

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**USO DE EXTRACTO NATURAL DE LA ESPECIE  
ALBAHACA (*OCIMUM BASILICUM*) PARA EL DESARROLLO  
DE UNA FORMULACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA  
PARA UN POSIBLE FÁRMACO DESTINADO AL  
TRATAMIENTO DEL ACNÉ VULGAR.**

**YOHAIDY ROJAS HERNÁNDEZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA DICIEMBRE 2020**

## Tabla de Contenido

Agradecimientos.....	10
Dedicatoria .....	11
Resumen .....	12
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
HIPÓTESIS .....	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo General .....	18
Objetivos Específicos .....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
ANTECEDENTES .....	22
Antecedentes Históricos .....	22
Antecedentes Internacionales .....	23
Antecedentes Nacionales.....	26
PROYECCIONES.....	27
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	28
Aceite esencial.....	28
Componentes de plantas medicinales .....	32
Albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) .....	45
Mecanismo de acción del aceite esencial de albahaca .....	62
Métodos de extracción de aceites esenciales.....	63
Arrastre con vapor .....	63
Extracción por dióxido de carbono.....	66
Extracción por Maceración.....	66

Lixiviación.....	66
Soxhlet.....	66
Prensado o estrujado.....	68
Métodos de identificación cuali-cuantitativos para detectar componentes de la albahaca .....	68
Cromatografía en capa fina (CCF) .....	69
Cromatografía de Gases (CG) .....	69
Cromatografía de columna .....	70
Espectroscopia Infrarroja.....	71
Productos fitoquímicos.....	71
Medicina tradicional.....	71
Fitofármacos .....	72
Producción de plantas medicinales en el mundo .....	73
Fármacos naturales en la medicina moderna.....	74
Pruebas de Sensibilidad antimicrobiana.....	75
Método de macrodilución.....	75
Estudio microbiológico .....	76
Microbiota Normal de la piel .....	76
Bacterias patógenas .....	77
Resistencia Bacteriana.....	87
Mecanismos de resistencia bacteriana.....	89
Calidad basada en el diseño.....	89
Formulaciones fitoquímicas con base en quality by desing .....	91
Formas farmacéuticas.....	92
Fisiología de la piel .....	103

El acné .....	103
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>109</b>
Enfoque de la investigación.....	109
Diseño de la Investigación.....	109
Variables de la investigación.....	110
Instrumentos .....	111
Instrumentos Cuantitativos .....	111
Instrumentos Cualitativos .....	112
Procedimientos y recursos: .....	112
Proceso para la recolección de la muestra .....	112
Proceso de obtención del extracto natural .....	112
Proceso de separación del extracto natural de la albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) .....	113
Pruebas de identificación de componentes del extracto natural .....	114
Pruebas microbiológicas.....	114
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>116</b>
Obtención del aceite esencial de la albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) desde hojas frescas de la planta mediante técnicas de extracción conocidas. ....	116
Extracción del aceite esencial de albahaca .....	116
Identificación del aceite esencial de albahaca .....	121
Demostrar la capacidad antimicrobiana del extracto natural de la albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) contra las tres principales bacterias relacionadas con el acné: <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , mediante pruebas microbiológicas. ....	130
Resultados microbiológicos.....	130

Elaboración del estudio de preformulación con calidad basada en diseño para la elaboración de un gel con actividad antimicrobiana a base del extracto de albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ).....	132
Elección de los materiales .....	132
Cantidad de cada material según su función .....	134
Propuesta de formulación del gel .....	135
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>139</b>
Conclusiones.....	139
Recomendaciones .....	140
Universidad internacional de las Américas .....	140
Futuras investigaciones .....	140
Población en general.....	140
<b>ANEXOS .....</b>	<b>141</b>
.....	142

Tabla 1 Taxonomía de la albahaca .....	46
Tabla 2 Valor nutricional de la albahaca (100g) .....	50
Tabla 3 Descripción de las propiedades fisicoquímicas de las principales moléculas .....	58
Tabla 4 Principales bacterias causantes del acné y algunas de sus clasificaciones .....	86
Tabla 5 Algoritmo de tratamiento del acné de la Alianza Global .....	107
Tabla 6. Cuadro de variables .....	110
Tabla 7 Cuadro de unidades de análisis .....	110
Tabla 8 Bandas obtenidas en el espectro infrarrojo del aceite de albahaca .....	125
Tabla 9 Identificación de grupos funcionales de la molécula de linalool .....	126
Tabla 10 Identificación de grupos funcionales de la molécula de cinamato de metilo. ...	127
Tabla 11 Identificación de grupos funcionales de la molécula de metil chavicol .....	128
Tabla 12 Identificación de grupos funcionales de la molécula de eugenol .....	129
Tabla 13 Resultado del análisis de sensibilidad antimicrobiana reportado en unidades formadoras de colonias.....	131
Tabla 14 Imágenes del medio de cultivos ante y después del ensayo. ....	132
Tabla 15 Materiales, función y cantidad requerida para la formulación de un hidrogel ..	134
Tabla 16 Especificaciones del producto terminado.....	137

Figura 1 Estructura de alcaloide papaverina .....	33
Figura 2 Unidad de isopreno .....	34
Figura 3 Estructura de monoterpeneo Limoneno .....	35
Figura 4 Estructura de sesquiterpeneo azuleno .....	36
Figura 5 Estructura de diterpeneo fitol.....	37
Figura 6 Estructura de triterpeneo escualeno .....	37
Figura 7 Estructura de tetraterpeneo $\beta$ -Caroteno .....	38
Figura 8 Estructura de fenol .....	39
Figura 9 Estructura de lignano podofilotoxina.....	40
Figura 10 Estructura de quinona $\alpha$ -Benzoquinona .....	41
Figura 11 Planta de albahaca.....	46
Figura 12 Flor de la albahaca .....	47
Figura 13 Descripción botánica de la planta de albahaca.....	48
Figura 14 Compuestos fenólicos y flavonoides de la albahaca.....	51
Figura 15 Compuestos químicos de mayor concentración identificados en el extracto de albahaca por medio de CG-EM.....	52
Figura 16 Estructura de Linalool.....	54
Figura 17 Estructura de Cinamato de metilo.....	55
Figura 18 Estructura de metil chavicol.....	56
Figura 19 Espectro infrarrojo de estragol.....	56
Figura 20 Estructura de Eugenol .....	57
Figura 21 Espectro infrarrojo de eugenol.....	58
Figura 22 Equipo de arrastre por vapor.....	64
Figura 23 Aparato de destilación continua por arrastre de vapor.....	65
Figura 24 extractor líquido-líquido .....	65
Figura 25 Equipo Soxhlet.....	68
Figura 26 Corrimiento en una cromatografía en capa fina con diferentes sistemas de elución .....	69
Figura 27 Montaje de una columna cromatográfica.....	70
Figura 28 Tinción de Gram de Staphylococcus aureus .....	80
Figura 29 Colonias de Staphylococcus aureus en una placa de agar .....	81

Figura 30 Staphylococcus aureus en Tinción de Gram .....	82
Figura 31 Staphylococcus epidermis en la unidad pilosa.....	84
Figura 32 Cutibacterium acnes en la unidad pilosa.....	85
Figura 33 Formula estructural del carbómero .....	100
Figura 34 Fórmula estructural de la glicerina.....	101
Figura 35 Formula estructural de la trietanolamina.....	102
Figura 36 Formula estructural del ácido benzoico .....	102
Figura 37 Hojas de albahaca verde trituradas.....	116
Figura 38 Extracción del Aceite Esencial de Albahaca (Ocimum basilicum) por Medio del Método de Arrastre de Vapor .....	117
Figura 39 Extracto acuoso contenido en un Erlenmeyer. ....	118
Figura 40 Extracto acuoso y cloroformo en un embudo separador.....	119
Figura 41 Cambio de color del cloroformo con respecto al número de repetición .....	119
Figura 42 Evaporación del cloroformo en el rotavapor.....	120
Figura 43 Aceite esencial de albahaca luego de evaporar el cloroformo .....	122
Figura 44 Cromatografía de gases de la muestra con aceite esencial de albahaca .....	123
Figura 45 Comparación del espectro infrarrojo del aceite esencial de albahaca contra el espectro control .....	124
Figura 46 Beaker 1: Glicerina con ácido benzoico, Beaker 2: carbopol con agua.....	135
Figura 47 Medición de pH de la forma farmacéutica.....	136
Figura 48 Forma farmacéutica en tubos colapsibles .....	137

Anexo 1 Espectroscopia infrarrojo del aceite de la albahaca. ....	141
Anexo 2 Certificado de análisis de la eficacia antimicrobiana del aceite de albahaca.....	142

## **Agradecimientos**

Gracias a Dios por darme la fortaleza, la sabiduría y la capacidad de seguir adelante y lograr concluir mis estudios, a pesar de todas las pruebas y dificultades que se presentaron en el camino.

Gracias a mis amigas Paulina, Yurlieth, María José, Rebeca y Mey Lin, por ser un apoyo durante tantos años. Además de que ser una ayuda académica, brindaron a mi vida el valioso regalo de la amistad, felicidad y muchos buenos momentos que convirtieron a la universidad, en una etapa inolvidable de mi vida que llevaré siempre en mi corazón.

Agradezco a Nelly, Melissa, José y Julissa, por ser un apoyo en momentos de dificultad y por siempre brindarme ayuda, consejos y un lugar dentro de su familia.

A mi tutor Carlos Mora, por confiar en mi para este proyecto y siempre estar dispuesto a brindarme su ayuda, su sabiduría y además de ser un profesor, ser una amistad con la cual contar en momentos difíciles.

Al profesor Javier Alpízar por siempre brindarme su ayuda y sus conocimientos en cualquier duda que tuviera durante la carrera y por su apoyo en el proceso de tesis.

**Dedicatoria**

Dedico este trabajo de investigación a mis padres, quienes toda la vida me han dado su apoyo incondicional en todos mis proyectos y en mi proceso académico. Siempre me guiaron con amor y respeto para ser una persona de bien. Debo a ellos y a Dios todos mis logros, las bases de la persona que soy actualmente y de la profesional que seré en un futuro.

## Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo formular una forma farmacéutica semisólida apoyada en calidad basada en diseño con actividad antimicrobiana a base del aceite esencial de albahaca (*Ocimum basilicum*) para ofrecer una opción alternativa para el tratamiento del acné vulgar que disminuya el problema de la resistencia bacteriana debida al uso excesivo que se le da a los antibióticos actuales.

La extracción del aceite esencial se realizó por medio del método conocido como arrastre con vapor y separación con cloroformo, el cual tuvo un rendimiento del 0,002%, Las pruebas de identificación de los componentes principales se llevó a cabo por medio de cromatografía de gases y por espectroscopía infrarrojo las cuales confirmaron la presencia de linalool, metil chavicol, cinamato de metilo y eugenol.

Las pruebas de inhibición antimicrobiana realizadas, dieron como resultado que el aceite esencial de albahaca posee la actividad antimicrobiana necesaria, según el recuento de unidades formadoras de colonias realizado. Los microorganismos más sensibles a este en orden de mayor sensibilidad a menor sensibilidad fueron: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* y *Staphylococcus aureus*. Mostró efectividad en cada uno de ellos por lo que se puede considerar como una posible sustancia para el tratamiento del acné.

Se ofreció además una opción de forma farmacéutica en la cual se puede aplicar el aceite esencial extraído, este fue un hidrogel el cual se llevó a cabo por medio de calidad basada en su diseño, realizando un detallado estudio de preformulación de los componentes y su concentración para que así, su posterior formulación contara con las características necesarias para ser aplicado en el rostro.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según lo describen Zouboulis & Bettoli (2014) El acné es una enfermedad que es sumamente común y que afecta mayoritariamente a los adolescentes llegando a presentarse hasta en el 95% de ellos. Estos autores también agregan que la presencia de episodios severos puede generar daños tanto físicos como psicológicos. Como lo indica: Morales. & Paniagua (2018) el acné tiende a alcanzar su mayor pico en la mitad o al final del periodo de la adolescencia, en edades que van de los 15 a los 17 años. Luego de estos, el cuadro tiende a mejorar y decrecer.

Como lo explica Grimalt (2019) esta patología inflamatoria es una de las consultas dermatológicas que más se realizan. Estas representan el 25% de las consultas al dermatólogo y posiblemente este número sea aún mayor en la consulta del pediatra y médico de cabecera. Vega (2011) explica que esta patología puede encontrarse en ambos sexos, sin embargo, suele atacar de una manera más grave a los varones. Además, Veliz (2015) muestra que un 25% de la población con acné ven afectada no solo su parte estética, sino que también la calidad de sus relaciones interpersonales incluso su sexualidad. Se estima que un 30% de los adolescentes que la padecen van a necesitar tratamiento.

Como lo describe Navarro, Pérez & Ruíz (2019) dos de los principales medicamentos utilizados para tratar la patología del acné, son los antibióticos, tetraciclina y doxiciclina. La tetraciclina es ampliamente utilizada tanto tópico como también por vía oral, este es prescrito con dosis habituales inferiores a las indicadas para procesos infecciosos para fuertes, este posee también un perfil de eficacia y seguridad muy bueno. De igual manera se emplea el uso de doxiciclina para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la unidad folículo sebácea, procesos granulomatosos y proliferaciones vasculares, entre otros, esto debido a la inhibición que produce de vías moleculares relacionadas con estos procesos.

Sánchez, Gutiérrez, Padilla y Suárez (2014) explica que en un estudio realizado por la OMS se evidenció que el 64% de los países encuestados sufren resistencia bacteriana a antibióticos, a bacterias que afectan no solo a los humanos, sino que también a los animales. Cardona, Álvarez, Valencia, Cruz y Vallejo (2014) describe que aproximadamente un 72% de los pacientes que han sufrido acné han empleado medicamentos, sin embargo, sólo un 16% ha consultado al médico.

Así mismo lo confirma Puente (2019), el cual indica que, aunque estos medicamentos son muy eficaces cuando se utilizan en tratamientos del acné por largos periodos de tiempo por falta de conocimiento, se podría estar ejerciendo una considerable presión selectiva, que facilita la emergencia bacterias resistentes a estos antibióticos. Según Puente la bacteria llamada *C. acnes* ha sido reportada en varios países por presentar incremento en la tasa de resistencia antibiótica. Este porcentaje de resistencia se presenta principalmente en más del 50% a eritromicina y clindamicina tópicas y en menor medida a tetraciclinas.

