resultado se ha observado un incremento en los beneficios para tratar afecciones de hiperpigmentación, al provocar una pérdida total de melanina de la piel normal negra. Estos beneficios han sido más evidentes a la hora de

tratar melasmas, pecas y exceso de pigmentación después de inflamación. Los investigadores han descubierto que la piel negra e hiperpigmentada tiene la capacidad de decolorarse más rápido que la piel blanca.

### **Catecol y sus derivados**

Estos compuestos han demostrado, a través de varios ensayos, que tienen la capacidad de producir una destrucción sobre las células pigmentarias; sin embargo, estos efectos son un poco inferiores cuando se comparan con los efectos de la hidroquinona. Después de varios estudios realizados por Bleehen y otros compañeros, se demostró que el 4-isopropil-catecol era el agente que tenía más potencia como despigmentante. Sin embargo, esta molécula puede ser utilizada hasta una concentración del 3%, ya que podría provocar reacciones irritantes y sensibilizantes en la piel.

### **Ácido ascórbico**

El ácido ascórbico ha sido mencionado anteriormente como un potente agente despigmentante; sin embargo, hoy en día tiene la función de ser básicamente un agente estabilizador antioxidante en productos que contienen hidroquinona, donde ayuda a evitar que el cosmético produzca un oscurecimiento marrón, el cual podría afectar negativamente la percepción del cliente sobre ese.

Entre los efectos beneficiosos del uso de ácido ascórbico al 3% y al 5%, se ha descrito que ha sido muy efectivo para decolorar las pecas en la piel humana, además de volver la misma más flexible y suave, lo cual podría traer muchos beneficios para tratar varios problemas clínicos presentes en la población. Por estos motivos, es tan frecuente ver el uso de este ácido en los productos cosméticos despigmentantes.

#### **2.1.1.1.3. Propiedades del ácido hidroxicinámico.**

Como se menciona en la revisión sobre la oxidación en la práctica clínica del envejecimiento de la piel, los compuestos fenólicos son formados en el metabolismo secundario de la planta, y tienen funciones de defensa contra ataques de peste. Por medio de varios estudios, se ha observado que reaccionan con los radicales libres presentes en los humanos y en los animales, para formar moléculas estables.

Esta capacidad química se debe a su estructura, la cual tiene grupos hidroxilo y anillos aromáticos en su forma más sencilla, o polímeros que confieren el poder antioxidante. Los compuestos fenólicos tienen una estructura variable, y gracias a esta característica poseen varias funciones. Entre los compuestos más representativos se pueden encontrar los flavonoides, los ácidos fenólicos, los fenoles simples, las cumarinas, los taninos, los tocoferoles y otros. Todos estos compuestos se pueden encontrar de formas naturales o sintéticas.

El ácido hidroxicinámico es un compuesto que puede ser encontrado fácilmente en una gran variedad de plantas, ya que es un metabolito producido por ellas mismas. A este compuesto se le ha encontrado una gran variedad de efectos farmacológicos beneficiosos para el ser humano, y por esta razón han sido considerados como agentes terapéuticos de gran importancia. Los compuestos naturales pueden trabajar como sustancias anti-oxidantes por medio de varios mecanismos, incluido el barrido de radicales libres, quelación de metales, unión de proteínas y capacidad prooxidativa.

Sus efectos farmacológicos han sido establecidos por medio de experimentos *in vivo* e *in vitro*. Entre los efectos más importantes está la actividad antimicrobiana, la cual se obtiene al provocar cambios irreversibles en las propiedades de las membranas celulares de los microbios. Para ser más específicos, provoca un cambio en la hidrofobicidad, un decrecimiento de la carga negativa de la superficie, y la formación de una ruptura o poro en las membranas celulares.

También posee una actividad antiinflamatoria, ya que provoca una inhibición de la producción excesiva de mediadores de la inflamación, como el óxido nítrico (NO), la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), y la expresión de la proteína iNOS y COX-2, al igual que de las citoquinas (interleucina 1b y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ). Todo esto se encuentra específicamente en los derivados de los ácidos cafeicos.

Otra actividad terapéutica de los ácidos hidroxicinámicos es la antidiabética, la cual lo logra a través un gran número de mecanismos complejos. Se obtiene una reducción de los niveles de glucosa en sangre gracias al ácido P-cumarínico, el cual ayuda a mejorar el perfil lipídico en sangre e incrementa, de forma significativa, los niveles de insulina en

plasma. Además, el ácido ferúlico provoca un incremento en la liberación de la insulina, lo que afecta la glicogenólisis a nivel hepático.

La actividad neuroprotectora de los ácidos hidroxicinámicos se da al inhibir la deposición del  $\beta$ -péptido amiloide, el cual lleva al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer en el parénquima del cerebro. El ácido cafeico posee un éster fenetil, el cual es capaz de mejorar la actividad de la colinesterasa, que se ubica en el serum de la sangre.

La actividad antioxidante se estudió en experimentos *in vitro*, específicamente del café, cloroorganina, ácido sináptico, ferúlico y p-cumarínico, y se demuestra protegiendo a las lipoproteínas de baja densidad de una posible peroxidación. De esta misma forma se explica la capacidad cardioprotectora del ácido hidroxicinámico. Todos estos efectos farmacológicos se les atribuyen a las características estructurales de los ácidos hidroxicinámicos, los cuales proporcionan una excelente capacidad antioxidante.

Actualmente, se están llevando a cabo muchos estudios para poder determinar la relación entre la actividad antioxidante y la estructura molecular. Primero, hay que tomar en cuenta el sustituyente etil en el anillo aromático. Con base en la estructura química de las moléculas, se puede determinar la capacidad antioxidante, y en un estudio realizado Polonia se logró comparar la capacidad antioxidante entre el ácido cafeico y el ácido p-cumarínico.

Como conclusión de ese estudio realizado, se determinó, por medio de pruebas electroquímicas, que el ácido cafeico tiene la capacidad de oxidarse de forma más sencilla y rápida, en comparación con el ácido p-cumarínico. Esto se debe gracias a que el ácido cafeico posee dos grupos hidroxil, lo cual le ayuda a tener mejores capacidades antioxidantes.

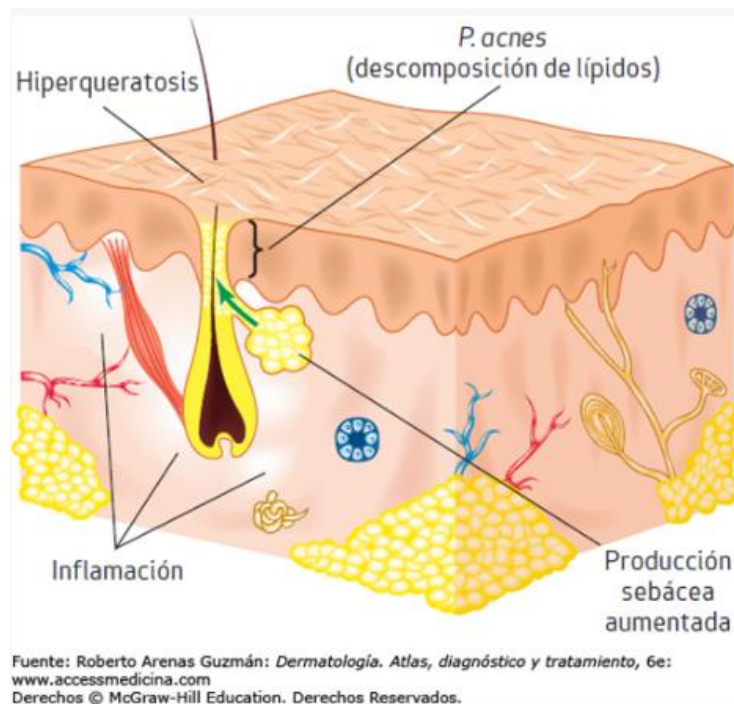
#### **2.1.1.2. Acné vulgaris.**

El acné vulgaris es una afección de los folículos pilosebáceos tan frecuente, que tiene la capacidad de producir lesiones como pápulas, pústulas, quistes y cicatrices graves. Los puntos negros, conocidos como comedones, pueden estar presentes, pero no siempre se convertirán en pústulas. Esta enfermedad se relaciona con una inflamación del aparato

pilosebáceo, y la fisiopatología se explica como una hiperqueratinización del cuello del folículo, elaboración de sebo dentro de la glándula y rotura en la dermis.

Se ha evidenciado un aumento en la producción de sebo, en comparación con personas que no padecen de esta enfermedad, además de la presencia de *Corynebacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. La causa real del acné no se ha podido decidir, ya que hay muchas opiniones de los expertos que difieren con mucha frecuencia. Parece ser que los factores del acné son los genéticos, presencia de andrógenos, junto con una sensibilidad anormal en las glándulas sebáceas y su conducto e infección por bacterias.

**Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología del acné**



Fuente: Libro “Bases para una atención farmacéutica sobre el acné”.

#### 2.1.1.2.1. Causas de acné.

El acné es una enfermedad cutánea, la cual puede tener muchos factores que la producen; un ejemplo de esto es la sobreproducción de sebo, hormonalmente determinada por los andrógenos; para que sea más específico, la dehidroepiandrosterona (DHEA), la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y la androstenediona, las cuales son

consideradas como débiles prohormonas, buscan tener una conversión para generar su respectiva actividad biológica.

La predisposición genética ha sido considerada como un factor de predisposición importante, influenciando el número, tamaño y actividad de las glándulas sebáceas. De igual manera, se ha observado una influencia importante en el control de las hormonas, en el proceso de hiperqueratinización folicular en una inmunidad innata. Esto se ha confirmado en un estudio realizado, en el cual se reportaron familiares en primer grado con acné en la adultez.

Se ha establecido una relación bastante clara entre el acné vulgaris y las hormonas androgénicas como la testosterona, el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), y la dihidrotestosterona (DHT), las cuales producen un estímulo sobre el crecimiento de las glándulas sebáceas y la producción de sebo; por lo tanto, la actividad de las glándulas sebáceas depende de la relación de concentración entre los estrógenos y los andrógenos.

Se ha demostrado que los sebocitos y queratinocitos presentan un sistema enzimático capaz de producir localmente testosterona y DHT. Se presenta, de igual forma, una hiperactividad y una actividad anormal de las enzimas relacionadas con el metabolismo de las hormonas androgénicas, y con un incremento de la conversión periférica de la prohormona. La DHT es de 5 a 10 veces más potente que su precursora, la testosterona.

La glándula sebácea es un órgano neuroendocrino, y la producción de sebo puede ser estimulada, en periodos de estrés, por los neuropéptidos y las hormonas, como la melanocortina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH incrementa la expresión de la enzima responsable por la conversión de la dehidroepiandrosterona a testosterona. De igual manera, se han descrito los neuropéptidos, histamina, retinoides, vitamina D y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) como reguladores de la producción de sebo.

Otra causa del acné puede ser el síndrome de ovario poliquístico; este es un desorden hormonal conocido como hiperandrogenismo, que afecta alrededor del 5-10% de las mujeres en edad reproductiva. Los efectos de este desorden son a nivel sistémico, como

el acné, hirsutismo y obesidad central. El acné es conocido como lesiones inflamatorias en la parte inferior de la cara, nuca, pecho, y en la parte superior de la espalda.

A nivel mundial, algunos investigadores han considerado que existe una relación directa entre el acné, y una especie de ácaro llamado *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*, los cuales son colonizadores comunes de la piel humana, especialmente de la piel. En esta zona, estos ácaros ocupan las unidades pilosebáceas, incluyendo los folículos del pelo y las glándulas sebáceas.

Se ha evidenciado la contribución del *Demodex* a la patogénesis de varios desórdenes en la piel, como lo son la rosácea, blefaritis y foliculitis pustular. Una piel grasosa o mixta puede contribuir a incrementar los riesgos de infección por *Demodex*. También se conoce que estos ácaros tienen características de inmunosupresión, lo cual podría tener una fuerte conexión con el acné, un desorden de la unidad pilosebácea, lo cual es apoyado por un metaanálisis de estudios de casos y controles.

En un estudio hecho en Turquía, en el 2017, se demostró que existe un incremento de estos ácaros en las mujeres, que además de tener Síndrome de Ovario Poliquístico, poseen una piel grasosa, en comparación con las mujeres que tenían el mismo síndrome, una edad, peso e índice de masa corporal similar, pero con piel seca. A pesar de esto, muchos otros investigadores han considerado *Demodex* como un parásito oportunista, en lugar de un agente causante de la enfermedad. Sin embargo, esta posible relación entre el acné y los ácaros podría dar explicación de por qué algunos tratamientos convencionales no son efectivos.

Se verificaron cambios cualitativos en los componentes del sebo en la piel con acné. Hay un decrecimiento del ácido linoleico, un ácido graso esencial, y protector de la pared epitelial glandular. Todas estas alteraciones y la presencia de ácidos grasos libres resultan de la hidrólisis de triglicéridos, a través de la acción de lipasas liberadas por el *P. acnes*, causando un daño del epitelio, incrementando la queratinización infundibular e inflamación dérmica.

Otra causa muy común es la colonización de bacterias. La bacteria más involucrada en el acné es *P. acnes*, la cual es una bacteria anaerobia Gram positiva, que forma parte de

la microbiota normal de la piel, localizándose especialmente en las áreas seboreicas. En una piel que presenta acné se aprecia un crecimiento exagerado de esta bacteria, el cual está involucrado en muchos mecanismos; como principal se tiene la estimulación de la activación, y la producción de distintas enzimas, las cuales contribuyen a la ruptura folicular y degradación de tejidos.

#### **2.1.1.2.2. Clasificación del acné.**

Como se menciona en el libro de “Bases para una atención farmacéutica sobre el acné”, existen diferentes tipos de clasificación del acné. En 1982, Allen & Smith crearon una clasificación utilizando una escala global de la severidad de las lesiones. Se cataloga como grado 0 cuando la cara no está perfectamente limpia, ya que se observan algunos comedones, y es posible la presencia de una pápula.

En el grado 2, se calcula que aproximadamente una cuarta parte de la cara tiene los conocidos comedones, y estos se contabilizan entre 6 y 12. Las pústulas o pápula grande pueden o no estar presentes. En el grado 4 se calcula que la mitad de la cara está afectada por comedones y pápulas pequeñas. Normalmente, se observan algunas pústulas y grandes pápulas. En este grado, es más importante el tamaño de las lesiones, que la superficie total que alcanzan.