Farrah & Tan (2016) explican que en ocasiones se utiliza antibióticos orales para el tratamiento del acné cuando la aplicación de antibióticos tópicos es difícil en zonas muy amplias o no es exitoso. Y esto según las autoras hace que la resistencia a antibióticos sea un problema clínico cada vez mayor, partiendo de los médicos que prescriben antibióticos sin escrutinios desde la disciplina de la medicina. Las doctoras Farrah & Tan mencionan que estas acciones inadecuadas juegan un papel muy importante en el desarrollo de resistencia de parte de las cepas de bacterias. Evidencia de esto, explica la autora que es el nivel de resistencia que está produciéndose de parte de la bacteria *Propionibacterium los acnes* (*P. acnes*) que indica que cada vez más pacientes con acné son tratados con antibióticos lo que compromete a futuro el éxito del tratamiento de estas y otras enfermedades

De acuerdo con Alós (2015) si se siguen utilizando los antibióticos de manera irracional y fuera de las indicaciones recomendadas llegará el día en el que no se puedan controlar las enfermedades infecciosas ya que, estas han sido una amenaza para la población desde el inicio de los tiempos, y aún hoy en día las infecciones son unas de las responsables por más muertes en la humanidad. Así que, la introducción y el desarrollo de la antibioticoterapia es uno de los logros más grandes cometidos por la humanidad. Confirmándolo así por lo descrito por los autores Rodríguez Y., Pantoja C., Beatón O., Zúñiga A., & Rodríguez V. (2017) quienes explican que el desarrollo de nuevos fármacos es un punto clave en la mejor de la calidad y expectativa de vida de las personas

Como lo sugiere Angles (2018) El grupo de medicamentos con acción antibiótica forman parte de los fármacos que son más comúnmente prescritos en el mundo. Aunque estos son de mucha utilidad y poseen la capacidad de salvar muchas vidas, cuando son utilizados de manera irracional, generan una serie de repercusiones en el sector salud como lo son el incremento de la aparición de efectos adversos, interacciones entre drogas y la posibilidad de selección de bacterias resistentes a

dichos fármacos. Como lo comenta Cruz (2015) Este problema se ha mantenido en una constante evolución a través de tiempo y muy constantemente salen a la luz nuevos mecanismos por los que todo tipo de bacterias crean la resistencia, esto genera que cada vez sea más difícil la cura de los pacientes que lo necesitan.

Fariña (2016) menciona que la resistencia bacteriana es un problema sumamente grave que se presenta en todas partes del mundo y se encuentra cada día en aumento, siendo así, que cada día esta complicación se encuentre más lejano de solucionarse. Fariña (2016) también agrega que la resistencia bacteriana es una suma de problemas que se dan día con día como lo son: el uso inadecuado de los antimicrobianos, pobre calidad de la medicina, falta o deficientes programas de prevención y control de infección, débil capacidad de los laboratorios para detectar resistencia, inadecuada vigilancia e insuficiente regulación del uso de los antimicrobianos. Esto anteriormente mencionados son los responsables de la exacerbación de este problema.

Según Medina, Machado & Machado (2015) la resistencia antimicrobiana es un fenómeno que ha sido reconocida por la OMS como una de las mayores amenazas para la salud humana. Esta no ha pasado desapercibida en un hospital de Londres, en donde se halló que el 38% de cepas *de Staphylococcus aureus* fueron resistentes a las penicilinas. De acuerdo a lo que comenta Medina et al. (2015) el panorama de la actual es desalentador y lo será peor sino se atienden los llamados a la conciencia sobre la correcta prescripción que se le debe dar a estos medicamentos tan valiosos.

Un enfoque muy importante de esta gran problemática son las complicaciones que se sufren a nivel hospitalario, según Sánchez *et al* (2014) estas tienen un papel sumamente importante en las tasas de morbilidad y mortalidad, esto, debido a que el 70% de las infecciones intrahospitalarias son causadas por bacterias resistente a antibióticos, por el mal abordaje que se le da a patologías simples. Y el costo de tratar estas infecciones abarcan alrededor de 28 a 33 billones de dólares en Estados Unidos

Como lo explica Fariña (2016) a pesar de que contantemente se están estudiando y desarrollando medicamentos, y la ciencia avanza rápidamente, son escasas las empresas farmacéuticas que deciden invertir en un nuevo fármaco antibiótico, lo que puede estar basado en la poca rentabilidad que generan este tipo de medicamentos, ya que, con el mal uso y abuso, se favorece que las bacterias rápidamente encuentren la manera a resistir su mecanismo de acción, y con esto que el fármaco deje de ser útil en un tiempo relativamente corto. Angles (2018) recalca,

que debido a la falta de nuevos antibióticos es que se necesita urgentemente el desarrollo de nuevos antibióticos.

Tras el descubrimiento de la penicilina hubo una avalancha de descubrimiento de múltiples nuevos y efectivos antibióticos, sin embargo, según la OMS (2017) desde el año 1980, la cifra de nuevos antibióticos se ha venido abajo y ha aumentado solo ligeramente entre 2011 y 2016. Se describe el área de desarrollo de antibióticos como descuidada, y que algunas patologías graves no pueden ser tratadas adecuadamente debido a la resistencia y algunas tienen tasas de recuperación de hasta el 50%, según informó a nivel mundial en el año del 2015

Con base al fundamento explicado anteriormente sobre de la prevalencia del acné en la mayoría de personas adolescentes sumado al aumento del uso de antibióticos para su tratamiento y recalando la importancia de concientizar sobre la resistencia bacteriana y formación de nuevos medicamentos antimicrobianos se plantea la siguiente pregunta:

¿Posee el extracto de albahaca (*Ocimum basilicum*) la capacidad bactericida necesaria para formar parte del desarrollo basado en el diseño con calidad de una forma farmacéutica que podría ser una opción antimicrobiana efectiva como parte del tratamiento del acné?

## **HIPÓTESIS**

El extracto de albahaca posee la capacidad antimicrobiana adecuada para desarrollar una forma farmacéutica de un posible fármaco destinado al tratamiento del acné.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Desarrollar un fitofármaco semisólido utilizando extracto de Albahaca (*Ocimum Basilicum*) y herramientas de calidad basada en el diseño en un uso posible en el tratamiento del acné vulgar.

### Objetivos Específicos

- Obtener el extracto natural de la albahaca (*Ocimum basilicum*) desde hojas frescas de la planta mediante técnicas de extracción conocidas.
- Demostrar la capacidad antimicrobiana del extracto natural de la albahaca (*Ocimum basilicum*) contra las tres principales bacterias relacionadas con el acné: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, mediante pruebas de inhibición microbiológicas.
- Elaborar un estudio de preformulación con calidad basada en diseño para la elaboración de una forma farmacéutica semisólida con actividad antimicrobiana a base del extracto de albahaca (*Ocimum basilicum*)

## JUSTIFICACIÓN

El acné es una enfermedad que se presenta en gran parte de la población juvenil a nivel mundial, tal como lo mencionan Calle, Marroquín, Marín & Salazar (2020) esta es una enfermedad de los folículos pilosebáceos más que todo a nivel de la cara, cuello y tórax, y que puede tener múltiples factores para que se dé su desarrollo. Es por esta razón, como lo indica Ruiz (2018) es un problema que merece la atención de muchísimos dermatólogos y profesionales de la salud para conocer esta patología más a fondo y ofrecer el mejor tratamiento posible a cada uno de los pacientes.

Al ser el acné una enfermedad que afecta la autoestima y la confianza de las personas. Escalante (2007) describe y recalca la importancia del manejo de esta enfermedad para mejorar la calidad de vida de las personas, este es un concepto que desde hace 10 años ha cobrado vital importancia. Y Castro, Gómez, Rodríguez y Bermúdez (2011) hicieron un estudio en donde comprobaban que el acné deja graves repercusiones en el nivel de las habilidades sociales de las personas que la padecen y por esto es de vital importancia un tratamiento asertivo.

Un tratamiento antibiótico eficaz y seguro, también evitará el uso no racional de los medicamentos que según Martson, Dixon Knisely, Palmore y Fauci (2016), genera con el tiempo, resistencia bacteriana. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) recalca la importancia del correcto uso de estos medicamentos mediante programa y esfuerzos dirigidos a los médicos de atención primaria. Y a farmacéuticos, ya que, estos medicamentos antibióticos son dispensados directamente al consumidor y son propensos a ser utilizados de manera inadecuada.

Un paso clave en el tratamiento del acné y enfermedades infecciosas es el desarrollo de nuevos fármacos para reducir el avance de la resistencia bacteriana. Martson *et al* (2016) explica que desde el 2010 se ha venido trabajando sobre 6 antibióticos que han sido aprobados por la FDA bajo el nombre de “incentivos actuales para la generación de antibióticos”, desde el 2016 se están desarrollando distintos medicamentos antibacterianos que son de vital importancia en el tratamiento de enfermedades infecciosas futuras, pese a la dificultad en la inversión de la industria farmacéutica para el desarrollo de medicamentos nuevos.

Tal y como lo indica Orozco (2011) el avance en los conocimientos de la enfermedad, además de posibles tratamientos como el que propone este proyecto, cualquier tipo de investigación en el tema, da a las personas afectadas y a los médicos nuevas posibilidades y abre nuevos horizontes para más futuras investigaciones, para brindarle a estos pacientes una mejor calidad de vida, que,

como indica Bermúdez Castro, Gómez & Rodríguez (2011) pueden mejorar mucho más, además de la confianza y autoestima, sino que también en otros aspectos más serios con los que están sumamente relacionados como lo son problemas como depresión, ansiedad social y disminución en la habilidades sociales.

Se conoce que hay variedad de opciones de productos basados en plantas y principios activos naturales que tienen acción antimicrobiana, sin embargo, se selecciona la albahaca ya que se ha documentado poseer actividad antimicrobiana con las tres principales bacterias causantes de la patología del acné.

Investigaciones de nuevos medicamentos antibióticos naturales con el enfoque en la reducción de la resistencia bacteriana, generan nuevos productos antibiótico alternativo de los ya conocidos, además de que este proyecto pretende trabajar con una de las bacterias que según la Organización de la Salud (OMS) (2017) está en la lista de prioridad global de bacterias resistentes a los antibióticos como lo es la *Staphylococcus aureus*, esta bacteria se encuentra dentro de la lista clasificada como “Prioridad 2: Alto” esta bacteria según lo indica la OMS (2017) es resistente a antibióticos como meticilina y vancomicina. Por lo que con el proyecto se pretende seguir las recomendaciones y tomar esta lista como una guía para la investigación, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos antibióticos.

Según Enríquez, López, Ramírez, Valdéz, Vallejos & Zamora (2012) el estudio de nuevas posibilidades de tratamiento sobre la *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* de vital importancia, ya que, estas bacterias cumplen un papel muy importante en la patogenia del acné y esta se trata comúnmente con antibióticos tópicos, lo que causa con el tiempo que las cepas desarrollen resistencia. Enríquez *et al.* (2012) explica que, los antibióticos tópicos para esta enfermedad tienen como finalidad del tratamiento eliminar el número de cepas existentes. Enríquez *et al* (2012) también menciona al ser estos antibióticos los que más se utilizan, son los que poseen más probabilidad de dejar de ser efectivos contra estas bacterias.

Por esto se considera que el proyecto que se va a desarrollar puede llegar a tener todo el potencial de ofrecer a las personas con este padecimiento una nueva opción para el tratamiento de esta patología, todo esto mediante la formulación de un producto a base de un extracto natural basado en la calidad del diseño. Como lo explica Solís y Velasco (2015) la implementación de nuevas estrategias y medicamentos con el fin de un buen manejo de esta enfermedad es vital, ya

que, el uso constante de los antibióticos los hace cada vez más susceptibles a la resistencia bacteriana. Solís *et al.* (2015) explica que dentro de los mejores métodos para disminuir el riesgo de resistencia de los antibióticos se encuentran un uso racional y la implementación de nuevas opciones seguras y efectivas para la lucha contra las bacterias.

## ANTECEDENTES

### **Antecedentes Históricos**

Las plantas medicinales han sido de gran utilidad a lo largo de la historia del ser humano. Según lo menciona Sáenz (2002) donde el uso de plantas y remedios naturales se expande cada vez más y estas son muchas veces administradas en combinación con medicamentos. Sáenz también menciona que este siempre ha sido una manera muy practicada de atender y solucionar los problemas de salud de la población, y su uso ha sido documentado desde la antigüedad. Dentro de este desarrollo de medicamentos a través del tiempo Beloso (2009) menciona que los medicamentos antibacterianos son considerados uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes y relevantes en la historia de la salud y la medicina, se dice que en la actualidad sería imposible tener amplias expectativas de vida si estos no existieran.

En tiempos antiguos y durante gran parte de la historia como lo menciona Beloso (2009) se seguían las enseñanzas de Hipócrates (siglo IV a.C.) el cual explicaba que todas las enfermedades que se presentaban eran el resultado del desequilibrio de sustancias –o “humores”– corporales. No fue sino hasta la llegada de Galeno, en el siglo II d.C. el cual llegó a revolucionar el tratamiento de las enfermedades, incorporando sustancias naturales con el objetivo de recuperar y restaurar ese equilibrio de los humores.

Errecalde (2009) explica que, con el transcurso de los años, la humanidad ha experimentado una constante y profunda evolución de los medicamentos, tanto en su fabricación como el conocimiento en el tema. Estos comenzaron siendo oraciones y rezos, continuando con el uso de las hierbas, para luego complicar su desarrollo para llegar a las triacas, hasta los que conocemos hoy con fórmulas magistrales, oficiales, y medicamentos específicos. Esto lo escribe Errecalde (2009) debido a que en los últimos años se tiene un arsenal terapéutico contra muchísimas enfermedades que no se contaban en el pasado.

### **Antecedentes Internacionales**

Un grupo de investigadores llamados: Matiz, Osorio, Camacho, Atencia & Herazo (2012) realizaron un estudio llamado: “Diseño y evaluación in vivo de fórmulas para acné basadas en aceites esenciales de naranja (*Citrus sinensis*), albahaca (*Ocimum basilicum L*) y ácido acético” este estudio tenía por objetivo precisamente diseñar fórmulas en gel a base de aceites esenciales y ácido acético, y evaluar su efectividad en pacientes voluntarios afectados por acné. Para el diseño de estas formulaciones se consideraron todos los escenarios de formulación como incompatibilidad, el tipo de formulación y los estudios de preformulación necesarios.

Una vez elaborado el producto, los autores describen que se evaluó su efectividad tomando en cuenta las condiciones de sensibilidad de *Propionibacterium acnes* y *S. epidermidis*. El resultado de esta prueba consistió en probarla en varios grupos de pacientes y en todos se obtuvieron resultados significativos: se alcanzó una disminución de las lesiones superior al 43%. Los autores agregan al final de su investigación que los tratamientos que estén basados en aceites especiales de plantas medicinales como las utilizadas en este estudio, pueden ser una buena alternativa natural para los pacientes con acné vulgar, además de que logra disminuir el uso de medicamentos más fuertes como los son los antibióticos y con ellos disminuir la resistencia bacteriana.

Continuando con el tema de la extracción Colivet J., Marcano G., Belloso G., Brito D. & Gómez E. en su artículo (2012) llamado “Efecto antimicrobiano de extractos etanólicos de albahaca (*Ocimum basilicum L.*) sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*” En esta investigación tuvo como objetivo probar la efectividad antimicrobiana del extracto etanólico de la albahaca sobre la extracción de extracto de la especie *Ocimum basilicum* y la capacidad que este compuesto posee sobre una bacteria, esto se logró por medio de una destilación a presión reducida, empleando etanol como solvente, al realizar las pruebas microbiológicas en parámetros de crecimiento a través del modelo de Baranyi y Roberts se obtuvo como resultado diferencias considerables ( $p < 0,05$ ) entre las muestras y el grupo control, por lo que concluyeron su buena actividad bactericida.

Sí bien, el uso de esta planta ha generado deseo de conocimiento entre los científicos, en un artículo publicado por Rojas M., Sánchez Y., Abreu Y., Espinosa I., Correa M. & Pino O. (2012) cuyo nombre de la publicación es “Caracterización química y actividad antibacteriana de aceites esenciales de *Ocimum basilicum L.* y *Ocimum basilicum var. genovese L.*” se menciona su objetivo como comprobar el efecto antibacteriano de dos tipos de albahaca, estos autores describen que se

realizaron las pruebas antimicrobianas con el aceite de estas plantas el cual fue obtenido por medio hidrodestilación con un equipo Clevenger, al realizar la caracterización del aceite determinaron que los componentes más abundantes son el linalol, eugenol y eucaliptol. Los cuales fueron señalados como los responsables de su acción antimicrobiana contra *C.michiganensis*, *X. albilineans*, *S. suis*, *K. pneumoniae*. Estos extractos demostraron ser bastante efectivos en la inhibición del crecimiento bacteriano de estas bacterias.

Posterior a esto se buscó comprobar la posible utilidad que poseen el extracto de plantas como la albahaca, en el campo de la cosmética, el artículo llamado “Actividad antibacteriana de los aceites obtenidos de *Ocimum basilicum L. var. cinammom*, *O. album*, *O. thyrsoiflorum*, para uso potencial en fitocosmética” elaborado por las autoras: Beltrán M., Cantillo M., & Vivas A. (2013) se describe el objetivo de demostrar el uso que se le podría dar a sustancias naturales como estas para atacar las infecciones causadas por bacterias. Esto fue realizado primero obteniendo el aceite esencial por medio de extracción con arrastre de vapor tipo Clevenger y luego realizando una dilución en caldo para obtener la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) y la concentración mínima Bactericida (MBC).

Este estudio dio como resultado que el aceite esencial extraído de la albahaca demostró ejercer un efecto inhibitorio a las mismas concentraciones contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Esto demuestra la capacidad que poseen los extractos naturales para inhibir y detener el crecimiento bacteriano y que, al ser adaptado en un producto, puede ser vital importancia.

El tema de extractos naturales se popularizó en el tiempo y Carballo I., Falco A., Rodríguez J., Nuñez M. & Marante O. (2014) también llevaron a cabo una evaluación de las propiedades de la albahaca, es su publicación: “Actividad antimicrobiana de extractos de albahaca (*Ocimum Sactum*)” llevaron a cabo el objetivo de evaluar la actividad antimicrobiana de extractos de albahaca (*Ocimum sanctum L.*), frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus oryzae*. Esta investigación la llevaron a cabo primeramente mediante la obtención del extracto utilizando una mezcla hidroalcohólica.

Luego de la preparación del extracto a utilizar se evaluó la actividad antimicrobiana mediante una metodología llamada método de dilución en caldo y del porcentaje de inhibición del crecimiento micelial (%IN). Así, tomando agua como control se consideran exitosas las

concentraciones de 1500mg/l, la cual como mencionan los autores fue capaz de causar la muerte de los microorganismos durante 24 horas de la aplicación.

Sumando a la evaluación de los extractos naturales, Matiz C., León G., & Osorio M. (2015) en su artículo “Actividad antibacteriana in vitro de diecinueve aceites esenciales frente a bacterias asociadas al acné” tenían como objetivo conocer la actividad bacteriana que 19 aceites esenciales poseen sobre las principales cepas relacionadas al acné, como lo son: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* y conocer sus concentraciones mínimas efectivas y su potencial uso en fármacos. Esta investigación la llevaron a cabo haciendo pruebas de sensibilidad, de los 19 aceites sobre las 3 cepas diferentes, como resultado de estos describen que todos los aceites lograron inhibir el crecimiento en más de un 90% para todas las cepas, por lo que se concluye que estos 19 aceites estudiados son buenas opciones para la elaboración de fármacos.

Olivares P. (2018) en la tesis realizada llamada: “Efecto antibacteriano in vitro del aceite esencial de las hojas de *Ocimum basilicum* L. (albahaca) frente a *Staphylococcus aureus*” tenía como finalidad precisamente comprobar la capacidad bactericida de esta planta, dicho estudio comenzó desde la recolección de las muestras y la extracción del aceite esencial, el cual posteriormente fue preparado a concentraciones de 5%, 10% y 15% y se evalúa su actividad utilizando el método de Kirby-Bauer. Las tres concentraciones demostraron una actividad antimicrobiana importante siendo a mayor concentración del aceite mayor es el efecto antibiótico que presenta contra la bacteria estudiada.

Otro par de autores también se dedicaron a demostrar la importante actividad de esta planta, Hamsaz & Lateef (2018) publicaron un artículo llamado: “Comparación de la efectividad de los antibióticos y plantas medicinales en la influencia de la bacteria *Propionibacterium acne* causante del acné”. En esta investigación se tenía como objetivo probar la actividad de un grupo de plantas: *Ocimum basilicum*, *lavandula* y *Azadirachata indica* contra esta bacteria anteriormente mencionada que es causante del acné. Los antibióticos contra los que fueron comparados los extractos naturales fueron: Clotrimazol, doxiciclina, eritromicina, clindamicina, azitromicina, tetraciclina, vancomicina, amoxicilina, gentamicina, penicilina y nistatina.

Utilizaron una concentración de 100mg/mL, 250mg/mL y 500mg/mL luego de una incubación de 24 horas se obtiene para la planta de interés un halo de 2mm, 5mm y 7mm respectivamente para

el aceite de *Ocimum basilicum*, por lo que se obtuvo un resultado exitoso en el que el extracto acuoso de esta planta es efectivo contra las bacterias en estudio, y se prueba mediante la zona de inhibición obtenida durante el experimento.

### **Antecedentes Nacionales**

Mora D. (2018) en su tesis realizada: “Evaluación de las propiedades antimicrobianas de los extractos de *Cinnamomun verum* (canela), *Origanun vulgare* (orégano) y *Ocium basilicum* (albahaca) para su estudio sinérgico y comprobar su efecto en *Escherichia coli*, *Salmonela entérica*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*” tenía como objetivo evaluar las propiedades de los extractos de canela, orégano y albahaca, para el conocimiento del efecto que poseen sobre las bacterias anteriormente mencionadas, esto se realizó a cabo mediante extracciones que llevaron lugar en la Universidad Internacional de las Américas por medio de arrastre de vapor, estos extractos fueron identificados y caracterizados.

Además, la autora realizó una evaluación de la actividad antibacteriana de los aceites para las tres bacterias en cuestión mediante el proceso de microdilución, en el laboratorio microbiológico del Instituto Tecnológico de Costa Rica obteniendo como resultado para la albahaca que poseía una (CMI) de 6,25%, 6,25%, 1,56% y 50% para el *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonela entérica*, y *Pseudomona aeruginosa* respectivamente. De esta investigación la autora concluye que el extracto natural de la albahaca y los demás aceites estudiados poseen un efecto inhibitorio ante el crecimiento bacteriano muy eficaz

### **PROYECCIONES**

1. Se pretende obtener el extracto natural de la planta conocida como albahaca
2. Según la calidad basada en el diseño se pretende desarrollar una forma farmacéutica para el tratamiento del acné
3. Se intenta brindar una nueva opción natural de tratamiento tópico antimicrobiano

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En el siguiente marco teórico se incluyen referencias bibliográficas con una antigüedad mayor a los 10 años, debido a que algunas fuentes de información básicas no poseen una versión más actualizada de los datos.

### **Aceite esencial**

Los aceites esenciales según lo explica Press (2020) son compuestos de las plantas que se encuentran sumamente concentrados y estos se logran extraer y destilar de la planta que lo contiene. Los aceites esenciales no deben de ser confundidos con los aceites fijos, estos últimos son por ejemplo los aceites vegetales que se utilizan para cocinar, ya que, los aceites esenciales no contienen componentes grasos o aceitosos.

Estos aceites esenciales, una vez que son extraídos son altamente concentrados, en algunas plantas se puede requerir incluso cien kilos de material vegetal para producir solamente un kilo de material vegetal Press (2020) explica que es importante que el paciente que desee usar un aceite esencial de alguna planta, debe tener presente que no exista ningún tipo de reacción alérgica a la planta, ya que como se ha mencionado, al ser el aceite esencial una forma muy concentrada de la planta, si la persona o el paciente es alérgico a este puede generar reacciones adversas no deseadas.

Los aceites esenciales otorgan a la planta distintas propiedades organolépticas como el sabor o olor, por ejemplo, la menta y la canela se utilizan muy comúnmente para dar gusto a los dulces y pasta de dientes. Debido a su agradable y fuerte olor también son utilizados en la aromaterapia y para perfumar jabones, velas y otros productos. A estos aceites se les da el nombre de esenciales ya que, son los que portan la fragancia o esencia de la que constituye a la planta. (Press, 2020).

A los aceites esenciales a través de los años se les ha atribuido diferentes cualidades por medio del uso que le han dado las personas empíricamente, sin embargo, en la actualidad se ha comprobado que posee efectos muy beneficiosos tanto para el cuerpo como también para la mente y espíritu, a través de investigaciones científicas y estudios con evidencia. Press (2020) explica a grandes rasgos varias de las propiedades que poseen los aceites esenciales de las plantas.

Según Rivas, Oranday y Verde (2016) los aceites esenciales son de gran utilidad en la medicina. Estas autoras describen que estos pueden tener múltiples efectos como: sedantes, antiespasmódicas, como desinfectantes, antimicrobianos, entre muchas otras cualidades. Y

aunque en la vida diaria se les llama aceites esenciales Press (2020) explica que en realidad estos no son aceites, aunque tengan ese aspecto, lo que conocemos por aceites esenciales en realidad son elementos y compuestos orgánicos concentrados y que son los que tienen grandes capacidades medicinales.

La propiedad analgésica ha sido estudiada por muchos años, y según la vía en que sean administrados estos aceites, logran tener la capacidad de actuar directamente sobre el sistema nervioso central para atenuar el dolor que está siendo provocado en el cuerpo, la autora Press (2020) menciona que algunos de los aceites que han demostrado tener esta capacidad son los de clavo, menta fuerte y tomillo.

Otra de las propiedades que pueden presentar los aceites es el de antiinflamatorios, estos pueden reducir las señales típicas de inflamación como lo son hinchazón, el enrojecimiento y el dolor en la zona afectada, se ha encontrado evidencia en un estudio realizado en Irán, triple ciego en el 2014, que el tomillo tiene una capacidad antiinflamatoria superior a la del ibuprofeno cuando se trata los dolores menstruales. (Press, 2020).

Además, un estudio realizado por los investigadores de la Nara Women's University en Japón, pudo demostrar el mecanismo de acción que este aceite esencial de tomillo ejercía sobre el organismo, este demostró que el tomillo inhibe la enzima COX-2, la cual es responsable de cierta parte desarrollo de la inflamación y del dolor en la zona afectada. Otros aceites que demostraron tener capacidad antiinflamatoria son los aceites esenciales de bergamota, clavo y eucalipto. (Press, 2020).

Los aceites esenciales también han demostrado tener capacidad antiséptica o antimicrobiana sobre distintos microorganismos responsables de causar infecciones. Estos son útiles para la curación de heridas menores, pero también, poseen el potencial para desarrollar medicamentos completos para tratar enfermedades infecciosas y para crear productos de limpieza. Algunos aceites que han demostrado poseer esta capacidad son el de clavo, lavanda, árbol de té y albahaca. (Press, 2020).

Los componentes que se encuentran en los aceites esenciales que contienen las plantas, son los responsables del efecto terapéutico de estas. Es por esto que uno de los objetivos al que se pretende llegar a la hora de trabajar con plantas medicinales es incrementar la concentración de los aceites

esenciales. La concentración de dichos aceites, siempre se van a ver variados según las condiciones agrícolas en las que se encuentre la planta, condiciones ambientales y demás, sin embargo, uno de los principales determinantes de la concentración es el estrés hídrico al que se somete la planta, el cual está directamente relacionado. (Borges *et al.* 2020).

Se ha logrado observar mediante el estudio de la composición de los aceites esenciales, que si esta se encuentra a mayor altitud y baja temperatura se ve considerablemente reducido la riqueza de alcaloides, por lo que es claro entender porque la composición química de los componentes de los aceites esenciales es tan variable entre las plantas medicinales alrededor del mundo, incluyendo a la albahaca. (Borges *et al.* 2020).

Como se mencionó anteriormente, los aceites esenciales según lo define Ananieva (2017) como sustancias muy concentradas de la planta y es por esta razón que casi nunca se aplicarán de forma pura, sino que suelen disolver para hacer más optima su aplicación. En la industria cosmética los aceites esenciales son muy utilizados debido su capacidad bactericida y su demostrada eficacia en problemas de la piel, el pelo y uñas. El aceite de albahaca posee efectos antioxidantes, antimicrobiano, antiinflamatorio, inmunomodulador y además como poderoso espasmolítico.

### ***Propiedades fisicoquímicas de los aceites esenciales***

#### ***Propiedades físicas***

La mayoría de los aceites esenciales suelen ser líquidos a temperatura ambiente, tal y como lo describe Gutiérrez *et al.* (2019), sin embargo, también existen otros que suelen ser más viscosos. Los aceites esenciales debido a su composición suelen ser insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos que se utilizan habitualmente. Y en casi su totalidad poseen una densidad inferior a la del agua.

#### ***Composición Química***

En un inicio no se tenía claro la composición de los aceites esenciales o de los extractos naturales de plantas ni como era que estos funcionaban, sin embargo, como lo explica Rivas, Oranday y Verde (2016) a lo largo del tiempo con investigaciones ha ido creciendo el conocimiento y se ha podido desarrollar la quimiotaxonomía, la cual estudia la relación que existe entre las plantas y los componentes que estas puedan poseer, y por lo tanto su actividad biológica.

Las plantas están compuestas de múltiples metabolitos que poseen diferentes funciones en la planta, los metabolitos primarios, según lo explica Rivas *et al.* (2016) los metabolitos primarios son aquellos vitales para los procesos metabólicos de las plantas, las mantienen vivas y además participan directamente a la nutrición. Dentro de este grupo se encuentran carbohidratos, aminoácidos, ácidos grasos, ácidos nucleicos, aminos, clorofila entre otros.