El grado 6 se caracteriza porque aproximadamente  $\frac{3}{4}$  partes de la cara están afectadas. Los comedones y las pápulas se observan muy frecuentemente, al igual que un gran número de pústulas, donde se presentan algunas de estas de un gran tamaño. Para estar en este grado, es más importante si las lesiones inflamatorias son grandes, que el área total que cubren las lesiones. El grado 8 tiene, como característica principal, que toda la cara está cubierta por las diferentes lesiones. Se observan pústulas que son muy grandes y prominentes. También son muy frecuentes los quistes y nódulos, y en los casos más graves están constituidos por el acné quístico y conglobata.

En 1991, la American Academy of Dermatology realizó una clasificación con los distintos tipos de acné. Esta clasificación se basó en si es leve, moderado o severo. En el nivel de leve no se presentan nódulos, y hay pocas pápulas y/o pústulas (menos de 10 en total). En el moderado, las pápulas y/o pústulas se encuentran en una proporción de pocas o bastantes (alrededor de 10 a 20), y se presentan pocos nódulos (menos de 10). En el acné

severo, las pápulas y/o pústulas son numerosas y/o extensivas (mayores de 20), y se encuentran también bastantes nódulos (más de 10).

Sin embargo, la academia llega a la conclusión de que la variabilidad de las lesiones no permite cuantificar el grado de severidad del acné. Para que un caso de acné sea clasificado como severo, deben existir, ya sean nódulos persistentes o recurrentes, inflamación papulopustular extendida, desarrollo de cicatrices, lesiones supurativas, recidivas periódicas. A la hora de la clasificación, es muy importante que se tomen en cuenta las circunstancias psicosociales, dificultades laborales y la respuesta inefectiva de tratamientos antiguos.

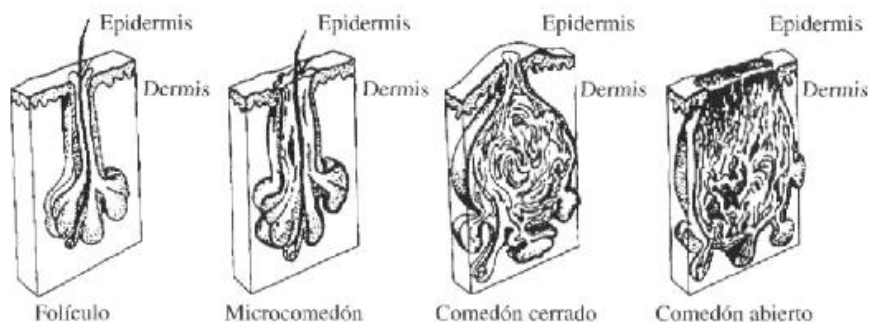
### 2.1.1.2.3. Tipos de acné.

#### Acné comedónico

Como menciona Centeno (2008) en su tesis, este tipo de acné se puede apreciar en comedones abiertos, clásicos puntos negros. Esto se debe por la dilatación del folículo sebáceo, donde la superficie se torna de oscura a casi negra, por acumulación de melanina, y tiene un tamaño de entre 1 a 2 mm de diámetro. El contenido puede ser extraído si se hace una compresión de forma lateral en la lesión.

También se pueden encontrar comedones cerrados, con un orificio que se aprecia con dificultad; estos tienen un tamaño de 1 a 3 mm de diámetro; sin embargo, la superficie de este es blanca, ya que es cubierto por la epidermis. Ambos tipos son considerados como la base del acné, y a partir de estos se producen las lesiones inflamatorias posteriores.

**Figura 3. Comedogénesis. Estados evolutivos de la lesión**



Fuente: “Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar”.

### **Acné neonatal**

Este tipo de acné se aprecia desde el nacimiento o poco después del nacimiento, y por lo general tiene una duración de algunos meses; tiene una prevalencia de más del 20% de los recién nacidos, y se ha observado un predominio sobre los varones, con una proporción de cinco a uno.

El cuadro patológico presente es normalmente leve y transitorio, y se encuentran las lesiones no inflamatorias de forma más predominante en las mejillas; además, se pueden observar, de forma ocasional, pápulas y pústulas. Aún se desconoce la causa de esta patología; sin embargo, varios expertos creen que se debe a la transferencia de andrógenos maternos por medio de la placenta.

### **Acné infantil**

Este tipo de acné tiene un inicio a partir de los tres o seis meses de vida, y puede aparecer después de dos años. En este tipo de acné también se da una prevalencia mayor en varones, y se estima que se da por la constatación de valores puberales de la hormona luteinizante en varones, la cual será posteriormente la testosterona; este proceso se da desde el nacimiento hasta el primer año de vida.

En ambos sexos se presentan glándulas suprarrenales inmaduras, las cuales producen niveles elevados de DHEA. Después del primer año, los niveles de esta hormona se mantienen normales hasta la pubertad, y se ha observado que la duración puede ser desde unas pocas semanas hasta dos años; sin embargo, podría tener una evolución hasta la adolescencia. Se pueden observar lesiones superficiales no inflamatorias e inflamatorias, con pápulas y pústulas. Los nódulos y quistes se presentan de forma poco frecuente.

### **Acné prepuberal**

Este tipo de acné se presenta de forma muy poco frecuente, y por lo general es antes de los ocho años en mujeres, y de nueve a diez años en varones. Se ha evidenciado que podría haber algún tipo de relación con los antecedentes hereditarios; sin embargo, en la mayoría de los casos el origen es por hormonas, sin tomar en consideración problemas en las glándulas suprarrenales como adenomas o carcinomas, enfermedad de Cushing, hiperplasia adrenal congénita o hiperandrogenismo funcional adrenal.

Tanto en los hombres como en las mujeres, se pueden presentar tumores benignos o malignos en las gónadas, pero en las niñas se da con más frecuencia el ovario poliquístico, teniendo relación, frecuentemente, con la resistencia a la insulina.

### **Acné excoriado de los jóvenes**

Los casos de acné leve tienen con frecuencia lesiones llamadas excoriaciones externas. En este tipo, dependiendo de la profundidad de las lesiones, se puede producir una cicatrización lineal. Se ha visto que este tipo de acné es más frecuente en niñas jóvenes que en varones. En muchos de los casos, las lesiones son muy pequeñas, y es necesario utilizar algún tipo de espejo con aumento para poder ser localizadas. Es muy frecuente que los pacientes sientan la necesidad de tocarse las lesiones, lo que dificulta el tratamiento, y requiere apoyarse en psicoterapia.

### **Acné halogénico**

Se pueden producir lesiones tipo acné similares al acné por esteroides, a causa de los yoduros y bromuros, teniendo la característica de que con el yoduro las lesiones pueden ser aún más intensas. Las sales yodadas poseen una cantidad muy reducida de yodo; por lo tanto, no es posible que la cantidad ingerida vía oral sea suficiente para provocar este acné. Por lo general, se presentan lesiones muy inflamatorias, y es tratado interrumpiendo el factor causal, apoyado con formulaciones tópicas.

### **Acné tropical**

En las zonas tropicales se presentan formas graves de acné, las cuales pueden estar relacionadas con el calor intenso y la humedad, y se determina que es, porque hay un bloqueo del conducto pilosebáceo debido a la hidratación del poro. Por lo general, lo mencionan los pacientes que tenían antecedentes de acné en la adolescencia, la cual se encuentra en la fase quiescente cuando se da la erupción.

La población que más se ve afectada es la de los adultos jóvenes que tuvieron acné vulgar en la adolescencia, y por lo general se ve con mayor frecuencia en personas que trabajan cargando material en países tropicales. Presentan lesiones severas, que se localizan especialmente en la espalda, tórax, glúteos y muslos, y es típico encontrar pápulas y

nódulos supurativos. *S. aureus* puede empeorar las lesiones, y no hay respuesta al tratamiento si no se cambian los factores ambientales.

### **Acné noduloquístico**

Este término va enfocado a los nódulos inflamatorios y lesiones inflamadas, que poseen un tamaño de 5 mm de diámetro y que, además, fluctúan; por esta razón, reciben el nombre erróneo de quistes. En estos casos se encuentra la gravedad, de moderado y severo.

### **Acné fulminante**

Esta forma de acné se presenta especialmente en varones adolescentes, y es muy característico porque se cataloga como acné quístico muy severo; además de que aparecen, de forma súbita, lesiones dolorosas, acneiformes ulcerativas. En este tipo se presentan nódulos inflamatorios y abscesos que se pueden ulcerar y supurar, los cuales tienen mayor prevalencia en la espalda, la región esternal, en el tórax y los hombros, y con menor frecuencia se encuentran las lesiones en la cara. Se pueden presentar cuadros de fiebre, leucocitosis, poliartalgias, polimialgias, artritis erosiva y miopatías.

### **Acné conglobata**

Este tipo de acné es considerado como una forma poco frecuente de acné severo, y el acné quístico es considerado como su forma menos agresiva. Es frecuente ver grandes comedones, los cuales pueden ser incluso dobles o triples, abscesos comunicados por fístulas, quistes con contenido viscoso, los cuales se ubican frecuentemente en la frente, mejillas y cara anterior del cuello, y nódulos inflamatorios agrupados, además de presentar lesiones supurativas. Cuando se logra curar esta forma de acné, pueden quedar cicatrices muy llamativas y antiestéticas. Se ve con mayor frecuencia en varones de 16 años hasta la edad adulta.

### **Acné premenstrual**

Es normal que muchas mujeres mencionen que las lesiones aparecen una semana antes de la menstruación, presentándose alrededor de cinco a diez lesiones nuevas. Tiene relación directa con los niveles de progesterona; de esta forma, se puede explicar la mejoría

de los síntomas cuando la paciente toma tabletas anticonceptivas, que contengan, de manera mayoritaria, estrógenos en su formulación.

### **Acné venenata**

Es muy frecuente que muchos productos provoquen comedones y lesiones de acné venenata al entrar en contacto con la piel. Los productos industriales son los que provocan con mayor frecuencia los casos de acné más severos; entre los productos se tienen los hidrocarburos clorados, aceites empelados en el curtido de pieles, petróleo, alquitrán de hulla y resinas. Para tratarlo se aplican con frecuencia retinoides tópicos, y se evita la exposición a estos compuestos.

### **Acné cosmético**

Con frecuencia se pueden ubicar las lesiones asociadas a este tipo de acné en las mejillas y el mentón. A través de la historia, se ha descubierto que varios compuestos cosméticos pueden inducir la formación de comedones. Por esta razón es que puede afectar a cualquier paciente, independientemente de la edad, pero sí se encuentra de forma más frecuente en mujeres. Los comedones presentes son frecuentemente cerrados, y se pueden apreciar, de igual manera, pápulas y pústulas.

### **Acné por pomadas**

Se podría considerar que el acné por pomadas se presenta de forma casi exclusiva en varones de raza negra. La aplicación de productos grasos para desenredar el cabello es la causa principal; sin embargo, también son aplicados estos productos en la frente, lo que desarrolla comedones muy agrupados en sienes, frente, mejillas y mentón. Se pueden apreciar lesiones similares por otras partes de la cara, si las pomadas son aplicadas por otras partes de la cara. Si el paciente se rehúsa a dejar de utilizar este tipo de productos, se le podría sugerir que utilice aceite mineral como sustituyente, ya que es un comedogénico débil.

### **Acné por detergentes**

Aún no ha sido establecida la fuente de este tipo de acné. Algunas opiniones dicen que es por una entidad específica, mientras que otras dicen que es una variedad del acné

mecánico. Se presenta en algunos pacientes que tienden a lavarse la cara de forma compulsivamente, y se le atribuye a los ácidos grasos insaturados, las sustancias bacteriostáticas, y a la fricción. Se observan comedones cerrados.

### **Acné ocupacional**

Se puede provocar por el contacto externo, la inhalación o la ingestión de compuestos fluorados, como por ejemplo el alquitrán, los aceites de corte insolubles y los hidrocarburos clorados, como los clornaftalenos, clordifenilos y clordifenilxidos, los cuales provocan un cuadro característico por comedones, y lesiones inflamatorias. Para poder ver los signos de intoxicación, es necesario revisar el nivel mucocutáneo y sistémico.

Las lesiones se encuentran con mayor frecuencia en las zonas cubiertas, donde existe de forma frecuente un contacto íntimo con las prendas de vestir saturadas con el o los compuestos agresores. La causa más frecuente de este tipo de acné son los aceites de cortes, ya que son bastante usados en las industrias.

### **Acné estival**

Puede recibir el nombre de acné Mallorca, y aparece con mayor frecuencia en la primavera, donde se agrava durante el verano, y desaparece en su totalidad durante el otoño. Las erupciones se caracterizan por ser monomorfas, y consisten en lesiones papulosas, múltiples, uniformes y rojas, especialmente después de una exposición al sol. Es frecuente casi exclusivamente en las mujeres, en edades entre los veinticinco y cuarenta años.

### **Acné mecánico o friccional**

Son erupciones en forma de acné que se presentan en la piel, y son producidas por traumatismos físicos, que además sufren de un aumento si son acompañadas de una sudoración excesiva, debido al roce o a la fricción con algunos elementos como vinchas, cascos, jabones con compuestos abrasivos, fricción vigorosa y excesiva, prendas de lana, y roce de cinturones o correas. Se pueden encontrar estas lesiones más frecuentemente en la frente y el mentón, y se caracteriza por una distribución rara de las lesiones. Este acné es de mayor frecuencia en los atletas.

### **Acné con edema facial**

Es poco frecuente que el acné produzca edemas inflamatorios peculiares del tercio medio de la cara; sin embargo, se puede dar cuando son utilizadas dosis elevadas de antibióticos orales, o también cuando se utilizan glucocorticoides orales, los cuales son combinados frecuentemente con isotretinoína.

### **Acné queloideo**

Este tipo de acné afecta especialmente a los jóvenes de raza negra o asiáticos, y no es asociado con el acné vulgar. Las lesiones tratan de una foliculitis y perifoliculitis en la parte superior del cuello, que tiene por característica la formación de pápulas inflamatorias y pústulas.