Con respecto a los metabolitos secundarios, estas sustancias no son indispensables para la vida y el desarrollo de la planta, sino que estos están presentes con la finalidad de aportar a la planta herramientas para poder responder de una mejor manera a estímulos o que se encuentren en su entorno, esto puede interpretarse tanto como amenazas, como animales, predadores o competencia con otras plantas, como también como para utilizarse como almacenamiento. (Rivas *et al.* 2016)

Estos metabolitos secundarios o bioactivos se producen para otorgar protección a la planta ya que estas cuando se ven amenazadas o atacadas por parte de algún depredador ya sea un animal como por ejemplo insectos, gusanos o algún vertebrado, estas son incapaces de huir o utilizar un arma, además de que estas no cuentan con un sistema inmune que los protejan de virus, bacterias u otros microorganismos a los que pueden verse expuesto. (Wink, 2015).

Las plantas han existido por más de 400 millones de años en el planeta Tierra, y siempre se han visto expuestas a peligros de todo tipo, esto las ha llevado a evolucionar la manera en que se defienden y llevan a cabo su supervivencia, es por esta razón, miles de metabolitos secundarios han ido de la mano con el desarrollo de la planta como un medio para que estas puedan defenderse de los herbívoros, bacterias, hongos y virus. (Wink, 2015).

Los metabolitos secundarios de plantas como lo explica Wink (2015) no solo son útiles para métodos de defensa, sino que algunos ayudan a la planta en su desarrollo y les facilita la obtención de recursos, ya que algunos pueden actuar como compuestos señalizadores para atraer animales necesarios para la polinización, animales encargados de esparcir semillas, además de que muchos pueden ofrecer protección de los rayos UV y actuar como antioxidante.

En las plantas utilizadas para realizar fitomedicinas en la cuales se obtienen por medio de extractos es muy inusual que haya un solo metabolito secundario, sino que estos contienen cientos de metabolitos y en algunos casos se encuentran presentes grupos estructurales. A los que se les atribuye su efecto, alguno de estos grupos son compuestos fenólicos (flavonoides,

fenilpropanoides, ácido rosmarínico, catequinas, taninos, policétidos), también terpenoides (mono y sesquiterpenos, saponinas) y polisacáridos. En menor medida se encuentran alcaloides tóxicos, glucósidos cianogénicos, grayanotoxinas, cucurbitacinas o glucósidos cardíacos. (Wink, 2015)

Según lo que reitera Gutiérrez *et al.*, (2019), la composición de los aceites esenciales está conformada por los mismos componentes, los cuales pueden variar su concentración o presencia de una planta a otra, incluso de una especie a otra. La autora Alvarado (2019) describe que los compuestos que regularmente se encuentran en las plantas medicinales son los siguientes:

### **Componentes de plantas medicinales**

Las plantas medicinales poseen múltiples metabolitos de los que dependen su actividad biológica, a continuación, se describen los más relevantes:

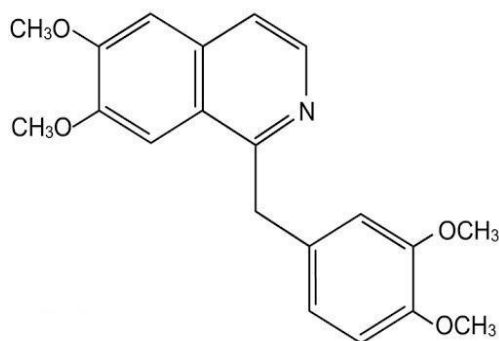
#### **1. Alcaloides:**

Dentro de los metabolitos secundarios que se encuentran más ampliamente distribuidos en el reino vegetal se encuentran los alcaloides que según lo explica Alvarado (2019) son de los metabolitos más activos que poseen en su estructura uno o varios átomos de nitrógeno posicionados estructuralmente en forma de anillo (Ver figura 1), a estos son los que se les conoce como alcaloides verdaderos, lo que no tienen forma de anillo, sino que se encuentran posicionado en una cadena lateral se conoce como pseudoalcaloides.

Los alcaloides se encargan de cumplir funciones importantes en el organismo que se encuentren, la mayoría actúan como toxinas para los animales y se encargan de ser químicos de defensa contra cualquier tipo de depredador, ya sea animales, algunas otras plantas de competencia o incluso microorganismos como lo son las bacterias, los hongos y virus. Proporcionan a la planta defensa y seguridad del medio en que la rodea para tener un óptimo desarrollo. (Alvarado, 2019)

El mecanismo de acción de estas moléculas consiste en unirse a su objetivo molecular, que normalmente estos son neuroreceptores o en otros sitios en donde logren modular el proceso normal de transducción de señales neuronales, así como canales iones o enzimas encargadas de absorber o metabolizar sustancias vitales para la transducción de señales como lo son los retransmisores o los segundos mensajeros. (Jamshidi-Kia, Lorigooini, & Amini-Khoei, 2018)

**Figura 1 Estructura de alcaloide papaverina**



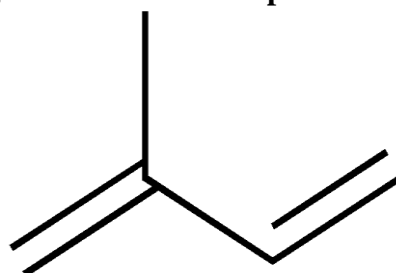
Nota: tomado de (Primo, 2020, p.875)

## 2. Terpenos:

Estos son lípidos que se originan a partir de la polimerización enzimática de unidades de isopreno. Según Claramunt *et al.* (2013) los terpenos se encuentran en la mayoría de los organismos vivos y únicamente pueden ser sintetizados por las plantas. Estos tienen la característica de tener un aroma y sabor muy agradable lo que los hace ser muy perseguidos para ser utilizados por sus cualidades, estos se encuentran en forma de aceite esencial o de esencias. Algunos de los más utilizados son el limoneno, el cadestol o mentol. (Ver figura 2)

Como lo explica Alvarado (2019) La mayoría de estos tienen carácter lipofílico lo que les otorga gran afinidad e interactúan fácilmente con las membranas biológicas y con las proteínas que en ellas se encuentran, basado en lo anterior se explica su mecanismo de acción el cual consiste en alterar la membrana biológica aumentando la fluidez y la permeabilidad de las membranas, lo que da como resultado que no sea posible que la célula controle la entrada y salida de iones y metabolitos esenciales, llevando así a la muerte necrótica o apoptótica de la célula.

La actividad que pueden ejercer los terpenos en la membrana del organismo es muy inespecífica y suelen presentar su actividad citotóxica contra muchos organismos, esto puede incluir bacterias, hongos, insectos y hasta vertebrados. Según Wink (2015) Los terpenos al ser compuestos cuya estructura está formada de carbonos, se pueden agrupar en unidades de cinco carbonos, y subdividirse en:

**Figura 2 Unidad de isopreno**

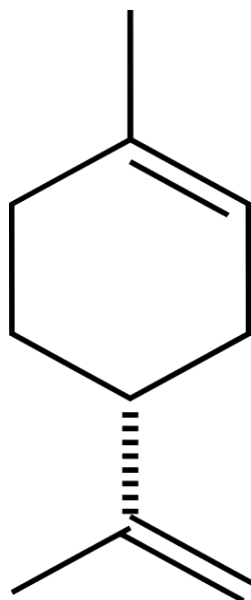
Nota: Tomado de (Claramunt *et al.*, 2013, p.221)

#### a. C10: Monoterpenos

Los monoterpenos tiene la función de atraer a los insectos encargados de la polinización y suelen ser aislado por medio de destilación o extracción con solventes, estos monoterpenos se encuentran ampliamente en las especies: *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Burseraceae*, *Dipterocarpaceae*, *Lamiaceae*, *Myricaceae*, *Myristicaceae*, *Poaceae*, *Rutaceae*, *Verbenaceae* y resina de coníferas. (Ver figura 3). Estas plantas debido a su alta concentración de monoterpenos suelen ser utilizada en aromaterapia y en la fitomedicina. (Wink, 2015)

Los aceites esenciales ricos en monoterpenos también son utilizados para ingredientes en perfumes, reumatismo, infecciones tanto bacterianas y por hongos, resfriados, malestar, flatulencias, espasmos estomacales entre otros, se debe tener precaución ya que, si se aplican sobre la piel para repeler mosquitos los monoterpenos y algunos hidrocarburos alifáticos presentes en el aceite esencial pueden causar hiperemia y si se utiliza en dosis más alta puede hasta producir efectos narcóticos. (Wink, 2015).

**Figura 3 Estructura de monoterpeno Limoneno**



Nota: Tomado de (Primo, 2020, p.854)

b. C15: Sesquiterpenos y sesquiterpenos lactonas

Estos terpenoides están conformados por tres unidades de tres isoprenos (Ver figura 4), lo que equivale a 15 carbonos, estos, según lo indica Primo (2020) dependiendo del tipo de unión que posean se pueden clasificar en acíclicos, monocíclicos, bicíclicos entre otros. Estas estructuras se encuentran en la naturaleza en variados organismos, como lo son plantas, mohos, en el coral, y hasta en los insectos, en estos organismos cumplen la función de hormonas juveniles y feromonas que ayuda a atraer, o repeler otros organismos o actuar como feromonas de alerta.

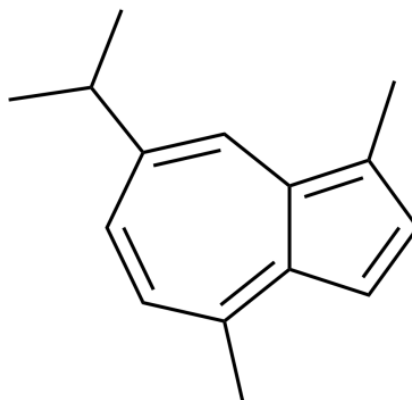
Como mecanismo, los sesquiterpenos lactonas tiene la capacidad de unirse a los grupos SH de las proteínas que se encuentran en las membranas, esto lo hacen a través de dos vías, una es uniéndose por uno o dos metilenos exocíclico, y también la configuración enón realzada en el anillo de furano. Esto da como resultado que sean farmacológicamente activo y puedan actuar en ocasiones como agentes antiinflamatorios. (Alvarado, 2019).

Sin embargo, este no es el único medio por el cual cumplen su acción, sino que también alguno sesquiterpenos tienen funciones de epóxido lo que les da la característica de ser más reactivos.

Cuando las proteínas son alquiladas evidentemente cambian su conformación estructural y con esto su función, por lo que puede interferir en la correcta interacción con sustratos, ligando o con otras proteínas. (Wink, 2015).

Otro método por el que interaccionan estas lactonas sesquiterpénicas es por medio de la unión que realizan al glutatión haciendo que se reduzca su contenido en el hígado y con esto alterar la regulación de las especies reactivas de oxígeno en las células. Debido a esos múltiples mecanismos que posee los sesquiterpenos es que se debe su amplia gama de actividades biológicas, como lo son la capacidad antibiótica, citotóxicas, antihelmínticas, antiinflamatorias, antifúngicas, insecticidas y fitotóxicas. (Alvarado, 2019)

**Figura 4 Estructura de sesquiterpeno azuleno**



Nota: Tomado de (Primo, 2020, p.857)

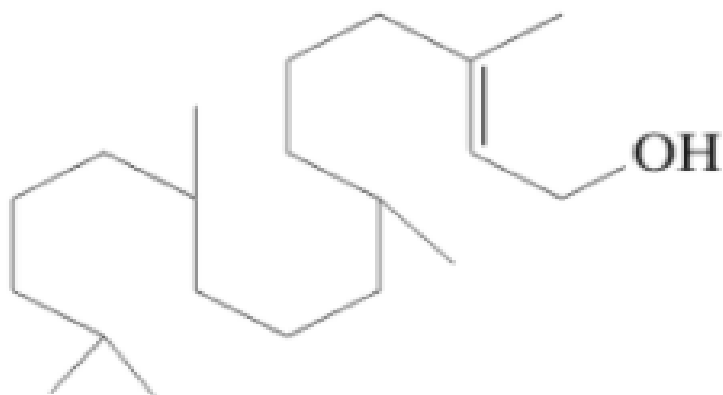
#### c. C<sub>20</sub>: diterpenos

Los diterpenos según Primo (2020) son estructuras conformadas por 20 carbonos y están formados por la unión de cuatro unidades de isopreno (Ver figura 5). Estos se pueden encontrar en la naturaleza de varias conformaciones, ya sea lineales, monocíclicos, bicíclicos, etc. Los diterpenos son de gran importancia, algunos de los más relevante son la vitamina A, el fitol y la giberlinas. Sin embargo, varios diterpenos son bastante tóxicos.

Según lo explica Wink (2015) Los esteroides de forbol es un diterpeno tóxico que es capaz de activar la PKC y provocar una inflamación grave, además de que es considerado como un promotor de tumores. Las plantas que contienen este tipo de diterpeno suelen ser purgantes

sumamente fuertes, estos inducen a diarreas muy fuertes en 5 a 10 minutos después de su ingestión. Además de que es capaz de irritar fuertemente la piel y provocar una inflamación dolorosa.

**Figura 5 Estructura de diterpeno fitol**



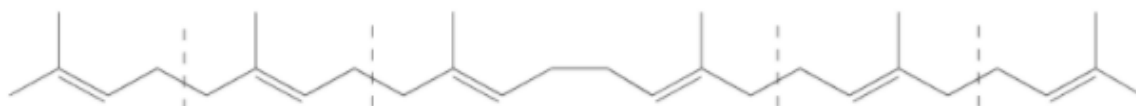
Nota: Tomado de (Primo, 2020, p.860)

d. C30: Triterpenos y Esteroides:

Los triterpenos están formados por 30 carbonos, lo que equivale a 6 unidades de isopreno (Ver figura 6), uno de los triterpenos más abundante y representante es el escualeno que se encuentra en una gran variedad de productos naturales tanto de origen animal como vegetal. Un aceite vegetal que contiene esta molécula es el aceite de oliva, además que en el hombre se encuentra en la cera de las orejas y la grasa del pelo. (Primo, 2020)

Algunos triterpenos y esteroides tiene una similitud estructural con una gran variedad de hormonas como, los esteroides, hormonas sexuales, cortisona, ecdisolona, hormona juvenil entre otras. Esta similitud les da capacidad de modular las respuestas hormonales en lo animales

**Figura 6 Estructura de triterpeno escualeno**



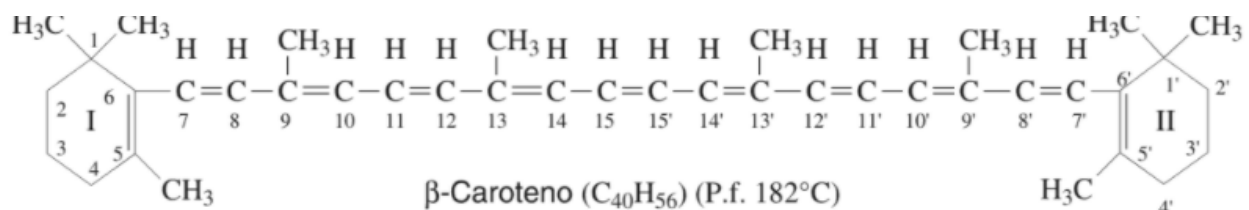
Nota: Tomado de (Primo, 2020, p.861)

e. C40: tetraterpenos

Dentro de la clasificación de los tetraterpenos los más representativos corresponden a los carotenoides, estos presentan una alta lipofilidad y siempre se encuentran asociado a las membranas. (Wink, 2015). Los carotenoides según Primo (2020) son colorante poliénicos rojos y amarillos, estos poseen un grupo cromóforo de dobles enlaces conjugados en una cadena alifática ramificada.

Este tipo de tetraterpeno son abundantes en la naturaleza, se pueden encontrar en zanahorias, hojas, frutos, flores, tejidos animales, así como también en las grasas de los animales, la leche, mantequilla y suero sanguíneo. Algunos Carotenos son capaces de inhibir los transportadores ABC (Ver figura 7), que suelen encontrarse sobre expresados en las células cancerosas resistentes a múltiples fármacos, por lo que con la aplicación de carotenoides se puede lograr una reversión a la resistencia de fármacos. (Wink, 2015).

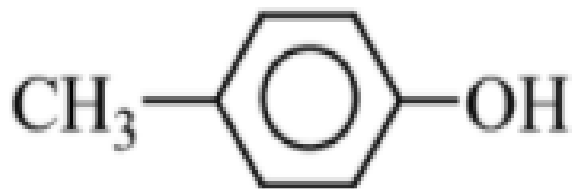
**Figura 7 Estructura de tetraterpeno  $\beta$ -Caroteno**



Nota: Tomado de (Primo, 2020, p.865)

3. Fenoles:

Según Alvarado (2019) los Fenoles son los responsables de muchas de las propiedades farmacológicas que poseen las plantas y los aceites esenciales, algunas de estas actividades incluyen antiinflamatorias, antivirales, sedante, cicatrizante y hasta antimicrobiana. Estos compuestos según Paredes, Yates, Insuasty, & Zuluaga (2011), son parcialmente solubles en agua, debido a la formación de enlaces de hidrógeno, en algunas reacciones los fenoles se parecen a los alcoholes, el grupo OH (Ver figura 8) ejerce una fuerte influencia sobre los anillos lo que genera que sean más susceptible al ataque electrofílico. Además, Los fenilpropanoides con un grupo metileno terminal pueden reaccionar con los grupos SH de proteínas

**Figura 8 Estructura de fenol**

Nota: tomado de (Paredes et al, 2011, p.259)

#### 4. Cumarinas y furanocumarinas

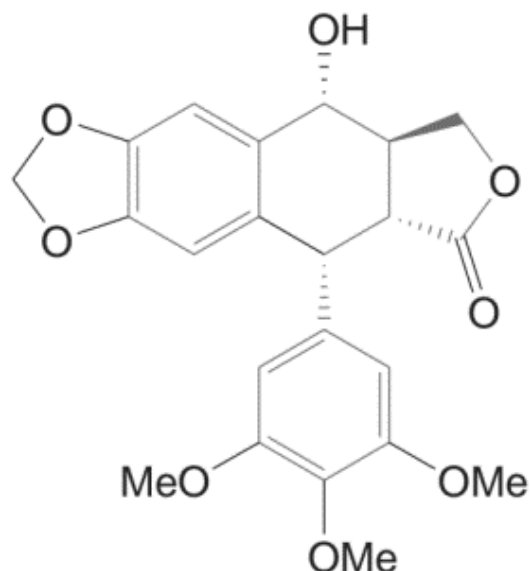
Las cumarinas son utilizadas en la fitomedicina debido a que estas tienen propiedades antiinflamatorias, reducen el edema y además tienen propiedades antimicrobianas. Las cumarinas tienen la propiedad de ser aromáticas por lo que suelen ser utilizadas en cosméticos y en bebidas. Las cumarinas se pueden encontrar en las plantas en concentraciones de hasta el 2%. (Wink, 2015)

En cambio, las furanocumarinas, tienen características lipofílicas y planas, con la capacidad de intercalarse en el ADN, cuando éstas se iluminan con luz ultravioleta pueden llegar a formar enlaces cruzados con bases de ADN y con las proteínas, lo que da como resultado mutaciones y formación de cánceres. En la medicina suele aplicarse para tratar enfermedades como la psoriasis y el vitíligo, ya que, puede matar los queratocitos proliferantes cuando se exponen a la luz UV (Wink, 2015).

#### 5. Lignanos y lignina:

Los lignanos y ligninas según Claramunt, Farrán, López, Pérez, Santa María, (2013) son productos naturales que derivan de la dimerización de arilpropenoles (Ver figura 9). La mayoría de estos compuestos se pueden encontrar de manera libre en tallos leñosos, aunque también pueden ubicarse en otras partes de la planta como lo son las ramas, las hojas y las flores. Las especies monómeras que se utilizan en el proceso de polimerización para que se pueda formar la lignina, están constituidas en su mayoría por alcoholes cumarílico, coniferílico y sinapílico.

**Figura 9 Estructura de lignano podofilotoxina**



Nota: tomado de (Claramunt *et al*, 2013, p.152)

Según Alvarado (2019) los lignanos y ligninas son utilizados en la medicina moderna, por ejemplo, los fenilpropanoides pueden formar estructuras dimétricas complejas, la podofilotoxina se encuentra en algunas especies de plantas tiene una potente acción para inhibir la formación de microtúbulos y por lo tanto previene la división celular, Otro ejemplo es el pinoresinol, el cual es un inhibidor de la fosfodiesterasa del AMPc, citotóxicos insecticidas inmunomoduladores.

#### 6. Flavonoides y antocianinas

Estos compuestos se encuentran en un gran número de medicina a base a productos naturales, se caracterizan por tener dos anillos aromáticos que llevan varios grupos de hidroxilo o metoxilo fenólicos. Algunos utilizados son los estilbenos como el resveratrol, que estos poseen actividades antioxidantes, antibacterianas y antifúngicas, estos suelen estar presentes en muchos medicamentos. (Alvarado, 2019)

Otro ejemplo son los isoliquiritigenina y la glicolina II estos dos tienen la capacidad de inhibir la monoamino oxidasa mitocondrial y desacoplar la fosforilación oxidativa mitocondrial. Otra molécula como la rotenona inhibe la cadena respiratoria mitocondrial y, por lo tanto, es altamente tóxica y, por lo tanto, se usa como insecticida

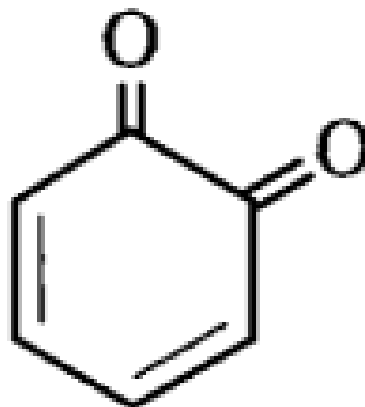
## 7. Catequinas y taninos

Los taninos según Claramunt *et al.* (2013) son sustancias polifenólicas y poseen muchas características de interés médico, estas tienen propiedad antioxidante debido a que poseen un número muy alto de grupo hidroxilo y también cuentan con capacidad para unirse a las proteínas, polisacáridos, ácido nucleicos, esteroides, alcaloides y saponinas. Estas moléculas son las responsables de dar a las bebidas un sabor astringente, las que son utilizadas como antidiarreicos y para el tratamiento de heridas y quemaduras, favoreciendo la cicatrización.

## 8. Quinonas

Las quinonas son productos de la oxidación de los difenoles y que se encuentran en equilibrio entre ellos. En la naturaleza, según lo explica Primo (2020) existe gran cantidad de quinonas de origen natural, estas pueden ser encontradas tanto en animales como en plantas. Los medicamentos que contienen la quinona arbutina antimicrobiana son utilizados para tratar infecciones bacterianas en el tracto urinario en la medicina tradicional (Ver figura 10)

**Figura 10 Estructura de quinona  $\alpha$ -Benzoquinona**



Nota: tomado de (Primo, 2020, p.385)

### *Mecanismos de acción de los metabolitos secundarios*

Según Wink (2015) existen varios mecanismos conocidos por el que los metabolitos secundarios de las plantas son capaces de ejercer su efecto sobre los organismos, los cuales se describen a continuación:

### 1. Modificación covalente de proteínas y bases de ADN

Las plantas a la hora de realizar la producción de sus metabolitos secundarios lo hacen añadiendo sustituyentes polares y otros no polares para que exista una variedad de la misma clase química. Según Wink (2015) depende del grupo funcional y su reactividad pueden formar enlaces covalentes con proteínas, péptido y en ocasiones con el ADN, estas modificaciones se hacen al azar en condiciones fisiológicas.

Aunque los metabolitos secundarios pueden unirse a cualquiera de las estructuras mencionadas, la diana que se encuentran más abundante en la mayoría de organismos son las proteínas, estas tienen múltiples funciones como actuar de receptores, de enzimas receptores, canales iónicos y hasta factores de transcripción. Al llegar lo metabolitos secundarios y se unen a estas proteínas, enzimas o receptores pueden cambiar su sitio de acción, haciendo que ya no se pueda unir al ligando o sustrato y no pueda llevar a cabo su función (Wink, 2015)

### 2. Modificación no covalente de proteínas

Siguiendo el mismo mecanismo de unión a proteínas como el objetivo principal de los metabolitos secundarios actúan también los compuestos fenólicos sin embargo esto lo hacen por medio de una unión no covalente, ellos portan grupos hidroxilos que permiten formar enlaces de hidrógeno con átomos que posean carga negativa como por ejemplo el oxígeno y el nitrógeno, así como también con los péptidos y las proteínas. Los compuestos fenólicos suelen encontrarse en la mayoría de plantas medicinales. (Wink, 2015)

Los grupos que se encuentran negativamente cargados pueden formar enlaces iónicos con los grupos aminos cargados positivamente con residuos de aminoácidos proteína. Es por esto que si los grupos fenoles llegan a formar múltiples enlaces iónicos y de hidrógeno ya sea con la proteína, su sitio de unión o el catalítico, la flexibilidad de la estructura de la proteína así como su función se van a ver afectados. (Wink, 2015)

### 3. Interacciones de los metabolitos secundarios con las membranas

Como es bien conocido en la naturaleza todos los organismos vivos se encuentran rodeados y protegidos por una membrana generalmente semipermeable que permite el control entre la entrada y la salida de iones y metabolitos celulares al del medio. Las membranas dentro de su estructura

están conformadas por un gran número de proteínas, así también como canales iónicos, receptores y transportadores que ayudan a comunicarse a la célula con otras o con tejidos. (Wink, 2015)

Cuando un metabolito secundario tiene afinidad por una membrana biológica puede generar una alteración o un daño en ella, y a consecuencia de esto causar una muerte celular necrótica. Cuando los metabolitos secundarios son de carácter lipofílico estos podrán atravesar la membrana con más facilidad y unirse al núcleo interno lipofílico de la bicapa de la membrana. Las sustancias que generalmente tienen esta capacidad de ensamblarse en las membranas biológicas son los terpenos, específicamente los monos y sesquiterpenos. (Wink, 2015)

Debido a la alta concentración de terpenos en algunas plantas, estos logran cambiar con facilidad la fluidez de las membranas lo que da como resultado que aumente la permeabilidad. A esto se le atribuye el efecto antimicrobiano y citotóxico que pueden tener las plantas, especialmente los aceites esenciales, en el cual los metabolitos secundarios se encuentran altamente concentrados, y sus interacciones serán efectuadas con mayor potencia. (Wink, 2015)

Como lo explica Wink (2015) hay un tipo de metabolito secundario que tiende a tener mucha más actividad en las saponinas, lo que les da la capacidad de formar complejos con el colesterol que forma parte de la estructura de la membrana en animales, y también con el ergosterol cuando se trata de membranas fúngicas. El resultado de esta interacción de la saponina con las células animales y fúngicas da como resultado una membrana completamente lisada.

#### 4. Interacción de metabolitos secundarios con ácidos nucleicos

Cuando los metabolitos secundarios pueden ejercer su efecto el ADN o ácido nucleicos la consecuencia de esta interacción es considerablemente más notoria. Algunos metabolitos secundarios tienen la capacidad de intercalar o alquilar en la estructura del ADN, lo que puede inducir a mutaciones o incluso el cáncer. Los metabolitos secundarios más importantes con esta capacidad son los alcaloides. (Wink, 2015)

Los alcaloides con esta capacidad citotóxica de intercalar en el ADN, tienen la característica de ser lipofílicos, aromáticos y planos, otros compuestos que posee estas propiedades son las furanocumarinas. Por esta razón la plantas que contienen este tipo de compuestos carcinógenos se suele emplear en la medicina alrededor del mundo ya que, esta cualidad les provee de actividad antibacteriana, antifúngica, antivirales y citotóxicas. (Wink, 2015)

## 5. Metabolitos secundarios con propiedades antioxidantes

En algunos organismos las macromoléculas como las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos pueden reaccionar con especies reactivas al oxígeno y causar una sobredosis de este, cuando las especies reactivas de oxígeno se encuentran en exceso pueden provocar trastornos graves de salud, que pueden incluso llegar a ser crónicos como diabetes, síndrome metabólico, algunas enfermedades cardiovasculares e incluso se puede desarrollar la enfermedad del cáncer. (Wink, 2015).

Algunos metabolitos secundarios como los compuestos fenólicos, los terpenoides con dobles enlaces conjugados y el ácido ascórbico pueden llegar a inhibir las especies reactivas de oxígeno y otros radicales libre de oxígeno. Es por esto que la implementación de los medicamentos a base de hierbas ricas en fenoles y terpenoides pueden ejercer un efecto antioxidante importante contra el estrés oxidativo que estas especies pueden provocar, además de realizar una modulación beneficiosa en proteínas y membranas, que ayuda en el proceso de antienvjecimiento. (Wink, 2015).

### *Condiciones de almacenamiento de los aceites esenciales*

Los aceites esenciales suelen ser duraderos, sin embargo, Press (2020) explica una serie de consideraciones importantes para tener en cuenta a la hora de almacenar los aceites esenciales con el fin de que no pierdan las propiedades terapéuticas con el tiempo. Estos se recomiendan almacenarse en botellas de vidrio color ámbar para que no exista ningún tipo de reacción con el plástico u otro material y además para evitar la exposición la luz de los aceites y evitar con esto la degradación.

Se recomienda no mantenerse expuestos al calor, sino que se mantengan en un ambiente refrigerado con el fin de que los aceites no se deterioren rápidamente, al encontrarse bajo estas condiciones ambientales refrigeradas, hace que los aceites puedan durar hasta el doble de tiempo que, si se mantuvieran a temperatura ambiente, sin embargo, esto debe ser solo para el tiempo de almacenamiento, cuando se desee hacer uso de los aceites esenciales, se debe permitir que estos suban la temperatura hasta encontrarse igual a la de la habitación. (Press, 2020).