### **Acné inducido por fármacos**

Esto se puede dar por el uso de ciertos fármacos como la fenitoína, litio, bromuros, yoduros, corticoides especialmente fluorados, y también por el uso de anticonceptivos y andrógenos orales. Se ha reportado que el uso del ácido isonicotínico y el carbonato de litio producen lesiones similares a las producidas por los esteroides. La causa más frecuente es por el uso de corticoesteroides tópicos por administración sistémica. Los comedones no son frecuentes, y la enfermedad se considera como monomorfa, y se encuentran lesiones papulopostulosas uniformes.

### **Acné rosácea**

Esta enfermedad se presenta de forma frecuente en la población de piel clara, en donde hay erupciones inflamatorias crónicas, las cuales se localizan en las áreas de rubefacción de la cara. La población que más lo presenta tiene una edad entre los veinte a cincuenta años de vida, y se presenta más frecuentemente en mujeres; sin embargo, en los varones las lesiones son más graves.

Las lesiones que se presentan son pápulas, pústulas, telangiectasias e hipertrofia de las glándulas sebáceas o rinofima, afectando la zona central de la cara, pero viéndose más frecuentemente en el dorso de la nariz y las mejillas; incluso en las cejas y barbilla. Para disminuir al mínimo las lesiones y el malestar psicológico del paciente, es necesario un diagnóstico precoz y un manejo apropiado. Con frecuencia se aumenta el rubor por el calor,

las emociones y otros factores. No tiene relación directa con el acné vulgar, aunque pueda ser confundido con frecuencia. Las lesiones son frecuentemente de tipo acné, las cuales son parte del espectro de la enfermedad.

#### **2.1.1.2.4. Tratamientos del acné.**

El tratamiento de elección para el acné es un tema un poco complicado, ya que hay varios factores, que deben ser considerados antes de elegir el tratamiento ideal para el paciente que lo está solicitando. Entre los factores más importantes están: la severidad de las lesiones, la respuesta a tratamientos previos, el impacto psicosocial, la posibilidad de embarazo, la respuesta lenta al tratamiento y el riesgo de aumento de irritación cutánea, como también las preferencias del paciente y el costo del tratamiento.

#### **2.1.1.2.5.1. Tratamientos sistémicos**

##### **Antibióticos.**

Por lo general, los pacientes tienen una buena respuesta ante los antibióticos; no obstante, las recaídas son bastante frecuentes, porque se suspende el tratamiento, siendo la mayoría del tiempo sin consentimiento del dermatólogo. Se pueden obtener efectos sinérgicos cuando se combinan los medicamentos orales con tratamientos tópicos, y como resultado se obtienen resultados más rápidos, lo cual se traduce como un tiempo menor de tratamiento.

Las tetraciclinas y sus derivados son la primera línea de elección, para el tratamiento del acné vulgaris, en especial en mujeres adultas. Las tetraciclinas de segunda generación están asociadas con una mejor absorción cuando son tomadas con alimentos, además de una mejor adherencia terapéutica, ya que se deben tomar solo una vez al día. Siempre es de suma importancia recordarle, al paciente, que estos tratamientos no pueden ser utilizados durante el embarazo, ya que podrían provocar una inhibición del crecimiento esquelético fetal y cambios dentales.

Es muy importante que el dermatólogo tenga siempre presente la resistencia bacteriana ante los antibióticos, y por esta razón no se utilizan los antibióticos solos como monoterapia. Por lo general, los antibióticos son combinados con el peróxido de benzoilo a

una concentración de 2,5-5%, y de esta forma se obtiene efecto sinérgico, acelerando su respuesta y evitando el desarrollo de la resistencia.

### **Hormonas.**

Las hormonas son una excelente opción en mujeres que presentan acné vulgaris. Inclusive se puede utilizar en esas pacientes que no presentan cambios hormonales séricos. Una de las ventajas más grandes, de este tratamiento, es que no hay riesgo de desarrollar resistencia bacteriana, siendo, por lo tanto, una alternativa para los antibióticos en los pacientes del sexo femenino.

Este tipo de tratamiento está recomendado especialmente en pacientes que presentan presencia de seborrea severa, empeoramiento en el periodo menstrual, presencia de cambios endocrinos, acné recalcitrante persistente, en los que los tratamientos típicos se han probado, pero han fallado; esto incluye repetidos ciclos de isotretinoína. De igual forma, se recomienda combinar estos tratamientos con otros tratamientos como los antibióticos, peróxido de benzoilo, retinoides y ácido azelaico; de esta forma se atacan todos los posibles factores patogénicos.

Los medicamentos más prominentes para bloquear los receptores androgénicos disponibles en el mercado son el acetato de ciproterona, la espirolactona, la drospirona y la flutamida. Todos ellos tienen distintos mecanismos de acción, ya que algunos de ellos se clasifican como hormonas antiandrogénicas, y otros son diuréticos; sin embargo, se pueden llegar a obtener efectos positivos sobre los pacientes.

El acetato de ciproterona se combina, por lo general, con el etinilestradiol, y es recomendado en casos de acné de leve a moderado. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran los cambios en el periodo menstrual, crecimiento del busto, náusea, vómitos, retención de fluidos, edema, dolor de cabeza y melasma. Es de suma importancia que el médico analice cuándo es el mejor momento para iniciar con esta terapia, con el fin de evitar algunos de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Un estudio publicado por Sato et al. logró demostrar la eficacia del uso de la espirolactona en el tratamiento del acné vulgaris. El uso de este medicamento, como terapia ante esta patología, tiene ciertas ventajas, como, por ejemplo, que no hay necesidad

de estar haciendo controles periódicos de los niveles de potasio en los pacientes jóvenes, que no tienen nefropatías y no usan otros medicamentos para incrementar los niveles de potasio. Se ha evidenciado que se obtiene una respuesta superior cuando se combina este medicamento con retinoides tópicos.

La espinolactona se puede combinar en distintos casos para obtener mejores resultados. Como ejemplo de esto se presenta en las pacientes femeninas que están usando dispositivos intrauterinos de levonorgestrel, o para aumentar el bloqueo de andrógenos en las pacientes que usan anticonceptivos orales. La dosis recomendada, para estos casos, es de 100mg al día; de esta forma se puede obtener el efecto deseado de forma segura, y raramente se obtienen efectos secundarios.

### **Isotretinoína.**

Este medicamento es utilizado cuando ya los medicamentos convencionales no presentaron ningún tipo de respuesta o mejoría. El nivel de teratogenicidad es tan elevado, que por lo general se utiliza en combinación con métodos anticonceptivos. Si no hay contraindicaciones, este medicamento es la primera línea de tratamiento contra el acné nodulocístico, y la segunda línea contra las formas moderadas que no responden a otros tratamientos.

La isotretinoína reduce el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas, provocando una apoptosis en los sebocitos. Tiene un alto nivel de efectividad, pero al mismo tiempo tiene muchos efectos secundarios; a nivel cutáneo se tiene, por ejemplo, xeroftalmia, conjuntivitis, sequedad nasal, epistaxis, irritabilidad en la piel, entre otros. A nivel de laboratorio, se pueden observar elevación de las enzimas hepáticas, de los triglicéridos y colesterol, aumento de la LDL y de la HDL.

La teratogenicidad es el efecto secundario más importante y serio, ya que no es reversible. Una característica muy importante, de este efecto, es que no es dosis dependiente, y en cualquier punto del embarazo puede provocar deformidades. Sin embargo, se ha demostrado que hay un aumento considerable en el primer trimestre de embarazo. De igual forma, se ha visto una relación entre el uso de isotretinoína con el desarrollo de depresión, e incluso de intentos de suicidio; sin embargo, esto no se ha podido comprobar.

### 2.1.1.2.5.2. Tratamientos tópicos.

Este tipo de medicación es la opción más utilizada para el tratamiento y mantenimiento del acné, ya que se presenta una alta tolerabilidad y eficacia, lo que contribuye a una alta adherencia terapéutica por parte de los pacientes, y se obtiene, como resultado adicional, una alta satisfacción. Para considerar utilizar opciones se deben considerar varios factores, ya que solo puede ser utilizado en casos de acné leve a moderado.

**Figura 4. Espectro de acción de las sustancias antiacneicas tópicas**

Agente	Comedolítico	Antibacteriano	Antiinflamatorio	Sebopresor
Tretinoína	++	(+)	—	—
Isotretinoina	++	(+)	(+)	—
Adapaleno	++	(+)	(+)	—
Ácido salicílico	+	(+)	(+)	—
Peróx. de benzoilo	(+)	+++	+	—
Ácido azelaico	++	++	+	—
Clindamicina	—	++	—	—
Eritromicina	—	++	—	—
Tetraciclina	—	++	(+)	—
Niacinamida	—	—	++	—

++ = fuerte; + = moderado; (+) = leve; — = ninguno

Fuente: Libro “Bases para una atención farmacéutica sobre el acné”.

#### **Retinoides.**

Se pueden encontrar dos tipos de retinoides que son utilizados con mucha frecuencia. El adapaleno presenta una reducción significativa de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias a partir de la semana 12. Sin embargo, muchos pacientes reportan tener mucha sequedad y desconformidad en la piel. La tretinoína ha demostrado un mejoramiento del acné inflamatorio en adolescentes y adultos, cuando se usa en una concentración del 0.04% al 0.1% en presentaciones microcapsuladas.

La tretinoína trabaja disminuyendo la cohesión entre las células epiteliales del folículo pilosebáceo e incrementa su descamación, modifica los desmosomas y reduce los tonofilamentos. A pesar de esto, la tretinoína no ejerce acción sobre la glándula sebácea. Para obtener su efecto, es necesario que esta molécula se fije a unos receptores nucleares, los cuales son los encargados de procesos biológicos y farmacológicos propios de estos

compuestos. El transporte hacia el núcleo se obtiene gracias a la unión de un grupo de proteínas citosólicas, llamadas CRABP.

### **Antibióticos.**

Los antibióticos tópicos tienen una acción antiinflamatoria directa sobre la zona, reduciendo el infiltrado linfocítico perifolicular. La bacteria que frecuentemente se encuentra en esta zona provocando estas lesiones es la *P. acnes*, la cual presenta cada vez más resistencia ante la clindamicina y eritromicina. Por este motivo, está contraindicado utilizar estos antibióticos solos, siempre se deben combinar con algo más.

La indicación de los antibióticos para tratar el acné está enfocada especialmente para el acné inflamatorio leve o moderado, porque no se ejerce ninguna actividad contra el acné comedónico. Los antibióticos que se utilizan más frecuentemente son la clindamicina, de la cual se ha observado que produce muy buenos resultados con el acné de leve a moderado; la eritromicina combinada con el zinc presenta un aumento de la actividad terapéutica, y la tetraciclina tiene una buena disminución de los factores quimiotácticos, y se obtiene una pobre respuesta en el acné comedónico y en las formas graves.

### **Peróxido de benzoilo.**

La forma en que esta molécula ejerce su acción, es por medio de una actividad bacteriostática. Para tener más exactitud en la definición del autor del presente trabajo, ejerce una acción oxidante, liberando oxígeno dentro del folículo pilosebáceo; de esta forma se cambian las condiciones anaerobias dentro del ducto folicular; por lo tanto, se inhiben las condiciones de muchas poblaciones de microorganismos presentes en la zona. También se ha evidenciado un efecto antiinflamatorio en la zona, lo cual ayuda grandemente a la mejora de los síntomas.

Entre los efectos secundarios que se presentan por el uso de esta molécula, se obtiene en mayor proporción una sequedad moderada y eritema en la piel, siendo estos de menor intensidad, cuando se comparan con los de la tretinoína. Estos efectos son muy frecuentes al inicio del uso de este tratamiento, y se pueden ver reducidos cuando se utilizan formulaciones libres de alcohol, que además tienen una baja concentración y se utilizan de forma diaria. También se ha observado que el 1% de los pacientes utilizando

este medicamento presenta un eczema alérgico de contacto, por lo cual se debe suspender de inmediato.

El peróxido de benzoilo presenta generalmente efectos adversos a nivel cutáneo, los cuales pueden estar relacionados con el producto, la concentración o los excipientes de la presentación; por estas razones no se recomienda ni la fabricación ni el uso de presentaciones de más del 5% de principio activo. Entre los efectos secundarios más frecuentes están la dermatitis por contacto y la resequedad de la piel. Muchas veces se ha reportado fotosensibilidad y blanqueamiento de la ropa, siendo este último por el contacto entre la ropa y la crema.

### **Ácido azelaico.**

El ácido azelaico logra su efecto gracias a ciertas propiedades bacteriostáticas y bactericidas, que pueden afectar a ciertas bacterias presentes en el tejido cutáneo. Cuando se aplica el ácido azelaico de forma tópica, se puede apreciar una disminución de microorganismos cutáneos; de igual forma, se ha evidenciado una disminución del contenido de ácidos grasos libres superficiales.

No se ha visto que haya una alteración en la producción ni en la composición del sebo, ni en la morfología de las glándulas sebáceas. También se ha evidenciado que se inhibe la queratinización de pieles acneicas y normales. Este efecto se produce por medio de una disminución de filagrinas, proteínas agregantes de queratina, y evitando o disminuyendo la queratinización folicular.

En un estudio, realizado en Brasil, se les aplicó una crema de ácido azelaico al 20% a 241 mujeres, dos veces al día, solo o en combinación con otros tratamientos, y se concluyó que este tratamiento mejoró las lesiones y redujo la severidad del acné. De igual manera, se aplicó el mismo principio activo, pero al 15% en gel, dos veces al día, y se observó una reducción efectiva en la pigmentación postinflamatoria.

Los autores de este estudio recomendaron utilizar el ácido azelaico (ya sea como crema al 20% o como gel al 15%) como la primera línea de monoterapia en el acné no inflamatorio y el inflamatorio. Este ácido presentó una eficacia muy similar a la de otras terapias tópicas, para los casos de acné leve a moderado, además de presentar altos niveles

de tolerabilidad y de satisfacción en los pacientes. Otra ventaja, que presenta este tratamiento, es que se puede utilizar en el embarazo y periodo de lactancia, ya que no tiene efectos sistémicos, solo locales.

### **Ácido salicílico.**

El ácido salicílico es utilizado de muchas formas en las distintas formulaciones de productos cosméticos; por ejemplo, como preservante hasta el 0,5%, en los productos para el cabello se puede utilizar hasta un 1%, y el 2% para los que son destinados a ser utilizados en la cara, como las cremas en general, por sus propiedades exfoliantes y de limpieza. El ácido salicílico es utilizado, en gran medida, como tratamiento de varias condiciones dermatológicas.