Los aceites esenciales deben encontrarse todo el tiempo sellados herméticamente, ya que algunos son altamente volátiles y pueden evaporarse rápidamente con mucha rapidez, además se debe de tomar en cuenta que dejar los goteros de cristal dentro de las botellas también pueden ejercer un efecto negativo, ya que estos pueden introducir pequeñas gotas de aire que pueden contaminar la totalidad del producto, o goteros de plástico podrían llegar a disolverse en cierto grado. Press (2020)

### **Albahaca (*Ocimum basilicum*)**

#### ***Nombres populares***

La especie de *Ocimum basilicum* es conocida popularmente como albahaca, según los explica (Bilal *et al.* 2012).

#### ***Descripción botánica***

Las plantas de la familia *Lamiaceae* como lo explica Nassar, El-Segai y Mohamed (2013), es una familia sumamente grande que contiene alrededor de 200 géneros y 3,200 especies, las cuales están ampliamente distribuidas en zonas tropicales, sin embargo, también se encuentra en otras regiones del mundo. Egata, D, Geja, W. y Mengesha, B. (2017) menciona que las principales especies cultivadas en el mundo son: *O. basilicum*, *O. gratissimum*, *O. xcitriodoru*, *O. americanum* L., *O. minimo* L. and *O. tenuiflorum* L. Estas son cultivadas en las áreas tropicales para el extracto su aceite esencial, este se puede obtener de todas las partes de la planta sin embargo, lo que más se utiliza y es más eficiente son las hojas ya sea, frescas o secas y las flores.

La especia *Ocimum basilicumm* según lo indica Borges, Toledo & Durand (2020) esta pertenece a la familia de la *Lamiaceae*

### *Taxonomía*

En la tabla 1 se presenta la taxonomía de la albahaca:

**Tabla 1 Taxonomía de la albahaca**

Reino:	<i>Plantae</i>
División:	<i>Magnoliophyta</i>
Clase:	<i>Magnoliopsida</i>
Subclase:	<i>Asteridae</i>
Orden:	<i>Lamiales</i>
Familia:	<i>Lamiaceae</i>
Subfamilia:	<i>Nepetoideae</i>
Tribu:	<i>Ocimeae</i>
Género:	<i>Ocimum</i>
Especie:	<i>Ocimum basilicum</i>

Nota: Elaboración propia (2020), basado en Hernández (2010)

**Figura 11 Planta de albahaca**



Nota: tomado de (Gómez, Grisales & Tellez, 2015, p.19)

### ***Características Morfológicas***

Como lo describe Sundarraju *et al* (2014) las plantas de la especie *Ocimum basilicum* no tienen un gran tamaño, sino que son hierbas con erectas con 70 a 90 cm de altura. Esta cuenta con hojas con un color verde con un tamaño promedio de 4,5cm, y son de tipo obuso elíptico oblongo, entero, posee un pecíolo de 1,3 cm a 2 cm de largo, esta planta además cuenta con tallos de tipo leñososo angulo ramificado, con flores que se pueden encontrar de manera simple o de forma muy ramificada.

**Figura 12 Flor de la albahaca**



Nota: Tomado de (Aziemah, Rosna, Elnaiem, Hashimah, 2016, p.307)

Según lo descrito por los autores Borges, Toledo & Durand (2020) estas plantas en la parte superior del tallo como también la parte correspondiente a las axilas de las hojas, es donde brotan vertículos impares de flores que varían su color entre blancas, rosácea o también amarillas. Además cuenta con propiedades organolépticas características con un olor aromático agradable y con un sabor dulce.

La especie *Ocimum basilicum* según lo explican Borges, Toledo & Durand (2020) es una planta que puede tener distintas variedades y a todas se les conoce con distinto nombre, dentro de estas están la citidora la cual se le conoce como albahaca de limón, también existe la variedad Anisatum

y se le conoce como la albahaca de anís, la Minimum se le conoce como la albahaca fina, por ultimo se conoce Grand basilic es un tipo que posee las hojas muy grandes y aromáticas.(Ver figura 13)

**Figura 13 Descripción botánica de la planta de albahaca.**



Nota: Tomado de (Condori, 2020, p.18)

### ***Usos botánicos y efectos terapéuticos***

La historia de la albahaca en la medicina según lo explica Bilal *et al.* (2012), va mucho tiempo atrás, en donde se encontró mencionado en un libro antiguo de plantas medicinales en donde se utilizaba como antídoto para la picadura de escorpión. Como lo explica Onofre *et al.* (2018) la especie *Ocimum basilicum* es una de las especies más antiguamente estudiadas, siendo esta una popular hierba culinaria, y su aceite esencial ha sido utilizado por muchos años en distintos productos para saborizar alimentos y en perfumes.

Sin embargo ese no era su único uso como lo explica Bilal *et al.* (2012), sino que en Italia las mujeres solían utilizarlo como un implemento de belleza en sus cabellos, que utilizaban a la hora de cortejar. Así mismo, los hindúes le otorgaban una propiedad más espiritual, en donde creían que les serviría como un pasaporte al cielo. Y así en diferentes partes del mundo se le ha atribuido diferentes propiedades como lo explica Onofre *et al.* (2018), ya que se ha sido importante su utilidad en la medicina tradicional como antimicrobiano, antimicótico, insecticida, larvicida y agente antioxidante.

Análisis químicos que se han realizado a esta especie de planta, demuestran que los aceites esenciales que contienen, contiene una larga lista de constituyentes, que pueden depender mucho de el tipo de planta, color de la hoja, aroma, diferentes particularidades de la planta y también del origen geográfico de la planta. Como lo ejemplifica Onofre et al (2018), el tipo europeo presenta más porcentaje del componente linalool, la de Inglaterra posee un alto contenido de metilchavicol, y por otro lado la mayoría de las plantas tropicales, como las que existen en nuestro país poseen cinamato de metilo como componente principal del aceite esencial.

Estas diferencias en los componentes en la región pueden deberse a las condiciones ambientales de cada país, además de las técnicas agronómicas que se utilicen en su cultivo, ya que, como lo explica Onofre *et al.* (2018) debido a las técnicas de cultivos como lo es el uso de fertilizantes adecuados puede influir ampliamente en la calidad de la planta y de los aceites esenciales que esta contiene.

Si bien los aceites esenciales que posee la albahaca varía según la presencia de múltiples factores, en general todas las especies contienen los mismos componentes, Borges *et al.* (2020) explican que estos son eugenol, linalool, alcanfor, además de múltiples taninos, ácidos orgánicos, sales minerales, saponinas, y vitaminas, también poseen metilchavicol y metilcinamato.

### ***Propiedades nutricionales de la albahaca***

Las plantas son seres vivos capaces de almacenar en sus estructuras internas gran cantidad de agua, con el fin de cumplir múltiples funciones que, según Condori (2019) algunas de estas son la inhibición o la propagación de las diferentes reacciones químicas enzimáticas o microbiológicas que poseen, así como también pueden aumentar o reducir el valor nutritivo y la calidad del alimento.

La albahaca es frecuentemente utilizada en la cocina de muchos alimentos ya que, esta aporta mucho aroma y sabor a las comidas, utilizada de una manera muy versátil, esta planta se puede utilizar con las hojas frescas y también secas, el aceite esencial que estas contienen posee una composición variable dependiendo de cuál sea el cultivo de la planta. Normalmente la mayoría de las plantas contiene linalool, lineol, alcanfor y otros compuestos como los son taninos, ácidos orgánicos, sales minerales, vitaminas y saponinas. (Ver figura 12).

Según Condori (2019) de todos los componentes, el principal encargado de su aroma son el 1,8-cineol, linalool, citral, metil chavicol (estragol), eugenol y metilcinamato, los cuales también han demostrado tener otra gran cantidad de propiedades en otras áreas de interés y en otros aspectos de la medicina, estos han sido los más estudiados a lo largo del tiempo por múltiples investigadores que desean utilizar su máximo potencial como planta, alimento y medicina. A continuación, según lo describe la autora, en la tabla 2 se muestra el valor nutricional de esta planta:

**Tabla 2 Valor nutricional de la albahaca (100g)**

<b>Factor Nutriente</b>	<b>Contenido</b>	<b>Unidad</b>
Energía	23,00	Kcal
Proteína	3,15	g
Lípidos	0,64	g
Vitamina A	264,00	Mcg
Tiamina	0,034	mg
Rivoflavina	0,076	mg
Niacina	0,0902	mg
Folato	68,00	Mcg
Vitamina C	18,00	mg
Calcio	177,00	mg
Hierro	3,17	mg

Nota: Tomado de (Condori, 2019, p.22)

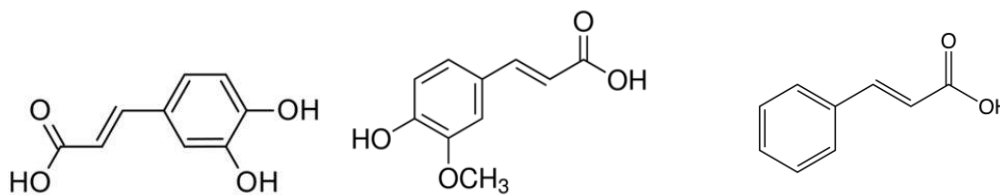
### ***Composición Química del aceite de albahaca***

La albahaca contiene gran cantidad de nutrientes y metabolitos primarios como lo son: proteínas grasa carbohidratos, fibra, cenizas y vitamina C, además de minerales como calcio, hierro y fósforo. Estos presentan aportes nutricionales muy beneficiosos para el organismo, pero como lo describe Hernández (2010) además de esto poseen otros metabolitos secundarios con importantes propiedades como lo son mono terpenoides, sesquiterpenoides, triterpenoides y flavonoides.

Según lo descrito por Condori (2020) alguno de los compuestos fenólicos y flavonoides que contiene esta planta: son el ácido cinámico, ácido caféico y ácido ferúlico (Ver figura 14) La albahaca es una planta que es rica en aceites esenciales, posee un rendimiento aproximado de 0,2 – 1%, debido a esto es que posee esta característica de su aroma tan intenso. Esto ha sido reportado por varios autores, así como en confirmado por Cardoso (2016), ya que menciona que los estudios se realizan en las hojas y las flores, debido a que son las partes de la planta que poseen más concentración de aceite esencial.

Dentro de esta clasificación de metabolitos secundarios explica Hernández (2010) se encuentran compuestos químicos como lo son:  $\alpha$ -pineno, canfeno,  $\beta$ -pineno, mirceno, limoneno, cis-ocimeno, alcanfor, linalool, metil-chavicol,  $\gamma$ -terpineol, citronelol, geraniol, metilcinamato y eugenol, siendo así que el que el compuesto que se encuentra en mayor cantidad, alcanzado hasta en un 90% corresponde a al metil-chavicol.

**Figura 14 Compuestos fenólicos y flavonoides de la albahaca.**



Ácido cafeico

ácido ferúlico

ácido cinámico

Nota: Tomado de (Condori, 2020, p.19)

Entre la gran variedad de compuestos que contiene el aceite esencial de albahaca, Beltrán (2016) explica que los que se encuentran en mayor concentración son: linalool con un 24,19%, cinamato de metilo con 20,30%, el metil chavicol con un 6,99%. los cuales se describen a continuación.

**Figura 15** Compuestos químicos de mayor concentración identificados en el extracto de albahaca por medio de CG-EM.

N°	Compuesto	% Área
1	Sabineno	0,36
2	$\beta$ - pineno	0,79
3	Mirceno	1,58
4	1,8-cineol	3,88
5	$\beta$ -ocimeno	-
6	Terpinoleno	-
7	Estragol	6,99
8	Linalol	24,19
9	(Z) Cinamato de metilo	2,86
10	Eugenol	1,17
11	(E) Cinamato de metilo	20,3
12	cis- $\alpha$ -bergamoteno	2,99
13	$\alpha$ -trans-cariofileno	-
14	$\alpha$ -guaieno	-
15	(E) isoeugenol	-
16	$\alpha$ -humuleno	-
17	Cis-4(1,4)-muurola-5-dieno	0,35
18	$\gamma$ -muuroleno	2,76
19	D-germacreno	3,34
20	Guaia-1(10),11-diene	2,12
21	Viridifloreno	-
22	$\alpha$ -selineno	-
23	Biciclogermacreno	-
24	Epizonareno	-
25	Trans- $\beta$ -guaieno	-

26	$\alpha$ -bulneseno	-
27	$\gamma$ -cadineno	-
28	(Z) $\gamma$ -bisabolenol	-
29	Cis-calameneno	-
30	$\delta$ -cadineno	-
31	(Z)-nerolidol	-
32	Espatuleno	-
33	1,10-diepicubeno	-
34	Cadinol <epi-alfa>	3,06
35	$\alpha$ -muurolo	-

Nota: Tomado de (Beltrán, 2016, pp.30-31)

### 1. Linalool:

El Linalool según Arctander (2019) es un líquido incoloro poco soluble en agua y que demuestra solubilidad en alcohol, propilenglicol y en otros aceites. Este componente como lo explica Peace (2020), posee un olor dulce y suave a flores y madera. El linalool se forma generalmente en dos formas isométricas, estas son: *d*-linalool y *l*-linalool, estos son encontrados en diferentes proporciones en los diferentes aceites esenciales (Ver figura 16)

Se ha demostrado que en la naturaleza el enantiómero que más predomina y el más abundante es el *l*-linalool, este es probablemente uno de los monoterpenos acíclicos más estudiados, y se han demostrado sus múltiples y diversos sitios de acción de la molécula. El linalool demostró tener un marcado efecto de anti-nocicepción por medio de una vía no opioide en contra del dolor inducido en un ratón. (Peace, 2020)

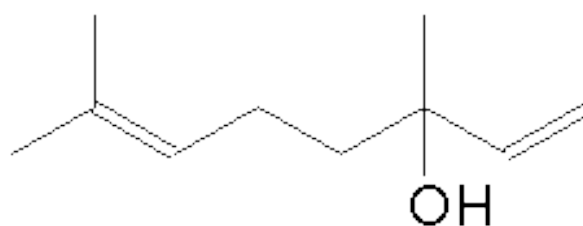
Los efectos que posee el *l*-linalool sobre el dolor causado por inflamación o por edema, se piensa que es debido a la reducción de la síntesis o liberación del óxido nítrico, lo que previene la acumulación de líquido en los tejidos. Además el linalool está implicado en el sistema gabaérgico, lo que explica también sus efectos anticonvulsivos y sedativos. Se ha demostrado que cuando esta sustancia es absorbida vía transdérmica, puede llegar a inducir una desactivación autónoma en humanos, sin embargo, este no parece afectar el bienestar de las personas. (Peace, 2020)

Estudios han demostrado que el *l*-linalool, funciona bien como un agente ansiolítico. Se ha llegado a demostrar este efecto en ratas y también se demostró tener el mismo efecto en ratones cuando se les administró por vía inhalatoria, sin dañar la memoria, solo si se excedía la dosis. Esta actividad ansiolítica que ha demostrado tener el linalool, puede estar relacionado con la presencia del linalool acetato. (Peace, 2020).