Se ha estudiado la absorción cutánea del ácido salicílico a una concentración del 2% desde distintas formulaciones, especialmente con vehículos hidroalcohólicos y vehículos no alcohólicos, y como resultado, se ha detectado que la difusión ha sido mejor en aquellas formulaciones que tienen vehículos hidroalcohólicos, que en las que tienen excipientes no alcohólicos.

De todas las investigaciones que se han realizado, se concluye que la absorción del ácido salicílico está fuertemente relacionada con la composición del vehículo, el pH, la estructura de la piel y las condiciones en las que se aplica sobre la piel. No se determinó que este principio activo fuese muy irritante, ya que, en estudios, para medir la irritabilidad de una formulación a un pH de 2,3, no mostró un gran porcentaje de voluntarios con índices de irritación. Tampoco se demostró que el uso seguido de productos que contienen ácido salicílico al 2% no causa sensibilización de la piel.

Se han reportado efectos tóxicos con el ácido salicílico cuando hay concentraciones mayores a 10g, o más en vía oral en un periodo de 12 a 24 horas. Se ha demostrado que los niños son más sensibles a esta molécula que los adultos, teniendo como mayor complicación la aparición del Síndrome de Reye, el cual está asociado a la ingesta de ácido acetilsalicílico.

### 2.1.1.3. Características de los productos

#### 2.1.1.3.1. Cosmético

Según el Reglamento Técnico Centroamericano, en la sección de “Productos cosméticos. Buenas prácticas de manufactura para los laboratorios fabricantes de productos cosméticos”, se define a un cosmético como toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano, con el fin exclusivo o principal de limpiarlas, perfumarlas, modificar su aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

#### 2.1.1.3.2. Cremas.

Según la tesis de Rivera (2010), una crema se define como un sistema multifásico constituido por dos fases: una tiene características lipofílicas, y la otra tiene características acuosas. Por este motivo, se pueden catalogar en dos tipos; hidrófobas, donde la base continua es la fase lipofílica, y esto se da porque están presentes emulgentes tipo W/O, y las hidrofílicas, donde la fase externa se considera como acuosa, por la presencia de emulgentes O/W.

Las cremas deben tener ciertas características, como, por ejemplo, una buena tolerancia por parte de los usuarios, compatibilidad física y química, tanto con el principio activo como con el material de envase, estabilidad ante los factores ambientales, consistencia conveniente, para que la aplicación sobre la piel sea fácil, características organolépticas agradables, capacidad para actuar sobre piel grasosa o seca, y facilidad para transferir a la piel, de forma rápida, las sustancias activas presentes.

Las ventajas y desventajas del uso de las cremas se mencionan en el siguiente cuadro:

**Tabla 1. Principales ventajas y desventajas de las cremas.**

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Efecto local</b>	Puede causar irritación y reacciones alérgicas.
<b>Absorción rápida</b>	Poco eficiente en afectaciones extensas de la pie.
<b>Buena tolerabilidad</b>	La absorción de fármacos a través de la piel

	intacta es mínima.
<b>Comodidad</b>	Limita las actividades de las personas.

Fuente: “Extracción de Principios activos de las raíces de *Symphytum officinale* para la posterior incorporación a una crema terapéutica y estudio cualicuantitativo de sus principales grupos farmacológicos que le confieren su actividad dermatológica”.

Según la Farmacopea de los Estados Unidos, volumen 38, las emulsiones podrían tener tres tipos de inestabilidad. La primera es la floculación, donde la fase dispersa se sale de la suspensión, con una forma característica de escamas. La segunda es la coalescencia; en esta inestabilidad se encuentran pequeñas gotas, que se van uniendo hasta formar gotas de mayor tamaño, y así sucesivamente, hasta separar las fases.

La tercera inestabilidad es el cremado; en este caso una de las fases emigra hacia la parte superior o viceversa, dependiendo de la densidad de las fases de la emulsión. Para evitar estas estos problemas de estabilidad, normalmente se le agregan agentes tensoactivos, agentes que modifican el pH del sistema, o agentes emulsificantes. Por medio de todos estos agentes, se logra mejorar la estabilidad de toda la emulsión a lo largo del tiempo.

Para poder formular las cremas se utilizan una gran variedad de aceites minerales y vegetales, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres grasos, entre otros. Los agentes emulsificantes contienen tensoactivos no iónicos, detergentes y jabones. La formación del jabón se da cuando los ácidos grasos en la fase oleosa se hidrolizan con una base disuelta en la fase acuosa.

Durante la preparación, se da una separación de las fases acuosa y líquida. Para lograr unir ambas fases, es necesario calentarlas hasta por encima el punto de fusión de la sustancia que tiene mayor punto de fusión. Solamente hasta este punto es posible unir ambas fases, mientras se sigue teniendo la agitación constante hasta que alcance la temperatura ambiente, o que su consistencia pase a ser sólida. Para obtener una uniformidad en todo el producto, por lo general se continúa con el mezclado, aunque ya se considere que esté fría.

Típicamente, la fase acuosa es agregada a la fase oleosa; sin embargo, se han observado resultados similares, si se realiza de la forma inversa. Para agregar el principio activo a la emulsión, es necesario que este sea agregado en la fase en la que es soluble al puro inicio del proceso de fabricación, por medio de un proceso de levigación o molienda con un molino de rodillo. Por lo general, las emulsiones requieren de preservantes, para evitar el crecimiento bacteriano, a no ser que sean preparadas de forma magistral inmediatamente antes de ser utilizadas, y no serán utilizadas por un periodo largo de tiempo.

#### **2.1.1.3.3. Hidrogeles.**

La Farmacopea de los Estados Unidos, volumen 38, define a los geles como semisólidos que se encuentran en suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas, o de moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Los geles se pueden clasificar como unos sistemas que pueden contener una sola fase, o hasta dos fases.

El gel de dos fases se caracteriza porque tiene una red de partículas muy pequeñas discretas. Una característica, de estos geles, es que se vuelven semisólidos cuando están en reposo, pero se vuelven menos viscosos cuando se les agita; para poder garantizarles a los pacientes su homogeneidad, es necesario que sean agitados antes de ser utilizados. Los geles de una sola fosa tienen unas macromoléculas orgánicas, las cuales se encuentran distribuidas uniformemente por todo el sistema.

Ya que posee esta característica, en este tipo de geles no existe un límite evidente entre las macromoléculas de la fase dispersa y el líquido. Este tipo de geles puede ser fabricado a partir de macromoléculas, ya sean naturales o sintéticas, o inclusive con gomas naturales. Otra característica de estos geles es que son muy acuosos, y se pueden utilizar alcoholes y aceites en la fase continua.

Los geles que son creados a partir de moléculas orgánicas grandes pueden ser preparados por dispensación de la molécula en la fase continua, entrecruzando las moléculas dispersas por el cambio del pH del medio, o si no, reduciendo la fase continua. Se debe tener precaución cuando se asegura la uniformidad de los principios activos, cuando se dispersan por medio de una mezcla, o agitando si la preparación es menos viscosa.

Como se menciona en el estudio realizado por Escobar-Sierra & Perea-Mesa, la incorporación de drogas en hidrogeles se ha vuelto una práctica muy frecuente, con el fin de tratar y prevenir infecciones cutáneas. Esto se ha dado, ya que los hidrogeles son una red interconectada, obtenida de un polímero hidrofóbico macromolecular. Tiene ciertas ventajas, como que es estable al hincharse en el agua, y es capaz de absorber una gran cantidad de agua, lo cual tiene genera muchos intereses en la entrega de drogas, o protector de heridas.

Otra gran ventaja que presentan los hidrogeles es una gran biocompatibilidad, lo cual permite aplicarlos directamente sobre la zona afectada o deseada, y de esta forma estarían ayudando a hidratar los tejidos muertos, proveyendo de materiales no reactivos que no causan irritación, y más bien refrescan la superficie de la herida. Todos estos se traducen en aceptabilidad, por parte del paciente, al producto.

#### **2.1.1.3.4. Excipientes.**

Entre las funciones más importantes de los excipientes, está el de poder servir de soporte al principio activo que será aplicado más tarde sobre la piel. Existen algunos excipientes que podrían influir de forma negativa o positiva en la penetración del principio activo, para que este alcance a lugares más o menos profundos situados por debajo de la zona de aplicación, y contribuir, de esta forma, a la eficacia del producto. De igual forma, tienen la capacidad de proteger a la forma farmacéutica de diversos agentes externos, y ayudar a que la piel mantenga sus características físicas y químicas normales.

Para utilizar los excipientes adecuados, estos deben tener, como características principales, que sean bien tolerados y no manifestar acciones que los inhabiliten; deben ser inertes con el principio activo; deben ser lo suficientemente estables ante los factores ambientales; deben tener una consistencia conveniente para su aplicación sobre la piel; ceder fácilmente al principio activo que contienen, y poseer características organolépticas agradables.

Como se menciona en la revisión sobre la oxidación en la práctica clínica del envejecimiento de la piel, el uso de formulaciones emulsificadas prueba ser una estrategia interesante, para asegurar la presentación efectiva de productos antioxidantes para uso tópico. También se ha visto que la ubicación del compuesto antioxidante a distintas fases

del sistema emulsificado puede influir en la presentación del antioxidante, por la aplicación de diferentes sustratos.

Este efecto se conoce como la “Paradoja Polar”, y de acuerdo con esto, los compuestos antioxidantes con característica no polar tienen una actividad óptima en las emulsiones, en la que la fase continua es acuosa, ya que, de esta forma, es más probable que los antioxidantes migren a la zona de aplicación. La estabilidad reológica y física de las emulsiones puede ser influenciada, de igual manera, por la presencia de agentes antioxidantes, especialmente de la clase de compuestos fenólicos.

Aún se desconoce el mecanismo por el cual se da esta estabilidad; sin embargo, se ha evidenciado en varias formulaciones que se da una reducción en la viscosidad y, por lo tanto, de la estabilidad. Algunos autores han sugerido que la interacción de los compuestos fenólicos con surfactantes iónicos, a través de uniones no covalentes, son los responsables de la inestabilidad de la emulsión.

### **Aceite mineral**

Según el libro Handbook de excipientes, el aceite mineral es un excipiente utilizado principalmente en las formulaciones farmacéuticas tópicas; esto se debe a sus propiedades emolientes; de igual forma, es muy utilizado en las emulsiones de aceite en agua como un disolvente. Este excipiente es incoloro y transparente; puede ser un líquido un poco viscoso o aceitoso. No tiene ni sabor ni olor cuando está frío, pero tiene un olor particular a petróleo cuando se caliente.

El aceite mineral se oxida cuando es expuesto al calor o la luz. Se sabe que el producto se está oxidando cuando se forman peróxidos, pero si se mantiene bajo condiciones ambientales normales, el producto se puede preservar desde meses hasta años, sin sufrir ningún proceso de oxidación; sin embargo, con la formación de una pequeña molécula de peróxido, se dará una serie de reacciones oxidativas de carácter catalítico. Siempre que se da la oxidación, aparecen aldehídos y ácidos orgánicos, los cuales sí tienen sabor y olor.

Según la Unión Europea, este excipiente no tiene ningún tipo de restricciones; por lo tanto, puede ser utilizado en las proporciones que se desee, para crear cualquier tipo de

formulación, ya sea tópica o de algún otro tipo. Se han reportado que personas pueden presentar algún tipo de reacción alérgica ante este excipiente; por lo tanto, es recomendable que no se utilicen proporciones altas.

### **Propilenglicol**

El propilenglicol ha sido muy ampliamente utilizado como disolvente, y preservante en una gran variedad de formulaciones, ya sea parenterales o no parenterales. En general, es considerado como un mejor disolvente, en comparación con la glicerina, ya que tiene la capacidad de disolver una gran variedad de moléculas, como los corticoesteroides, fenoles, drogas sulfas, barbitúricos, vitaminas como la A y D, una gran variedad de alcaloides, y muchos anestésicos locales. Este excipiente es frecuentemente utilizado como plastificante en las formulaciones acuosas de recubrimiento de película. De igual forma, tiene la función de emulsificante en formulaciones cosméticas.

El propilenglicol tiene como características que es incoloro, viscoso, y prácticamente es un líquido sin olor, con un sabor ligero a ácido. A temperaturas frescas, si se mantiene bien cerrado, el producto se mantiene estable, pero a altas temperaturas y abierto, tiende a oxidarse, elevando los productos como propionaldehído, ácido láctico, ácido pirúvico y ácido acético. Este producto se mantiene químicamente estable ante el etanol, glicerina o las soluciones acuosas.

El propilenglicol es considerado que un excipiente no tóxico, y debido a esto es ampliamente utilizado en distintas formulaciones, incluidos los cosméticos. Este producto es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. De igual forma, se ha comprobado que hay absorción vía tópica, cuando es aplicada sobre piel dañada. Según la Unión Europea, no hay restricciones en el uso de este producto; por lo tanto, puede ser utilizado en las cantidades deseadas.

### **Ácido acético y acetato de sodio**

Ambos productos son utilizados juntos, para poder crear una solución amortiguadora y, de esta forma, se puede controlar el pH de la solución para mantenerse estable. Esta combinación se puede utilizar en varias formulaciones intramusculares, intravenosas, tópicas, oftálmicas, nasales, orales, óticas y subcutáneas. Además, tiene

propiedades antimicrobianas cuando es utilizado, ya que inhibe el crecimiento de *S. aureus* y *E. coli*; sin embargo, no inhibe el crecimiento de la *C. albicans* en soluciones hidrosaladas.

Estos productos son incoloros, y por lo general son cristales transparentes. Ambos productos reaccionan con componentes ácidos y básicos, y reaccionan violentamente con fluorina, y nitrato de potasio. En general, este producto combinado es muy seguro y utilizado en formulaciones farmacéuticas y cosméticas, y se considera como tóxico si es inyectado intravenoso, y es moderadamente tóxico cuando se ingiere, y es irritante cuando es expuesto a la piel o los ojos.

Ante la Unión Europea, estos productos no tienen ningún tipo de restricción; de esta forma pueden ser utilizados en las proporciones deseadas, para formular ya sean formas farmacéuticas o cosméticas.

### **Carboximetilcelulosa**

Este excipiente es ampliamente utilizado para crear geles tixotrópicos, tanto en formulaciones farmacéuticas como en cosméticos, ya que ayuda a la dispersión, y sirve como un protector de coloides. Si es utilizado en una proporción del 1%, podría crear dispersiones fluidas, mientras que al 1,2% ya crea geles tixotrópicos. Cuando es utilizado apropiadamente, crea una emulsión estable, con la que se puede tener productos con una variedad de opacidad, y hasta sprays nasales, tópicos y lociones, suspensiones orales, emulsiones, cremas y geles.

La carboximetilcelulosa es un polvo de color blanco sin olor ni sabor, y es dispersable en agua, donde formará hidrocoloides orgánicos. Se considera que es estable en un rango de pH de 3,5 a 11, y debe ser almacenado en un lugar seco y fresco. Este producto es incompatible con los agentes oxidantes fuertes.

Este excipiente es utilizado en una gran variedad de productos farmacéuticos y, por lo tanto, tiene una baja toxicidad oral, dérmica e inhalada, además de que no es irritante a los ojos y piel. La Unión Europea no le tiene restricciones a este producto, y también menciona que puede ser utilizado como estabilizador de emulsiones, formador de películas, enmascarador, y para controlar la viscosidad del medio.

## **Azufre**

El azufre puede tener muchas funciones, cuando es utilizado tanto en formulaciones farmacéuticas como en cosméticos. La Unión Europea menciona que no tiene ningún tipo de restricción, y puede ser utilizado como anticaspa, antiseborreico, antiestática, y para condiciones del cabello y de la piel. En el caso del gel, este cumple la función de antiseborreico.

Este producto puede provocar irritaciones en algunas personas cuando es aplicado directamente; por lo tanto, es muy importante cuidar la cantidad que se utiliza, y que esté bien disuelto, para evitar este efecto adverso a la hora de utilizar productos cosméticos o farmacéuticos que contengan azufre.

## **Agua**

El agua es uno de los excipientes más utilizados como materia prima en una gran variedad de formulaciones, ya que actúa como disolvente e ingrediente en el proceso de procesamiento, formulación y manufactura de productos farmacéuticos y cosméticos. Existen distintos tipos de agua, dependiendo de la formulación que se desea crear; por ejemplo, el agua bacteriostática para inyecciones, el agua potable, agua purificada, la cual se utiliza para varias preparaciones de productos parenterales, el agua estéril para inhalación, el agua estéril para inyección, y el agua estéril para irrigación.

Para utilizar todos estos tipos distintos de agua, es necesario, primero, un proceso de validación de todos los sistemas indicados que producen agua, con la excepción del agua potable. Químicamente, la composición del agua es muy variable de un tipo a otro, y la naturaleza y concentraciones de impurezas en ella depende de la fuente con la que se esté produciendo. Muchas veces, el proceso de purificación se lleva a cabo a través de la destilación, tratamiento de intercambio iónico, ósmosis inversa, entre otros.

El agua es químicamente estable, sin importar el estado en el que se encuentre. Una vez purificada, se almacenará en tanques de almacenamiento, los cuales deben tener una serie de requerimientos. El agua puede reaccionar con drogas y otros excipientes que son susceptibles a la hidrólisis a temperatura ambiente, o más elevada. Además, puede

reaccionar muy violentamente con metales alcalinos y sus óxidos; de igual forma, puede reaccionar con sales anhidras para formar hidratos de distintas composiciones.

Según la Unión Europea, el agua no tiene ningún tipo de restricción para uso en formulaciones farmacéuticas; sin embargo, es importante recalcar que toda formulación que tenga una cantidad grande de agua es susceptible a la formación de colonias microbianas; por lo tanto, es necesario agregar algún tipo de preservante, para evitar este tipo de problemas en el futuro, y así no se arruine el producto.

### **Alcohol ceteárico y estearatos**

Este producto tiene la función de trabajar como un emoliente, emulsificante, estabilizador de la emulsión, refuerzo de espuma, opacificante, surfactante, y controlador de la viscosidad del ambiente. Gracias a este producto es que se puede formar una solución con las características de la crema, y se le puede presentar al público un producto que tiene todas las características, que tanto le gusta, de las cremas.

El producto, antes de ser utilizado con calor, es sólido, de color blanco. Es necesario utilizar calor para que este se vuelva líquido, y así pueda ser combinado con la fase acuosa de la emulsión. Cuando se combinan estas dos fases, es de suma importancia mantener una agitación constante, hasta que se obtenga la temperatura ideal, para agregar el resto de los excipientes y el principio activo, con el fin de que los otros excipientes no sufran ningún tipo de daño por el calor del sistema. La Unión Europea no le tiene ningún tipo de restricción a este producto; por lo tanto, puede ser utilizado en las cantidades deseadas o necesarias.

### **Acnibio IPM**

Este producto es considerado como un preservante, donde su función es evitar el crecimiento de microorganismos en la forma farmacéutica o cosmética que se desea preparar. Es de suma importancia utilizar algún tipo de preservante, ya que se podría decir que casi todos los preparados farmacéuticos y cosméticos llevan agua en su formulación y, como se mencionaba antes, esto promueve el crecimiento de microorganismos en el sistema.

#### **2.1.1.3.5. Empaque primario y secundario**

Según Rivera (2010), el empaque primario es el envase o cualquier otra forma de almacenamiento que esté en contacto directo con la forma farmacéutica; por lo tanto, se trata de colocar el producto dentro de un envase primario. El empaque secundario se define como el embalaje exterior, donde se encuentra el empaque primario. En síntesis, es colocar la forma farmacéutica ya finalizada dentro de su empaque secundario, después de estar dentro del empaque primario.

#### **2.1.1.3.6. Características del empaque primario de la forma farmacéutica**

Para poder elegir el empaque primario que contendrá la forma farmacéutica, esta debe cumplir con una serie de requisitos:

- No debe reaccionar con la forma farmacéutica que contiene.
- No puede ceder ningún componente a la forma farmacéutica.
- No se puede producir ni absorción ni adsorción de la forma farmacéutica sobre este.
- Debe proporcionar una protección adecuada frente a los agentes externos, que puedan dañar o deteriorar el producto que contiene, durante su almacenamiento y utilización.

La elección del material va a depender del producto que se esté envasando. Por lo general, las preparaciones semisólidas, como las cremas, son envasadas en tubos de plástico o metal de una variable capacidad. Los tubos destinados a productos semisólidos son por lo general de forma más o menos cilíndrica, con un volumen variable, que puede estar entre los 5mL y los 100mL.

El tubo de metal es de los más utilizados para estas formulaciones, debido a que le facilita al usuario una fácil dispensación del producto, además de poseer un cierre de buena calidad, una protección y peso adecuado. El único detalle es que se deforma con mucha facilidad ante la aplicación de presión; sin embargo, esto puede ser beneficioso para el usuario, para extraer más producto de su empaque primario.

Otro material muy utilizado es el plástico, el cual puede presentar numerosas ventajas, como, por ejemplo, es inodoro, irrompible, bajo costo y peso, y posee una

extraordinaria inercia química; es agradables al tacto, y tiene una mejor manipulación y flexibilidad, lo que facilita la salida del producto. Una gran diferencia es que mantiene su forma inicial a lo largo de su vida útil; sin embargo, esto puede ser tanto una ventaja como una desventaja.

El aspecto de los tubos plásticos no sufre de un deterioro una vez utilizados por varias veces, lo cual puede ayudar mucho a los factores estéticos. Tienen una recuperación de su forma original gracias a su elasticidad característica del material; sin embargo, cuando se da este proceso hay una succión de aire, que podría afectar la formulación de diversas formas, como oxidación o contaminación del exterior.

#### **2.1.1.3.7. Producto**

Todo producto, que será introducido al mercado, tendrá que enfrentar las etapas del ciclo de vida, las cuales son:

- **Introducción:** es el momento en el que se está entrando al mercado; habrá ventas bajas, tendrá un crecimiento lento, y la publicidad va centrada en la información del producto, para que se dé a conocer.
- **Crecimiento:** en este punto, el producto se da a conocer de una forma más acelerada, y se busca persuadir por medio de sus publicaciones.
- **Madurez:** las ventas se empiezan a estabilizar, y se buscan nuevos consumidores, por medio de la publicidad.
- **Declive:** en esta etapa hay una caída de las ventas, y en este punto la empresa busca normalmente relanzar el producto, buscarle nuevos usos y otros.

#### **2.1.1.3.8. Precio**

El precio se determina principalmente por la demanda que posee el producto. La definición es el valor asignado a un producto o servicio en términos monetarios, incluidos el esfuerzo, atención o tiempo invertido. Se puede apreciar que cuanto más sea el precio del producto, más baja será su demanda, y viceversa. El precio va en función de las tendencias sociales y los gustos de los consumidores.

#### **2.1.1.3.9. Distribución**

Se considera como distribución cuando se producto sale al mercado, después de habersele hecho todas las pruebas y estudios previos, para estar seguros de que los puntos de vista seleccionados tendrán muy buenos resultados por parte de los consumidores. También se incluyen al almacenamiento y transporte de las materias primas o los productos ya terminados. En síntesis, es una herramienta de la mercadotecnia que los mercadólogos utilizan para que sus productos estén a disposición de los clientes, en las cantidades y momentos precisos.

#### **2.1.1.3.10. Promoción**

La definición de promoción es el conjunto de técnicas integradas en el plan de marketing, para alcanzar objetivos específicos, por medio de distintos estímulos y acciones limitadas al tiempo y espacio, que van destinadas a un público meta. El objetivo de estas actividades es incrementar las ventas del producto, y para realizarlo, se utilizan varias estrategias, como, por ejemplo:

- Las relaciones públicas.
- La venta personal.
- La promoción de ventas.
- El marketing directo.

#### **2.1.1.3.11. Misión de los productos**

Se busca brindarle a la población general productos dermocosméticos, para poder satisfacer las necesidades con ciertos problemas dermatológicos que pueden tener una afectación psicosocial en la persona.

#### **2.1.1.3.12. Objetivo del producto**

Tratar casos tanto de acné leve, como manchas en la cara, debido a las diversas causas que se pueden dar, ya sea por factores genéticos, o ambientales, a los que han sido expuestos por un periodo largo de tiempo.

#### **2.1.1.3.13. Las metas del producto**

Lograr eliminar las manchas en los casos leves de acné y de manchas en la cara, para una mayor satisfacción de las poblaciones que buscan dejar este problema de una vez

por todas. Además, se pretende que los productos sean bien conocidos por la población, posicionándolos de forma exitosa en el mercado actual.

#### 2.1.1.3.14. F.O.D.A. del producto

**Tabla 2. Análisis F.O.D.A. de la crema de ácido hidroxicinámico, y del gel de ácido salicílico**

<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ El laboratorio posee la infraestructura necesaria para poder desarrollar este producto a nivel industrial.</li> <li>➤ El laboratorio posee una estructura comercial, para abarcar, de forma masiva, el mercado privado nacional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La crema no puede ser utilizada durante el día, ya que podría manchar más la zona aplicada.</li> <li>➤ Solo se puede utilizar en acné comedónico.</li> </ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Amenazas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Introducción de un nuevo producto cosmético al mercado.</li> <li>➤ Posicionar a los laboratorios Malick S.A. como una buena alternativa cosmética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ El pH de la formulación es un punto crítico en esta.</li> <li>➤ La variabilidad en la disponibilidad de los materiales con proveedores nacionales.</li> </ul>

Fuente: Análisis a partir de las características de los productos, y sus competencias en el mercado.

#### 2.1.1.3.15. Análisis de la competencia

Muchos productos similares, que se pueden encontrar en Costa Rica, son creados de forma magistral, de acuerdo con las necesidades específicas del paciente; normalmente no se encuentran en producción masiva por distintos motivos. Esto dificulta un poco el acceso a la población, de productos con los cuales se podrían solucionar, de forma eficiente, muchos de los problemas que están presentes en su día a día, y que no requerirían el uso de los sistemas de salud nacional, que ya se encuentran un poco saturados.

Los productos cosméticos presentes en el mercado, que contienen ácido salicílico para el tratamiento del acné leve, son muy limitados. Por lo general, se crean de acuerdo con un pedido especial para el paciente; de esta forma el costo del producto podría elevarse un poco, debido a que no es producido en cantidades industriales. Las opciones de los pacientes para obtener estos productos son, en realidad, muy limitadas a laboratorios de

preparaciones magistrales, o a dermatólogos que crean estos productos de forma magistral en sus consultorios.

Para tratar las manchas en la cara, se puede encontrar una variedad de productos disponibles en la farmacia, los cuales tienen diferencias entre sus efectividades; algunos son de casas farmacéuticas con un prestigio un poco mayor al de otros productos, siendo la mayoría de estos laboratorios especializados en productos cosméticos. Los precios de estos productos se encuentran un poco más variados; al existir competencia en el mercado, el paciente es el que tiene la ventaja, al tener distintas posibilidades para elegir.

#### **2.1.1.3.16. Estado de ciclo de vida del producto**

Los productos ya superaron la etapa del desarrollo del producto. Actualmente ya fueron presentadas las solicitudes de permiso sanitario ante el Ministerio de Salud, y se encuentra a la espera de la respuesta de este. La respuesta del Ministerio puede tener una duración de aproximadamente dos meses, porque se trata de productos cosméticos, y no de medicamentos, los cuales tienen un periodo mayor de espera.

#### **2.1.1.3.17. Segmentación del mercado**

##### **2.1.1.3.17.1.     Ámbito geográfico**

Estos productos cosméticos están dirigidos a todo el territorio nacional, e inclusive al internacional, de ser posible. Esto se debe a que la población, que se ve afectada por estos problemas, no se encuentra en una zona geográfica específica; o sea, cualquier persona podría verse afectada por manchas en la cara o por acné, sin importar la zona donde viva.

##### **2.1.1.3.17.2.     Ámbito demográfico**

A nivel mundial, tanto hombres como mujeres pueden padecer de patologías tópicas como lo son las manchas en la cara, o el acné. Por lo tanto, los productos están destinados a ser utilizados por cualquier persona que sufra de estos problemas, sin importar la edad del paciente.

Se esperaría que las manchas en la cara se vean más frecuente en personas adultas que en personas jóvenes, debido a que una de las principales causas es la sobreexposición al sol, sin ningún tipo de protección contra los rayos UV, que tanto pueden afectar

negativamente, promoviendo la aparición de manchas en distintas zonas del cuerpo. Estas situaciones se dan con más frecuencia en los adultos, quienes muchas veces deciden broncearse, pero no utilizan los productos correctamente.