En un estudio realizado en ratones, el linalool revirtió los marcadores histopatológicos de la enfermedad del Alzheimer, además de restaurar las funciones emocionales y cognitivas causadas por los efectos inflamatorios. Por lo que se concluyó con el estudio que puede ser una posibilidad de que el linalool pueda ser utilizado como profilaxis de esta enfermedad, aunque son necesarios más estudios sobre el tema. (Peace, 2020).

El linalool posee una fuerte actividad en contra de algunas bacterias y hongos, sin embargo, su efecto se ve incrementado cuando se encuentra en presencia de otras sustancias como lo son el  $\alpha$ -terpineno,  $\gamma$ -terpineno, limoneno, terpinen-4-ol y  $\alpha$ -terpineol. Pero además de tener efecto contra hongos y bacterias también ha demostrado ser eficaz contra algunos virus, se demostró que el linalool extraído del aceite esencial de albahaca posee un gran espectro contra un gran número de virus, pero especialmente en contra del adenovirus. (Peace, 2020).

**Figura 16 Estructura de Linalool**



Nota: tomado de (Ventós, 2016, p.134)

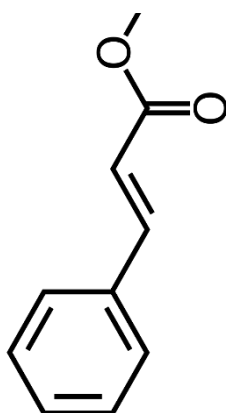
## 2. Cinamato de metilo:

El cinamato de metilo es un compuesto que a temperatura ambiente se encuentra en una forma cristalina (Ver figura 17), este posee una alta solubilidad en alcohol y éter, sin embargo, muestra insolubilidad en agua. El metil cinamato es muy utilizado como ingrediente en fragancias, en

cosméticos y en productos para limpieza del hogar, ya que este tiene un olor frutal, muy similar al olor de las fresas. (Bingham, 2012).

Como muchos ésteres, el metil cinamato es hidrolizado y absorbido desde el tracto gastrointestinal, luego el ácido cinámico es metabolizado y excretado a las 24 horas. En estudios realizados sobre la seguridad del metil cinamato no se encontró evidencia acerca de los efectos adversos, ni de toxicidad por su uso crónico. Además, se encontró que no causa mutaciones ni tiene actividad citogénica. En voluntarios humanos que se expusieron a una mezcla al 10% de metil cinamato, no mostró ningún signo de irritación cutánea y la aplicación cutánea no induce a la sensibilización. (Bingham, 2012).

**Figura 17 Estructura de Cinamato de metilo**



Nota: tomado de (Bingham, 2012, p.173)

### 3. Metil chavicol:

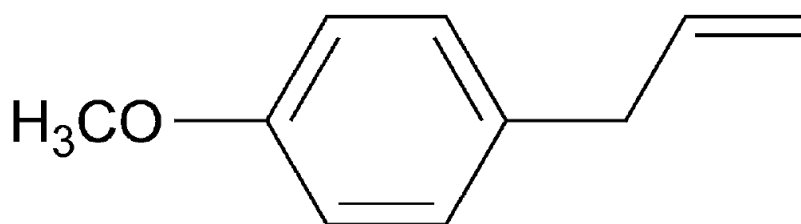
El metil chavicol también es conocido como estragol. Los estudios farmacocinéticos realizados al estragol, según lo explican Tisserand & Young (2014), luego de la administración oral en ratas, el estragol sufre un cambio y se desmetila en un derivado fenólico, y es excretado la mayor parte de esta manera, se conoce que a dosis más bajas los sistemas enzimáticos en el organismo son capaces de desintoxicar el estragol de manera mucho más eficiente que si se administra en dosis más bajas (Ver figura 18)

Cuando el estragol es administrado por vía oral a altas dosis puede ser tóxico y hepatotóxico, sin embargo, a bajas dosis se ha demostrado que no es tóxico. Según lo explica, Tisserand & Young

(2014), puede causar una depresión del sistema nervioso central si se administra a dosis muy altas. Este componente demostró tener una fuerte actividad de agregación plaquetaria muy similar a la actividad de la aspirina.

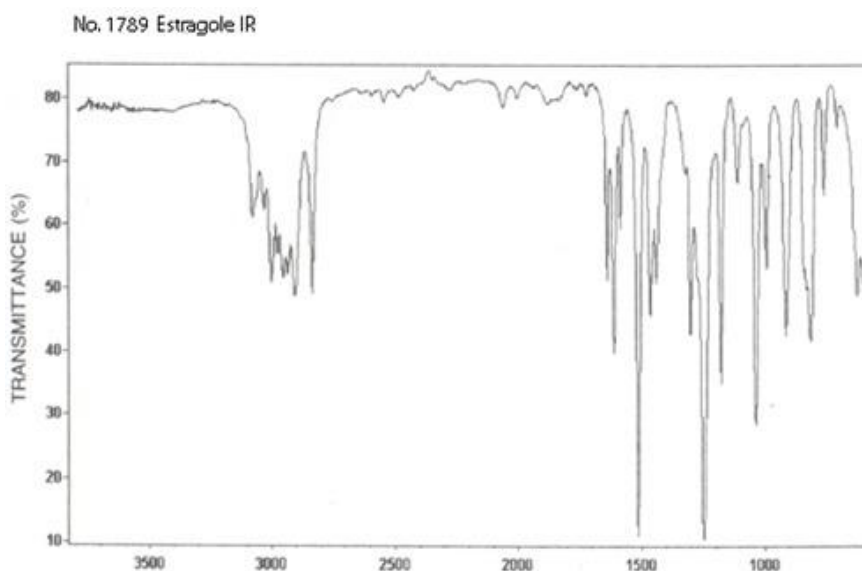
Según todas la investigaciones realizadas y la evidencia obtenida indica que una baja exposición a estragol no implica gran riesgo, sino que este es insignificante para los humanos, Además de que sería erróneo suponer que no se deben de usar los aceites esenciales que contienen estragol, por miedo al riesgo. Se ha llegado a demostrar que el estragol puede llegar a poseer efectos anticancerígenos contra el cancer de estómago en pruebas realizada en ratones, así como también actuar contra líneas celulares para el cancer de boca humano y la leucemia en el ratón. (Tisserand & Young, 2014)

**Figura 18 Estructura de metil chavicol**



Nota: tomado de (Tisserand & Young, 2014, p.552)

**Figura 19 Espectro infrarrojo de estragol**



Nota: Tomado de (Food and Agriculture Organization, 2020)

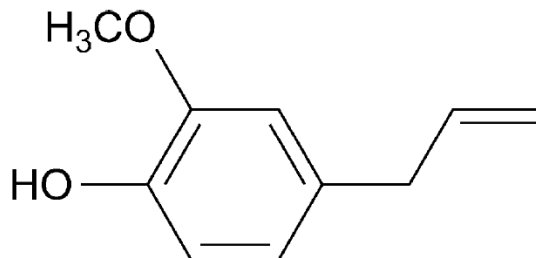
#### 4. Eugenol:

Eugenol es un componente de con mucho potencial en la medicina, se ha demostrado que este posee significativa actividad anti carcinogénica y también actividad antioxidante, puede ser antiinflamatorio y hepatoprotector, siempre y cuando sea a bajas concentraciones, ya que, se ha demostrado que si administra en dosis altas puede ser muy perjudicial y actuar a la inversa, siendo pro oxidante, ser hepatotóxico, citotóxico y causar daños en los tejidos. (Ver figura 20)

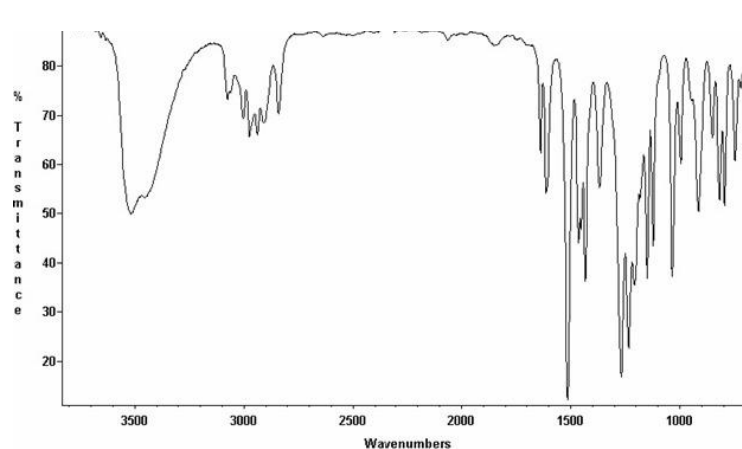
El eugenol es un componente con el que se tiene que tener precaución con su uso y la forma de administración, ya que, si se administra por vía oral podría causar algunas interacciones con otros medicamentos. Se conoce que en él se encuentra una sustancia llamada metil eugenol, el cual puede actuar como una droga que inhibe la coagulación sanguínea y también podría llegar a causar irritación en algunas membranas. (Tisserand & Young, 2014)

También el eugenol puede interaccionar con la petidina, con los inhibidores de la MAO o los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Además de los medicamentos anticoagulantes, cirugías myores, ulcera peptida y desordenes de la coagulación. Por seguridad se recomienda el uso maximo de eugenol de uso dermico en un 5%, no se ha encontrado evidencia de causar reacciones adversas en piel aunque pude ser un potente irritante en pacientes que tienen dermatitis, aunque ajustando la dosis puede ser imperceptible (Tisserand & Young, 2014)

**Figura 20 Estructura de Eugenol**



Nota: tomado de (Tisserand & Young, 2014, p.556)

**Figura 21 Espectro infrarrojo de eugenol**

Nota: Tomado de (Food and Agriculture Organization, 2020)

**Tabla 3 Descripción de las propiedades fisicoquímicas de las principales moléculas**

Molécula	Peso Molar (g/mol)	Formula Química	Forma Física	Punto de Ebullición (°C)
Linalool	154.25	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	Líquido incoloro con un agradable olor floral	198
Cinamato de metilo	162,19	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Líquido incoloro-amarillo pálido, con olor afrutado	262
Metil chavicol	148,2	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O	Líquido incoloro	216
Eugenol	164.2	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Líquido de incoloro a amarillo pálido; Aroma de clavo	256

Nota: Elaboración propia, (2020), basado en Food and Agriculture Organization, 2020)

### ***Investigaciones farmacológicas***

A lo largo de la historia como lo menciona Bilal *et al.* (2012) se han descubierto muchas plantas que son ricas en metabolitos secundarios y aceites esenciales que además de ofrecer ventaja a las plantas también aportan múltiples propiedades terapéuticas a los seres humanos. Estas son de suma importancia ya que, además de los beneficios a la salud, tienden a ser seguras, económicas efectivas y se encuentran accesibles en variados lugares.

Debido a sus maravillosas propiedades y su valor medicinal, su uso y aplicación ha ido mejorando día a día, por las personas que practican estos métodos de medicinal natural. Así como lo explica Bilal *et al.* (2012) la especie de albahaca *Ocimum*, posee gran cantidad de componentes fenólicos que son muy útiles debido a su potencial terapéutico.

El aceite esencial que contiene esta planta y los componentes químicos por los que este está formado, según Oxenham *et al.* (2005) mencionado por Hernández (2010) han demostrado ofrecer un buen mecanismo de defensa contra un variado número de patógenos y parásitos, además de sus propiedades antimicrobianas y fungicidas.

Además Ananieva (2017) también explica que este aceite esencial de albahaca puede actuar como un poderoso antioxidante que puede tener efecto sobre bacteria, virus, hongos y micoplasmas, también es un buen antiinflamatorio, inmunomodulador, espasmolítico, también puede actuar como un antiesclerótico, un desensibilizador, antialérgico, puede funcionar como curativo de heridas, como un diurético, anestésico y también ayuda a combatir la ansiedad.

Este aceite es muy empleado para el cuidado facial, de la piel y el cuidado del cabello. Esto se debe según lo explica Ananieva (2017) a la relación que tiene con su potente efecto antioxidante, y que ayuda previniendo el envejecimiento y además en los problemas de tegumentos. Este aceite ayuda a eliminar la infirmitad negativa de los radicales libres, sustancias que son muy inestables y provocan que empeoren los problemas de la piel y agravan grandemente las irritaciones.

La especie del género *Ocimum*, son plantas de tipo aromáticas que son reconocidas en muchos lugares del mundo por su capacidad de producir aceites esenciales, las propiedades de la actividad antimicrobiana a la que se le atribuye puede variar según la especie, y puede ser debido a las diferencias en la composición química. La composición general del género *Ocimum*,

corresponde a compuestos oxigenados a los que se les atribuye al efecto antimicrobino del aceite de albahaca. (Rojas *et al.* 2012).

Esta planta ha sido sometida a multiples estudio farmacológicos y científicos con el fin de conocer todas la cualidades que puede ofrecer y explotar al máximo el potencial para futuras investigaciones continuas de como producir farmacos a base de esta planta o hasta innovar farmacos existentes, Condori (2019) explica algunos efectos terapeuticos comprobados que se conocen hoy en día acerca de la planta albahaca alrededor del mundo:

#### 1. Efecto gastroprotector:

En un estudio realizado se demostro que el extracto de hexano de la *Ocimum basilicum L.* (albahaca) posee un la capacidad de actuar como un suplemento nutricional así como también un fármaco que puede llegar a proteger las úlceras gástricas que se producen por la ingesta de aspirina en pacientes que consumen dicho medicamento frecuentemente. Este estudio se llevo a cabo en ratones y demostró su efectividad sin generar ningún cambio en el comportamiento de los animales. (Condori, 2019)

Los efectos causador por el extracto de hexano de la *Ocimum basilicum* en una dosis de 100 mg o 200 mg / Kg fueron comparados con los resultantes del tratamiento con misoprostol a dosis de 50 µg / Kg. Ambos fueron capaces de aliviar significativamente el estrés oxidativo inducido por el uso de aspirina y de disminuir las puntuaciones en el índice de ulcera gástrica en un 57,76 y 79% respectivamente. (Condori, 2019)

#### 2. Efecto antidiabético:

Otro de las grandes cualidades de la albahaca es el su efecto contra la diabetes mellitus. Un estudio efectuado enre los años 2014 y 2015 analizó tanto en efecto antihiper glucémico por medio de los efectos que tuvo sobre la  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa in vitro y sus propiedades antidiabéticas por medio de un estudio in vivo en ratas diabéticas inducidas, las cuales se trataron por 28 días y se comararon los efecto con los tratados con metformina oral a dosis de 150 mg/ Kg. (Condori, 2019)

El estudio tuvo como resultado que el extracto de albahaca logró reducir los niveles de glucosa en sangre y genero un pequeño aumento de peso en los ratones tratados. Además, logró mejorar la tolerancia a la glucosa oral, causo un descenso en la alanina transferasa y la aspartato transferasa.