También se ven más frecuentes estas características, cuando una persona que es originaria del norte del mundo (Europa, Norte América, Asia) se viene a vivir a los países tropicales. Sus cuerpos no están tan acostumbrados a tanta exposición de rayos UV y, por lo tanto, tendrán una mayor incidencia de este tipo de lesiones.

De igual forma, con el paso de los años, la piel va perdiendo sus propiedades, y debido a esto es más susceptible a todos los factores ambientales, en comparación con personas jóvenes, quienes aún no han perdido muchas de las características dérmicas y, por lo tanto, tienen una capacidad mayor de regeneración de células dérmicas y otras sustancias que ayudan a dar el color de piel característico de cada persona.

El acné está más asociado con la adolescencia y los cambios hormonales, razón por la cual se pensó en un producto que fuese de aplicación fácil, para que los usuarios lo puedan utilizar como mascarilla sobre las lesiones en la noche, y se pueda lavar sin problemas dentro de un par de horas, o a la mañana siguiente.

Muchas veces, las personas necesitan un producto queratolítico para ayudarse cuando este problema es considerado como leve, y pueda convertirse en algo más serio y grave. Los queratolíticos presentes en el mercado no son muchas veces conocidos, o recomendados por los regentes farmacéuticos, por ignorancia en la existencia de los productos muchas veces.

#### **2.1.1.3.17.3.    Ámbito psicográfico**

Estos productos van dirigidos a personas que, por razones ambientales o genéticas, padecen de estas patologías, las cuales quieren probar con alguna medida alternativa, antes de iniciar con consultas con dermatólogos, quienes podrían prescribir medicamentos más fuertes, siendo estos en muchos casos innecesarios.

#### **2.1.1.3.17.4.    Ámbito conductual**

Conductualmente, los productos se dirigen a personas que no se sientan a gusto con sus condiciones, como lo son el acné o las manchas en la cara. Estas condiciones pueden

llevar a serios problemas psicológicos, si no se les presta su debida atención y son tratados a tiempo. Con mucha frecuencia, la sociedad ignora la salud mental, y no ven como un problema serio cuando una persona presenta un cuadro de depresión por alguno de estos motivos.

#### 2.1.1.3.18. Determinación de las clases sociales

Se realizó con base en un estudio realizado por el INEC, y el IPC, el cual consistía en la elaboración de encuestas por los ingresos y gastos de la población en los años 1988, 2004 y 2008.

Con base en las respuestas obtenidas, la población fue categorizada en clase alta, media o baja. De igual forma, se daban 5 subclasificaciones en la clase media: clase media-alta, media-media y media-baja, y en la clase baja se subclasificaban en: calificada y no calificada.

**Tabla 3. Ingreso promedio de las clases sociales**

	1988	2004	2008
<b>Clase Alta</b>	469,310	1,237,992	1,792,117
<b>Clase Media</b>			
<b>Media-Alta</b>	304,548	547,642	792,767
<b>Media-Media</b>	250,021	301,167	435,971
<b>Media-Baja</b>	165,754	165,956	240,238
<b>Clase Baja</b>			
<b>Calificada</b>	135,132	153,516	222,230
<b>No Calificada</b>	94,516	87,529	126,707

**Fuente:** Tesis “Extracción de Cafeína a partir de la Planta *Coffea arabica* con el fin de realizar la Formulación de un Jabón con Propiedades Higiénicas para Arrastrar Aceites Vegetales”.

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Enfoque de Investigación

De acuerdo con Hernández (2014, p. 4), el enfoque cuantitativo es secuencial y probatorio. Cada etapa precede a la siguiente, y no se pueden eludir pasos. El orden es riguroso, aunque, desde luego, se puede redefinir alguna fase. Parte de una idea que va acotándose y, una vez delimitada, se derivan objetivos y preguntas de investigación, se revisa la literatura y se construye un marco o una perspectiva teórica. De las preguntas se establecen hipótesis y determinan variables; se traza un plan para probarlas; se miden las variables en un determinado contexto; se analizan las mediciones obtenidas utilizando métodos estadísticos, y se extrae una serie de conclusiones respecto de la hipótesis.

### Diseño de la investigación

La investigación presenta el siguiente diseño de investigación:

**Diseño experimental.** Según Hernández (2014, p. 129): "se mezclan sustancias químicas y vemos la reacción provocada. La esencia de esta concepción de experimento es que requiere la manipulación intencional de una acción para analizar sus posibles resultados". El proceso de formulación de un cosmético se lleva a cabo realizando múltiples pruebas, ya que la fórmula correcta no se obtiene en el primer intento, porque hay muchos factores que influyen en la obtención de una fórmula que se mantenga estable a lo largo tiempo.

**Diseño descriptivo.** Según Hernández (2014, p. 92): "se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis". Parte de los objetivos de la investigación es la descripción de la mejor combinación de excipientes, para la obtención de ambas formas farmacéuticas, así como los procesos internos que se deben realizar en el laboratorio, para realizar los productos bajo las buenas prácticas de manufactura.

**Tabla 4. Cuadro de variables**

<b>Objetivo</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Indicador</b>	<b>Instrumentos</b>
Descubrir la mejor combinación de excipientes, así como sus proporciones, para obtener una formulación exitosa de la crema de ácido hidroxicinámico para personas con manchas en la piel, y de un gel de ácido salicílico para personas con acné.	Combinación de excipientes y sus proporciones.	Los excipientes son los componentes del medicamento diferentes del principio activo.	No aplica.	Handbook de excipientes.
Construir el proceso de especificaciones internas, certificados de análisis, fórmula maestra, orden de producción, diseño de la etiqueta y protocolo de			No aplica.	Materiales proporcionados por el laboratorio.

<p>envasado. para la preparación del lote piloto y su producción a nivel industrial.</p>				
<p>Realizar el registro, ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, de la crema de ácido hidroxicinámico y el gel de ácido salicílico, para poder comercializarlos.</p>	<p>Registro sanitario.</p>	<p>El registro sanitario es la autorización y el control que ejerce el Ministerio de Salud sobre los productos que son fabricados, importados, envasados o comercializados en el país, que sean de interés sanitario, previa verificación del cumplimiento de los requisitos establecidos en el marco legal correspondiente.</p>	<p>Por medio de la obtención del registro sanitario para cada producto.</p>	<p>Formulario proporcionado por el Ministerio de Salud de Costa Rica.</p>

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Discusión de resultados de la crema de ácido hidroxicinámico

Para llegar a obtener las formulaciones adecuadas, fue necesario hacer muchas pruebas con distintas combinaciones. Inicialmente se intentó crear la crema en frío; sin embargo, no se logró obtener la consistencia deseada, por lo que se probaron otros emulsificantes, con los cuales era necesario aplicar calor al sistema en algún punto, para poder generar la emulsión deseada.

Cuando se decidió hacer este cambio a la formulación, se obtenían ejemplares que ya tenían una consistencia más similar a la de una crema; sin embargo, aún no se formaba la emulsión de forma correcta. Cuando se dejaban reposando las muestras por al menos una semana, se podía observar una separación de fases, con lo que se concluía que seguían habiendo problemas con la formación de la emulsión. También se podía observar que el producto sufría de oxidación; por lo tanto, se decidió incluirle algún tipo de antioxidante, para evitar este efecto.

Después de varias muestras que presentaban el mismo problema, se decidió cambiar la formulación, y se probaron dos formulaciones nuevas: una era la base de una crema antiarrugas, la otra era una pomada. La formulación de la pomada fue descartada casi al inicio, por la consistencia que tenía, pero esto no sucedió con la crema antiarrugas, con la cual se logró obtener ejemplares que tenían la característica de haber formado exitosamente la emulsión. Cuando se les dejaba reposar por al menos una semana, no se presentaba ningún tipo de separación de fases, por lo que se podía concluir que la formulación era estable con el tiempo.

No obstante, el problema que estaba presentando en ese momento era que, debido a que el ácido hidroxicinámico es un compuesto muy ácido; por lo tanto, el pH de toda la formulación era tan ácida, que no podía ser utilizada en la cara, porque podría producir irritación o quemaduras en la cara, o en la zona en la que el usuario deseara utilizarlo. Para poder contrarrestar este efecto, se decidió incluir trietanolamina, la cual iba a aumentar el pH, ya que inicialmente este se encontraba en 3,76.

Una vez incluida la trietanolamina al 0,5%, el pH de la emulsión subió a 7,96, lo cual ya era considerado como muy básico, para ser utilizado en productos que fueran a estar en contacto directo con la piel. Después de varias pruebas y obtener siempre el mismo resultado, se decidió intentar agregar gota a gota la trietanolamina y medir el pH después de cada gota, para apreciar los cambios de pH. En la siguiente tabla se pueden apreciar los cambios de pH con cada gota de trietanolamina que se agregó.

**Tabla 5. Cambios de pH con cada gota de trietanolamina, que se le agrega a la emulsión.**

Porcentaje de trietanolamina agregado	pH de la emulsión
0%	3,76
0,1%	4,72
0,5%	7,76

Fuente: Datos obtenidos en el laboratorio.

Se puede apreciar cómo se dan cambios bruscos de pH con los distintos porcentajes de trietanolamina que fueron agregados. Por este motivo, se decidió no continuar utilizando este excipiente como método para volver el sistema más básico, y que así se presentara una buena tolerabilidad para los pacientes. Debido al cese de este excipiente, se buscaron otras opciones para lograr obtener un pH óptimo.

Entre las opciones que se plantearon, salió la idea de utilizar una solución amortiguadora, con la que se iba a poder controlar los cambios de pH de forma eficiente. El detalle que se debía tener en consideración, para poder utilizar una solución amortiguadora, es que muchos químicos poseen restricciones para poder ser utilizados en productos farmacéuticos. El Ministerio de Salud de Costa Rica se basa en lo que la Unión Europea dice, con respecto a las restricciones en el uso de químicos en preparaciones farmacéuticas.

Inicialmente, se propuso hacer una solución amortiguadora con ácido acético y acetato de sodio, y cuando se revisó en la página oficial de la Unión Europea, se observó que ninguno de estos dos químicos posee alguna restricción en su uso. Con base en esto, se podía tener la tranquilidad de utilizarlos para crear una solución amortiguadora, e incluirse en la formulación original.

Una vez creada la solución amortiguadora con estos dos elementos, se procedió a hacer pruebas a distintas concentraciones, para estudiar cómo se comporta el pH con la presencia de esta solución. Inicialmente, no se encontraban diferencias del pH con o sin la solución amortiguadora a un 1%. Por esta razón, se hicieron más muestras, a las cuales se les fue aumentando la concentración de la solución amortiguadora lentamente, para ver cuál sería la concentración adecuada para la formulación. Enseguida, se muestra un cuadro con las diferencias del pH en función de la solución amortiguadora, y teniendo el principio activo al 6%.

**Tabla 6. pH de la emulsión en función de la concentración de la solución amortiguadora en la formulación**

Concentración de la solución amortiguadora	pH de la emulsión
1%	3,7
5%	4,3
7,5%	4,4
10%	4,5
13%	4,6

Fuente: Datos obtenidos en el laboratorio.

Después de estos resultados, un químico, quien es profesor de la Universidad Internacional de las Américas, mencionó que tenía un emulsificante que se podía utilizar para crear cremas frías, y el único excipiente que necesitaba era el agua, para obtener la base de una crema. Parte de las advertencias de este producto, es que la reología se puede ver afectada de forma negativa por un pH muy ácido.

Durante la primera prueba realizada con este emulsificante, llamado Rapitix®, se logró obtener la base de una crema de forma perfecta y al instante; sin embargo, cuando se le agregaron los otros excipientes y el principio activo, la consistencia de la forma farmacéutica se volvió de inmediato en líquido. Este cambio tan brusco se explica, porque el principio activo (Ácido Hidroxicinámico) es muy ácido.

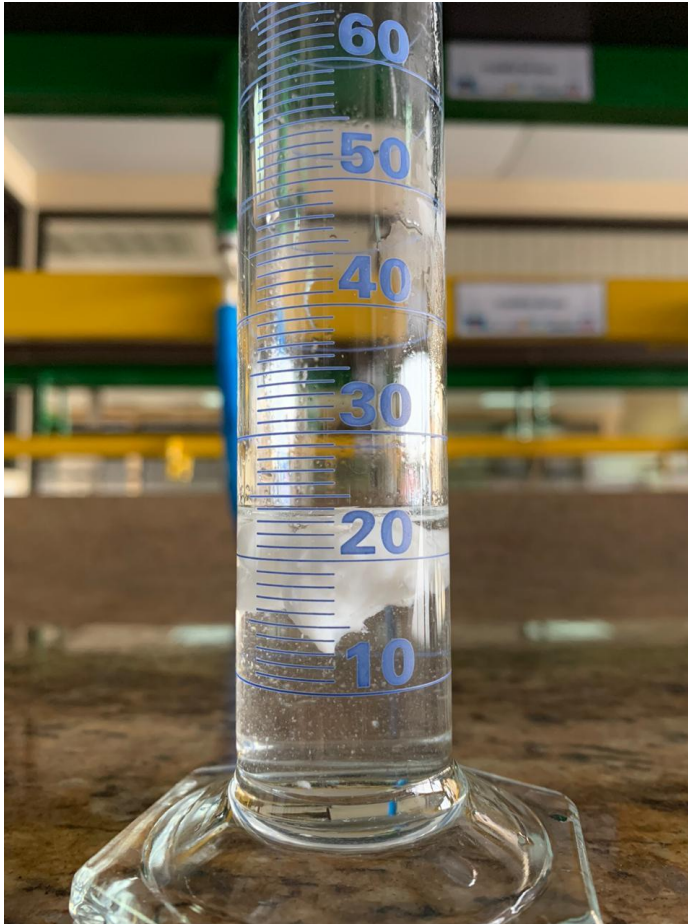
Debido a los resultados obtenidos en la primera prueba con el Rapitix®, durante la segunda prueba se decidió agregar primero la solución amortiguadora, y luego el principio activo para evitar el daño reológico del sistema. Una vez agregada la solución

amortiguadora, la base de la crema no tuvo cambios, pero una vez que se agregó el principio activo, la formulación se volvió a convertir totalmente en líquido de nuevo. Debido a estos resultados, es que se descarta el uso del RapiTix® como nuevo emulsificante.

Como última medida para ver si se le podía subir más el pH a la emulsión, se decidió hacer una última prueba, bajando la concentración del ácido hidroxicinámico del 6% a 4%, y se aumentó la solución amortiguadora al 20%. Con estos cambios, el pH de la emulsión se obtuvo hasta un máximo de 4,7; por lo cual se decidió dejar esta última prueba como la fórmula original.

Una vez determinada la fórmula maestra para la crema, se procedió a verificar las características fisicoquímicas de la formulación. En estos resultados se obtuvo que la densidad de la crema fue de 0,8 g/mL, y su viscosidad utilizando el spin número 1 a 30 rpm fue de 3936 mPa.s, con un porcentaje de seguridad del 98,4%. Estos resultados son considerados como aceptables, para poder ser considerados como aceptables para los usuarios de los productos.

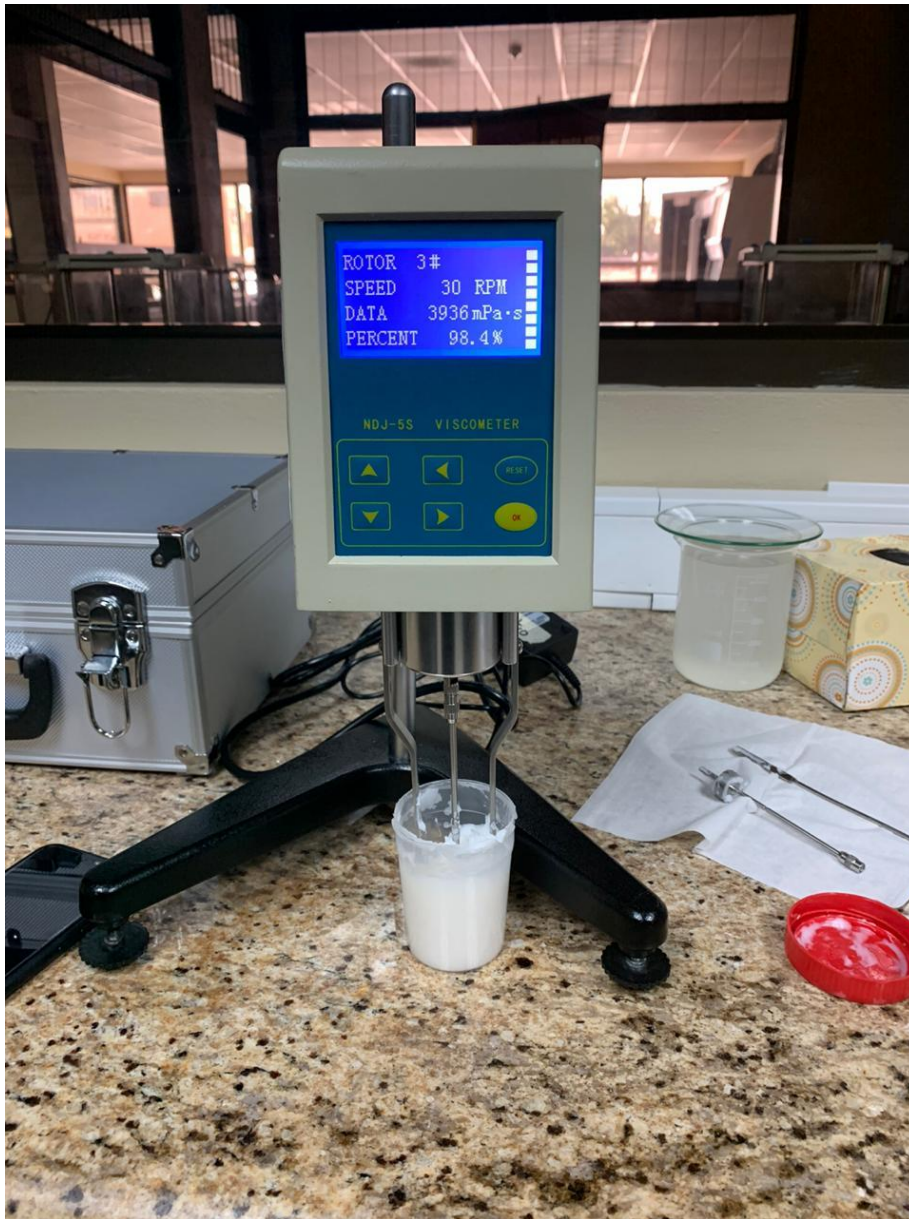
**Figura 5. Desplazamiento de agua al agregar una masa de crema**



Fuente: Datos obtenidos en el laboratorio.

La viscosidad fue determinada por medio de un viscosímetro utilizado en la Universidad Internacional de las Américas. Fue utilizado gracias a la ayuda del equipo de laboratoristas que trabajan en dicha universidad. La densidad fue determinada utilizando el principio de Arquímedes, donde se observó la cantidad de agua que se desplazaba, por un objeto de masa conocida.

**Figura 6. Resultados obtenidos con el viscosímetro, para determinar la viscosidad de la crema en la Universidad Internacional de las Américas**



Fuente: Datos obtenidos en el laboratorio.

En lo relacionado con las propiedades organolépticas, la crema debe ser blanca, con una consistencia típica de las cremas, no debe tener manchas de ningún tipo, y el olor de esta se debe a la fragancia que se utilice. Cuando se aplica sobre la piel, tiene una buena cobertura, por lo cual no es necesario utilizar mucha crema para abarcar una zona

relativamente grande. La absorción de la piel es también bastante rápida, y no deja una sensación grasosa después de su aplicación.

#### **4.2. Discusión de resultados del gel con Ácido Salicílico**

Cuando se empezó con la formulación del gel, el mayor problema era que el ácido salicílico es normalmente insoluble en agua, y gran parte de la formulación lleva agua. La forma en la que se consiguió el ácido salicílico para este cosmético, ya venía combinada con otro excipiente, el cual mejoraba la solubilidad de este en agua, por lo cual fue posible crear el gel de forma exitosa.

El uso del ácido salicílico está restringido por la Unión Europea, y no se puede utilizar en las cantidades que se deseen. Para evitar que se generen irritaciones en pacientes, está permitido el uso para formulaciones tópicas hasta el 2%; si se encuentra en mayor concentración, se consideraría que está cumpliendo con otras funciones, como la de preservante, mas no la de queratolítico.

Por la preocupación que tal vez el ácido salicílico al 2% no fuera suficiente para tratar casos leves de acné, se decidió acompañarlo con otros productos que también tuvieran propiedades queratolíticas, y revisando la literatura y con experimentos, se determinó que el azufre se puede combinar de forma perfecta con ácido salicílico, y se puede obtener, de igual forma, un gel con todas las características propias.

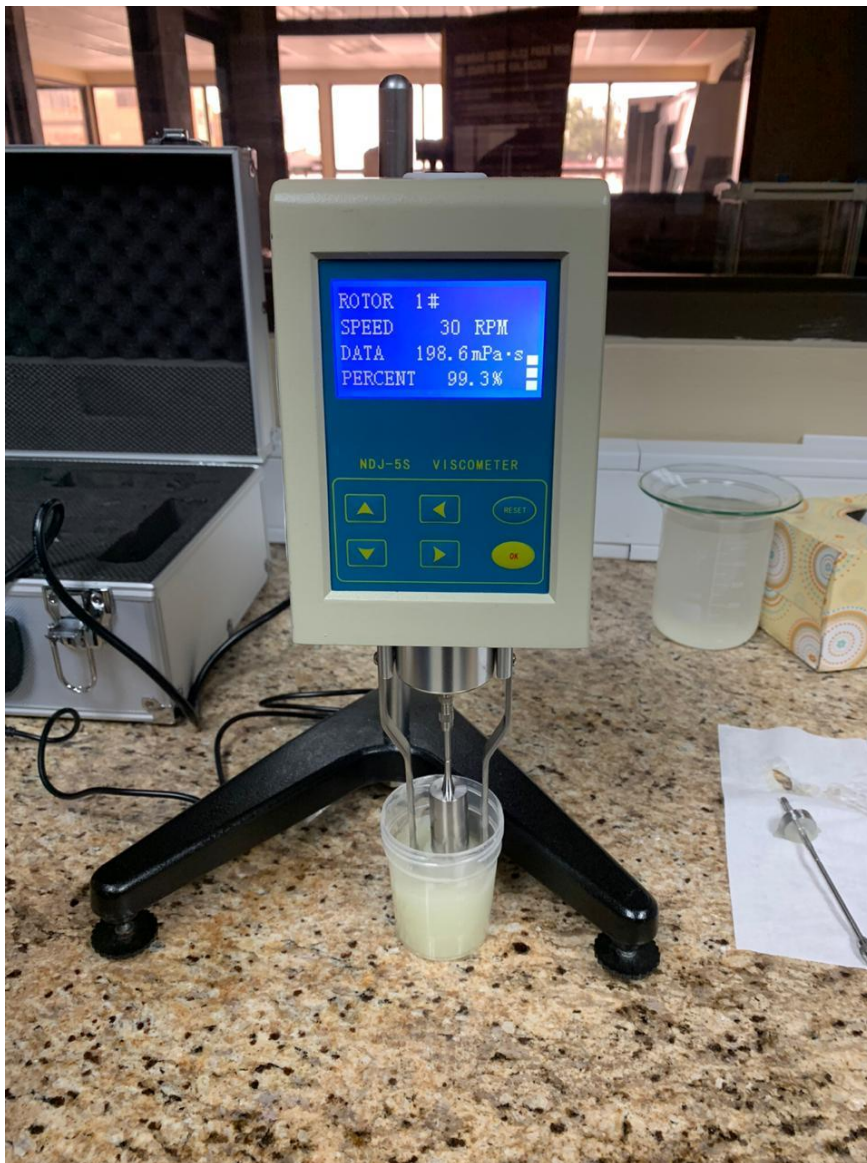
Antes de crear los lotes pilotos, se realizaron pruebas de solubilidad en agua con el ácido salicílico y con el azufre, para comprobar que sí era viable la creación de este cosmético. Ambas pruebas dieron positivas, por lo que se prosiguió para crear una muestra de 100g, para ver cuál era el comportamiento que tenía con todos los excipientes. Una vez creada esta muestra, se observó que era agradable a la vista, y al olfato de la gente.

Cuando las personas lo aplicaban sobre la piel y el gel se secaba, so formaba una película sobre la zona de aplicación, y con el tiempo se podía ver una disminución del tamaño de las lesiones. Esta película es de fácil limpieza, por lo que también generó un impacto positivo en las personas que lo probaron.

La viscosidad del gel se midió utilizando el viscosímetro de la Universidad Internacional de las Américas; se utilizó el spin número 1; se obtuvo una viscosidad de

198,6 mPa.s a 30 rpm, con un porcentaje de seguridad del 99,3%. La densidad del gel fue medida utilizando el principio de Arquímedes, de desplazamiento del agua por un objeto de masa conocida. Se obtuvo que esta era de 1,2g/mL.

**Figura 7. Resultados obtenidos con el viscosímetro, para determinar la viscosidad del gel en la Universidad Internacional de las Américas**



Fuente: Resultados obtenidos en el laboratorio.

En cuanto a las características organolépticas del gel, se puede apreciar un color amarillo debido al azufre, y la cantidad de burbujas de aire presentes en la formulación es

casi mínima. El aroma es el característico del producto; no se le agregó ningún tipo de aroma, ya que con el olor característico del azufre se obtenía un aroma bastante fuerte, además de que es bastante difícil de enmascarar.

### **4.3. Discusión de los procesos industriales**

Para poder producir, de manera industrial, cualquier producto farmacéutico, es necesario crear una serie de documentos, para poder asegurarse de que la producción se dé sin problema alguno. Además de todos estos documentos, es necesario hacer una capacitación con los trabajadores que estarán con estas formulaciones, para que entiendan todo el proceso que se llevará a cabo.

Parte de los documentos que se deben completar, para que se inicie la producción, son las especificaciones internas. En este documento, se habla de las características típicas del producto, como, por ejemplo, la textura, el color, el olor, e incluso el pH que tendrán las formulaciones. Si por alguna razón se obtiene alguna muestra o lote que se sale de estos parámetros, se debe analizar qué está pasando, y por qué se obtienen esos resultados.

El segundo documento es el de la fórmula maestra. Este documento muestra tanto la cantidad exacta que deben llevar de cada uno de los excipientes y principios activos, como el proceso de manufactura, e incluso el proceso de envasado y todos los controles que se deben llevar a cabo, una vez que se finaliza con un proceso. También menciona cómo se debe llevar a cabo el proceso de etiquetado, para asegurar que tenga la etiqueta adecuada, posicionada en el lugar que debe ser. En esta parte también se incluye una pequeña sección con las especificaciones del producto.

El tercer documento es la orden de producción. Este documento trae varias secciones, donde se habla sobre el formato de dispensado, de la orden de manufactura, de envasado y de control de etiquetado. En toda la orden de producción vienen también las indicaciones para poder crear un lote, hasta el tipo de envase a utilizar, y el proceso completo para poder envasar de forma correcta, con el fin de obtener la cantidad correcta de los productos.

Parte de los procesos que se dieron en dicho laboratorio fue la capacitación a todo el personal de trabajo del laboratorio. Cuando se le hizo toda la explicación y la demostración

a todo el personal de trabajo, se aprovechó para evacuar todas las dudas que se les estaban presentando a todos los empleados. Se hizo, además, una demostración con todo el proceso creativo, para que los trabajadores lo tuvieran aún más claro.

Primeramente, se creó un lote piloto de medio kilogramo de cada uno de los productos, para poder ver cómo se comportan todos los excipientes y los principios activos en todo el equipo que tiene presente laboratorios Malick S.A. Después de haber realizado el plan piloto, se procedió a crear otro lote más grande. Este lote segundo, se llevó a cabo sin intervenir en el proceso, pero observando cómo se hacía.

Cuando se hizo las muestras del gel, hubo menos problemas, y este se hizo más fácil y sin problemas que con la crema, que lleva más procesos, y hay que cuidar aún más el factor de la temperatura. Estos factores no se deben controlar de manera tan estricta, como con la crema.

#### **4.4. Discusión de material de empaque**

La elección del material de empaque para ambos productos fue de un tipo de vidrio de calizo, el cual es utilizado ampliamente para distintos tipos de productos, desde vinos hasta cosméticos y perfumes. Este tipo de material no es transparente, pero sí permite ver la cantidad de producto que aún queda en el empaque primario. Una vez formulados ambos productos, no se observó que hubiese problemas con las formas farmacéuticas por la exposición a la luz, como, por ejemplo, descomposición de los productos, o decoloración, o separación de las fases presentes.

Al utilizar estos materiales para envasar los productos descritos, se puede asegurar que todo el producto utilizado esté protegido contra factores del medio ambiente, como lo son la humedad, el oxígeno, la contaminación microbiana, debido a que no es un material poroso; por lo tanto, se evita la formación de colonias bacterianas y otros. Otra de las ventajas del vidrio es que, por lo general, no interacciona con el producto que contiene. Es de suma importancia recordar que los empaques son de vidrio, y que se podrían quebrar si se dejan caer: por lo tanto, es importante mantener los productos fuera del alcance de niños.

Para el gel de ácido salicílico, se decidió utilizar un envase con forma cilíndrica vertical, que tuviese una boquilla para dispensar en forma de gota el producto, con el fin de

que el usuario no tuviera desperdicios de producto, y que no se embarrara otras partes de la mano a la hora de tomar la cantidad que deseara utilizar. Debido a la consistencia del gel, no hubo problemas para que el usuario obtuviera el producto una vez presionada la cabeza.

**Figura 8. Empaque primario del gel de ácido salicílico para el tratamiento del acné leve**



Fuente: Muestras obtenidas en el laboratorio Malick S.A.

Para la crema de ácido hidroxicinámico, se decidió utilizar un envase con forma cilíndrica horizontal, para que a la hora de abrirse quedara expuesto todo el producto, con el fin de que el usuario utilizara la cantidad exacta que deseara. Esta decisión también se debe a la consistencia de la crema, ya que es más difícil que el usuario obtenga lo que desee, si esta tiene que pasar por algún tubo, o algún sistema similar.

**Figura 9. Empaque primario para la crema de ácido hidroxicinámico, para el tratamiento de manchas en la cara**



Fuente: Muestras obtenidas en el laboratorio Malick S.A.

El proceso de llenado se lleva a cabo gracias a unas máquinas presentes en el Laboratorio Malick S.A., con las cuales se puede obtener el peso preciso, para que todas las unidades tengan la cantidad apropiada de producto, y así poder asegurarles, a todos los clientes, que están obteniendo exactamente la misma cantidad de producto. Otra importancia de utilizar esta maquinaria, es que agiliza el proceso de llenado, y aumenta la eficiencia del laboratorio, para poder cubrir las necesidades del mercado.

#### **4.5. Discusión de las etiquetas**

A la hora de la creación de las etiquetas de ambos productos, fue necesario hacer una reunión, con el fin de evaluar cuál es el enfoque del mercado que se quiere que consuma este producto. Con base en esta reunión, y en función del diseño gráfico, se realizó un protocolo para tener todos los puntos claros, que este cumpliera con las expectativas deseadas por el laboratorio y que, además, cumpliera con la parte legal

requerida, para poder realizar los registros de los cosméticos ante el Ministerio de Salud sin ningún tipo de problema.

Al tener claro todo lo anterior, se procedió a reunirse con una diseñadora gráfica para proceder a realizar, y obtener, posteriormente, varias propuestas de las etiquetas que llevarían todos los envases de los productos cosméticos realizados durante este proyecto. Una vez obtenidas las propuestas, se volvió a reunir con el mismo equipo, para determinar cuáles serían las que se utilizarían. A continuación se muestran las propuestas seleccionadas.

**Figura 10. Etiqueta para los envases de la crema de ácido hidroxicinámico**



Fuente: Etiqueta diseñada por Karla Rojas Gamboa, diseñadora de Innografic de Costa Rica RG, S.A.

**Figura 11. Etiqueta para los envases del gel de ácido salicílico**



Fuente: Etiqueta diseñada por Karla Rojas Gamboa, diseñadora de Innografic de Costa Rica RG, S.A.

#### **4.6. Discusión del registro ante el Ministerio de Salud**

Inicialmente, se hizo el registro del gel ante el Ministerio de Salud, porque aún se continuaba con los problemas de pH de la crema; por lo tanto, no se podía realizar su registro junto con el gel. En todos los documentos que se presentaron, del gel, aparecía el nombre del producto como “Gel Antiacné Dermatín-Malick”, aunque este fuese un cosmético.

Cuando finalmente se obtuvo una respuesta por parte del Ministerio de Salud con respecto al gel, ahí mencionan que la solicitud de registro sanitario fue prevenida; esto quiere decir que hay que hacer una pequeña corrección, ya que ellos no la están aceptando completamente. En este caso específico, la respuesta se debió porque el nombre del producto lleva la palabra “anti” y un cosmético no puede ser utilizado para tratar una enfermedad.

En vista de la respuesta, se procedió a eliminar la palabra “antiacné” del nombre del producto, y con esto se solucionaría el problema. A pesar de esta solución, no se ha hecho la corrección oficial ante el Ministerio de Salud, porque no se tiene claro si se debe cambiar el nombre en todos los documentos enviados, o con que se cambie en uno, ellos ya no verían problema alguno, y el registro sanitario sería aprobado sin mayor problema. Se hizo la consulta, y ahora se está esperando la respuesta, para hacer las correcciones necesarias, y que el registro sanitario sea aprobado sin problemas.

Después de este cambio, se volvieron a presentar los documentos ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, y dos semanas después de hacer estos cambios se obtuvo una respuesta positiva por parte de dicho ministerio. En la respuesta enviada dice que el trámite de inscripción fue registrado satisfactoriamente, y el número de registro sanitario asignado fue de C-CR-19-04689.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones obtenidas

Se obtienen las formulaciones, tanto para la crema como para el gel, los cuales se ajustan a las especificaciones de la ficha técnica de dichos productos, donde se encuentran las especificaciones de los productos.

Se determina que, durante el proceso de formulación, es muy importante cuidar que la temperatura se mantenga inicialmente entre 50 °C y 60 °C con agitación constante, con el fin de que se puedan unir las fases, y después agregar el resto de excipientes a una temperatura aproximada a 40 °C, para evitar la descomposición de estos mismos, una vez sean adicionados a la formulación.

Otro de los factores, que fue determinado como importante durante el proceso de formulación, fue la agitación. Es de suma importancia tener una agitación constante, para lograr obtener una combinación homogénea, y evitar que se den inconsistencias en el producto final, como, por ejemplo, que se separen las fases, o que el principio activo no se encuentre de manera uniforme para toda la forma farmacéutica.

Por otro lado, el pH es uno de los factores decisivos para asegurar que los productos tengan los aspectos que los caracterizan. De este modo, si los sistemas son muy ácidos o, por el contrario, muy básicos, afectará directamente la estabilidad de la forma farmacéutica que se está preparando, y no permitirá, en muchos casos, que se unan las fases del sistema, o no habrá compatibilidad con el resto de excipientes.

Se logró construir, de acuerdo con los documentos solicitados en el Sistema de Gestión de Calidad de Malick S.A. todos los procesos de especificaciones internas, las órdenes de producción, los diseños de la etiqueta y los protocolos de envasado, para la preparación, tanto de los lotes piloto como sus producciones a niveles industriales. Además de todos estos procesos, se realizó, de forma exitosa, una capacitación con todos los empleados de producción, para que entendieran cómo se debe llevar a cabo todo el proceso.

Se presentaron todos los documentos, para solicitar los registros, ante el Ministerio de Salud, de ambos productos cosméticos. Actualmente, se está a la espera de la respuesta

del Ministerio de Salud sobre la solicitud de la crema, para ver si sí se aprobó el registro, o si hubo algún problema, y hay que hacerles cambios. La solicitud del gel fue aprobada por dicho ministerio el 26 de noviembre del 2019, y le fue asignado el número de registro sanitario C-CR-19-04689.

## **5.2. Recomendaciones**

Se le recomienda, a la universidad, fortalecer más los cursos que tengan que ver con las formulaciones, con el fin de que los estudiantes estén más preparados a la hora de hacer pasantías en industrias.

Se le sugiere, a la universidad, buscar nuevos convenios con laboratorios u otras instituciones, para poder brindarles, a los estudiantes de Farmacia, la oportunidad de aplicar los conocimientos adquiridos durante los estudios.

Al laboratorio, se le recomienda darles charlas de capacitación a los farmacéuticos, y crear un espacio para la consulta técnica de médicos, para el buen conocimiento del producto. De igual forma, se recomienda la adquisición de un equipo para el llenado en tubos de aluminio, con el fin de poder bajar los costos de producción.

Se les recomienda, a los estudiantes que deseen continuar con proyectos similares, que investiguen sobre otros metabolitos presentes en las plantas, los cuales pueden tener efectos beneficiosos cuando son aplicados en cosmética. Además, que investiguen nuevas formulaciones, en las que se puedan obtener cosméticos estables, y que tengan buena compatibilidad con los metabolitos investigados anteriormente.

## REFERENCIAS

- Agüero, J. & Segura, A. (junio, 2013). Elaboración de un filtro de protección solar a partir de modificaciones estructurales del ácido cafeico.
- Alexopoulos, E., Apostolidis, K., Dervisi, K., Papageorgiou M., Papoti, V. & Petridis, D., (3 de diciembre, 2018). Screening Olive Leaves from Unexploited Traditional Greek Cultivars for their Phenolic Antioxidant Dynamic.
- Bagatin, E., Proença de Freitas, T., Rivitti-Machado, M., Medeiros, B., Nunes, S. & Dias da Rocha, M. (febrero, 2019). Adult female acne: a guide to clinical practice.
- Balci, H., Erpolat, S., Eser, A., Kaygusuz I. & Kosus, A. (2017). Investigation of *Demodex folliculorum* frequency in patients with polycystic ovary syndrome.
- Boisleve, F., Bury, D., Eichenbaum, G., Girard, S., Labib, R., Leal, M., Naciff, J. & Wong, J. (21 de febrero, 2018). A kinetic-based safety assessment of consumer exposure to salicylic acid from cosmetic products demonstrates no evidence of a health risk from developmental toxicity.
- Capion, N., Larsson, E., Nielsen, O. (2018). A clinical and histopathological comparison of the effectiveness of salicylic acid to a compound of inorganic acids for the treatment of digital dermatitis in cattle.
- Centeno-Víctor, M. (2008). Propuesta de un programa de educación sanitaria para jóvenes con acné en el cantón de Tibás, durante los meses de mayo a agosto del 2008.
- Cinco-Moroyoqui, F., Domínguez-Avila, J., Loarca-Piña, G., Robles-Sánchez, M., Rouzaud-Sández, O. & Salazar-López, N. (12 de octubre, 2017). Contribution and Interactions of hydroxycinnamic acids found in Bran and Wholegrain Sorghum (*Sorghum bicolor* L. Moench): effects on the antioxidant capacity and inhibition of human erythrocyte hemolysis.
- EAE Business School. (s.f.). <https://retos-operaciones-logistica.eae.es/definicion-especificaciones-y-estructura-de-un-manual-de-calidad/>

En Genérico: <https://www.engenerico.com/que-es-un-excipiente/>

Escobar, P., Mantilla, J. & Muñoz, B. (2019). Therapeutic response and safety of the topical, sequential use of antiseptic, keratolytic, and pentamidine creams (3-PACK) on *Leishmania (Viannia) braziliensis*-infected mice.

Escobar-Sierra, D. & Perea-Mesa, Y. (octubre, 2017). Manufacturing and evaluation of Chitosan, PVA and Aloe Vera hydrogels for skin application.

EucoRed, Enciclopedia Cubana: <https://www.ecured.cu/Aroma>

Faghihi, F., Hosseini, S., Jaffary, F. & Saraeian, S. (9 de mayo, 2016). Comparison the effectiveness of pyruvic acid 50% and salicylic acid 30% in the treatment of acne. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122108/?report=classic>

Ferreira, I., Filomena Barreiro, M., González-Paramás, A. & Taofiq, O. (13 de febrero, 2017). Hydroxycinnamic Acids and Their Derivates: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspective, a Review.

La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique. Efectos secundarios principales de los tratamientos para el acné. <https://www.laroche-posay.cl/art%C3%ADculo/Efectos-sekundarios-de-los-principales-tratamientos-para-el-acn%C3%A9/a27561.aspx>

Leitón, A. (2010). Extracción de cafeína a partir de la planta *Coffea arabica* con el fin de realizar la formulación de un jabón con propiedades higiénicas para arrastrar aceites vegetales.

Leonardi, G., Michniak-Kohn, B. & Silva, S. (junio, 2017). An overview about oxidation in clinical practice of skin aging.

Mairena, J. (2014). Cada cuatro horas se detecta un nuevo caso de cáncer de piel.

Mairena, J. (5 de septiembre, 2014). Cada cuatro horas se detecta un nuevo caso de cáncer de piel.

Monestel, M. (marzo, 2016). Acné de causas endocrinológicas.

Rivera-Peña, S. (2010). Extracción de Principios Activos de las raíces de *Symphytum officinale* para la posterior incorporación a una crema terapéutica y estudio

cualicuantitativo de sus principales grupos farmacológicos que le confieren su actividad dermatológica.

Rowe, R., Sheskey, P. & Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. United Kingdom. Pharmaceutical Press.

Salcedo, I. (24 de octubre, 2018). Las cremas que los dermatólogos no comprarían jamás. [https://elpais.com/elpais/2017/12/19/buenavida/1513679097\\_326135.html](https://elpais.com/elpais/2017/12/19/buenavida/1513679097_326135.html)

Sánchez, F. (2007). Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar.

Varela, I. (7 mayo, 2017). Dermatólogo Rodrigo Martín: "Siete de cada diez adolescentes sufren de acné". <https://www.nacion.com/ciencia/salud/dermatologo-rodrigo-martin-siete-de-cada-diez-adolescentes-sufren-acne/HYNLIFG3RZEWHRHOCMWCNC2JPCI/story/>

Vogt, T. (2018). Unusual spermine-conjugated hydroxycinnamic acids on pollen: function and evolutionary advantage.

Wilkinson. J. & Moore. R. (1990). Cosmetología de Harry. (Wilkinson & Moore, 1990).