Se logró demostrar otros efecto pleiotrópicos como reducir el colesterol sérico y los triglicéridos en comparacion al grupo tratado con la metformina. (Condori, 2019)

### 3. Efecto antioxidante:

Esta planta es apreciada por los investigadores y por las personas alrededor del mundo gracias a sus propiedades antioxidantes, este efecto se le atribuye a que dentro de su conformación química se encuentra una alta concentración de ácido rosmarínico, según Morguti, (2020), en el estudio realizado, se llevó a cabo la comparación de tres especies de albahaca, el cual dio como resultado la presencia de 17 ácidos poli fenólicos y 18 flavonoides que se encuentran distribuidos a lo largo de todas las estructuras de la planta.

El estudio también reveló una diferencia entre la composición química de partes de la planta comparadas, siendo así que las hojas de color purpura contienen principalmente antocianinas altamente aciladas, al contrario que las flores moradas acumulan antocianina con bajo grado de decoración. Sumado a lo anterior, Morguti (2020) explica que la albahaca además de tener ácido rosmarínico, tiene, además varios miembros de la familia del ácido salvianólico, ácidos fenólicos simples y ácido salviano. (Morguti, 2020).

### 4. Efecto antibacteriano:

Según Tenore (2017) mencionado por Condori (2019) la albahaca en las variedades de verde y púrpura (*Ocimum basilicum L.*) demostraron tener un amplio espectro contra microorganismos patógenos para el ser humano, y también de microorganismos que contaminan la comida, por lo que el estudio reveló que esta planta posee la capacidad de actuar como un preservante natural de comida y también como antibiótico para ser utilizado en enfermedades infecciosas en el ser humano.

### 5. Efecto antifúngico:

La planta de albahaca también posee actividad antifúngica contra numerosas cepas, en un estudio se demostró que la fracción metanólica de la albahaca, posee actividad antifúngica contra 8 cepas fúngicas de tipo patógenas por medio del método de dilución en tubo. Como lo describe el autor *Candida albicans* y *Curvilaria lunata* fueron las cepas que menos se mostraron sensibles al la prueba, y el resto estudiado si se inhibió considerablemente. (Kafeel, 2016)

### **Mecanismo de acción del aceite esencial de albahaca**

Como se explicó anteriormente el linalool es un monoterpeno, estos tienen la característica de ser muy lipofílico, esto les brinda la capacidad de interactuar con las membranas biológicas y las proteínas, lo que concuerda con lo explicado por Alvarado (2019), el mecanismo de acción de esta molécula consiste en alterar la membrana biológica aumentando la fluidez y la permeabilidad de las membranas, lo que da como resultado que no sea posible que la célula controle la entrada y salida de iones y metabolitos esenciales, llevando así a la muerte necrótica o apoptótica de la célula.

El metil chavicol, también llamado ergosterol es un polifenol cuyo mecanismo antimicrobiano se caracteriza por oxidar enzimas que llegan a inhibir la función vital de las células tales como el crecimiento, la reproducción bacteriana, la respiración y cualquier otra función vital de los microorganismos. Además, de acuerdo con lo explicado por Alvarado (2019), estos también poseen la capacidad de interrumpir la reproducción o síntesis de proteínas o cualquier otro elemento vital.

La molécula el eugenol y el cinamato de metilo, también poseen un mecanismo contra los microorganismos, como lo explica Paredes et al. (2011) el grupo metilo terminal que estos compuestos poseen, les da la capacidad de reaccionar con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, cambiando con esto su conformación y, en consecuencia, las funciones que tengan dentro de la célula, lo que llega a dañar el correcto funcionamiento del microorganismo bacteriano.

Así por medio de la actividad y del mecanismo de acción que poseen las moléculas de mayor concentración en el aceite esencial de albahaca, se puede dar explicación a la acción antimicrobiana que esté presente, ya que, logra actuar por distintos mecanismos como lo son, el daño a las membranas, daño a las proteínas y oxidación de enzimas vitales. Este conjunto de acciones da como resultado una disminución en el crecimiento bacteriano.

## **Métodos de extracción de aceites esenciales**

Como lo explica Rivas, Oranday y Verde (2016). los métodos de extracción a los que se someten las plantas son muy comunes a nivel del hogar, que se utilizan para extraer los principios activos de diferentes partes de la planta como lo son raíz, hojas, flores, tallos y demás. Sin embargo, para realizar un estudio de las propiedades de estas plantas y sus componentes es necesario incurrir en métodos un poco más complejos.

Estos métodos de extracción explican Rivas, Oranday y Verde (2016) tienen que cumplir con las características reproducibles, estos deben además permitir cuantificar los principios activos lo más posible. Para esto se utilizan algunos métodos como lo son: Maceración, lixiviación, Soxhlet o por último arrastre por vapor de agua, la cual es la técnica de interés en esta investigación.

Los destiladores como lo explica Bagué (2012) se utilizan en la industria farmacéutica para la producción de medicamentos que tengan como principios activos los aceites esenciales de algún tipo de planta. En los procesos industriales se emplea el uso de destiladores de gran tamaño que puede soportar volúmenes muy grandes de agua, de presión de vapor, y gran cantidad del material vegetal. Algunos de los métodos más utilizados para la extracción de aceites esenciales son

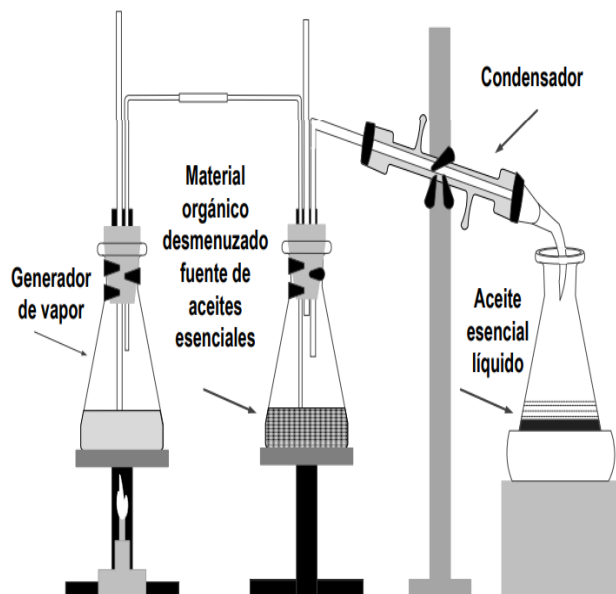
### **Arrastre con vapor**

Como lo menciona Bagué (2012), el método de arrastre con vapor es uno de los más sencillos, seguro y más antiguos que se realizan, existen datos teóricos en donde se menciona en textos antiguos como lo es la Biblia. Este método según lo explican Rivas, Oranday y Verde (2016) y Bagué (2012) tiene como principal enfoque de estudio, las plantas y los aceites esenciales que están poseen, ya que están compuestos de productos orgánicos como lo son alcoholes, cetonas, éteres, aldehído, entre otros, que se tienden a almacenar en los canales secretoras de estas plantas, por lo que un método como el de arrastre de vapor el cual puede extraer todos esos compuestos desde la planta por medio de el vapor de agua generado.

También recibe el nombre de destilación por corriente de vapor y según Gutierrez *et al.* (2009), este es el unico método por el que se puede obtener el aceite esencial de una manera más pura, auténtica y sin contaminaciones con otros tipo de sustancias que también forman parte de la composición natural de las plantas, que no son de interés para la finalidad deseada que es para el

uso terapéutico, otros medios de extracción si suelen arrastrar este tipo de impurezas. (Gutierrez *et al.* 2009)

**Figura 22 Equipo de arrastre por vapor**



Nota: tomado de (Balboa, L. & Milenka, H., 2014, p.25)

Este método es utilizado en la mayoría para lograr extraer los aceites esenciales que se encuentran en los canales secretores de las plantas, estos, en su mayoría se encuentran formados por copuestos orgánicos volátiles o también aromáticos, algunos de ellos son alcoholes, cetonas, ésteres y aldeídos. Para extraer este tipo de productos es recomendable utilizar el arrastre de vapor mediante el uso de vapor saturado a presión atmosférica, que los otros métodos de extracción. Rivas *et al.*, (2016)

Como lo explica Bagué (2012) este método se basa en una vaporización a temperaturas que son inferiores a los del punto de ebullición de los componentes volátiles que se desean extraer, estos se separan por medio de una corriente directa del vapor del agua la cual, cumple dos funciones importantes, siendo la primera calentar la mezcla hasta su punto de ebullición como se mencionó previamente, pero además al aumentar debido a que es un sistema que no permite salir el vapor, hace que aumente la tensión de vapor y disminuye la temperatura de ebullición. (Ver figura 22).



### **Extracción por dióxido de carbono**

Este método también es conocido como destilación al dióxido de carbono, para extraer el aceite esencial de la planta se utiliza dióxido de carbono, el cual se ha llevado anteriormente a una temperatura de 0°C a 10°C. Existe también la técnica de destilación de dióxido de carbono supercrítica en donde en lugar de enfriar, se lleva el dióxido de carbono a una temperatura de 30,5°C, esto se realiza debido a que el dióxido de carbono bajo estas temperaturas se convierte en un vapor muy pesado que extrae de una manera muy eficaz y rápida el aceite esencial puro sin contaminaciones. (Press, 2020)

### **Extracción por Maceración**

Este es un método muy común y que se practica con frecuencia, para llevarse a cabo se debe de preparar el material vegetal al que se desea extraer en trozos pequeños, también puede prepararse de manera molido, fresco o seco. A esto se le agrega el solvente con que los compuestos deseados sea soluble, estos pueden ser hexano, cloroformo o etanol, estos se dejan reposar por alrededor de 5 días a temperatura ambiente, para luego concentrar los disolventes en un rotavapor y obtener el extracto puro. (Rivas *et al.* 2016)

### **Lixiviación**

Este es un método que se utiliza más a nivel industrial en donde se lleva a cabo un desplazamiento de la sustancia deseada, la cual se disuelve en el solvente líquido y suele emplearse este método para la preparación de elixires. A diferencia de la maceración en la lixiviación se utiliza el material vegetal fresco entero sin cortarlo en trozos, el cual se deja reposar alrededor de tres días con un solvente o una mezcla de solventes, transcurrido el tiempo se suele evaporar el solvente (por ejemplo, acetona) con ayuda de un rotavapor. Rivas *et al.*, (2016)

### **Soxhlet**

Este es un método de extracción continuo en donde el disolvente se encuentra en constante recirculación, arrastrando así del material vegetal sólido que se encuentra dentro de un papel filtro, todo aquellos componentes deseados y solubles en el disolvente empleado, este ciclo de evaporación-condensación del disolvente puede repetirse por mucho tiempo, como explica Rivas *et al.*, (2016) puede ser por horas o días.

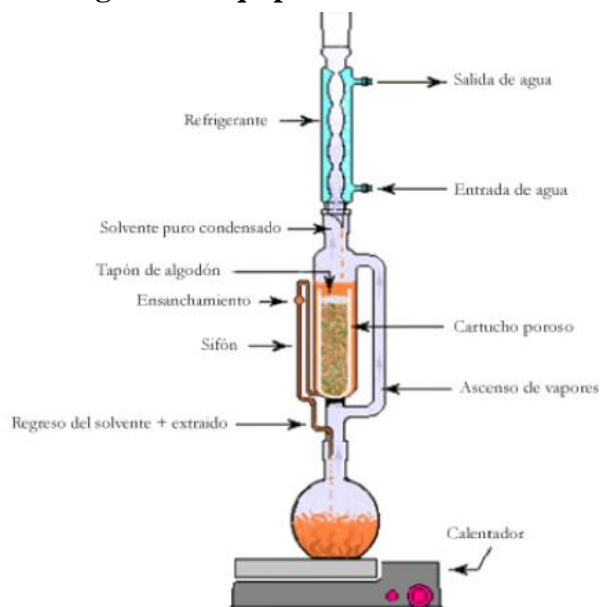
Los autores agregan que el material vegetal para este método de extracción puede ser tanto la parte aérea de la planta como lo son las flores, frutos, semillas, las hojas y el tallo, como también

se puede realizar de la planta completa, todo depende del tipo de análisis fitoquímico que desea llevar a cabo en investigador y de en qué parte de la planta se encuentra en mayor concentración la molécula de interés. Rivas *et al.*, (2016)

Para llevar a cabo la extracción por soxlet Rivas *et al.*, (2016) especifican que este método puede llevarse a cabo por medio de dos maneras, la primera es por medio de una extracción directa en donde puede emplearse metanol, se coloca el material vegetal deseado ya sea molido o seco en el soxlet y se deja en reflujo durante un tiempo de siete días para luego ser evaporado en una rotavapor, anterior a esto se debe filtrar en caso de que haya algún tipo de precipitado.

El metanol o el disolvente que se haya empleado se debe de llevar en el rotavapor a sequedad y luego se recomienda ir agregando diferentes disolventes con el fin de separar los compuestos según su polaridad y al medio al que sea más a fin. Puede utilizarse hexano durante dos horas, lo que queda que es insoluble en el hexano se pone en reflujo con cloroformo durante otras dos horas, la parte que no es soluble en el cloroformo se pone en reflujo con el acetato de etilo durante dos horas. Rivas *et al.*, (2016)

Así una vez obtenidos los extractos de metanol, de hexano, de cloroformo y el de acetato de etilo se les pueden realizar las pruebas respectivas para evaluar con ello el tipo de actividad que posee cada extracto, ya que los principios activos que se hayan disueltos en cada medio van a ser diferente debido a la diferencia de polaridad de los múltiples compuestos que existen en un aceite esencial o en una planta, por lo que si los principios activos difieren de un disolvente a otros, así también de variada será las actividades que se desean evaluar. Rivas *et al.*, (2016)

**Figura 25 Equipo Soxhlet.**

Nota: Tomado de (Rivas *et al.*, 2016, p.8)

La extracción directa por medio del equipo soxlet se puede llevar a cabo colocando la planta seca y molida en el equipo con el disolvente, ya sea éter de petróleo o también hexano durante un tiempo de siete días, controlando que la temperatura se encuentre en un rango de 20°C-30°C, (Ver figura 22). Luego de que acaba el tiempo se filtra con la finalidad de separar de impurezas o si ha llegado a formar algún tipo de precipitado y así evaporar el disolvente en un rotavapor. Rivas *et al.*, (2016)

### **Prensado o estrujado**

Este método según lo explica Gutiérrez *et al.*, (2009) extrae los aceites esenciales desde la piel de la fruta, la cual contiene los aceites en unos saquitos, por lo que la piel y la corteza de la fruta deben de ser prensados para luego destilarlos por arrastre de vapor. Este es un método sencillo pero que tiene la desventaja de que los aceites extraídos no tienen la misma duración y también poseen una calidad inferior a los obtenidos por otros métodos.

### **Métodos de identificación cuali-cuantitativos para detectar componentes de la albahaca**

Tal y como lo menciona McMurry (2012) cada vez que se desea hacer la identificación de un producto, se deben de determinar las estructuras que lo conforman. Este proceso ha sido sumamente complicado en el siglo XX donde no se tenía tanto avance y conocimiento en la tecnología. Sin

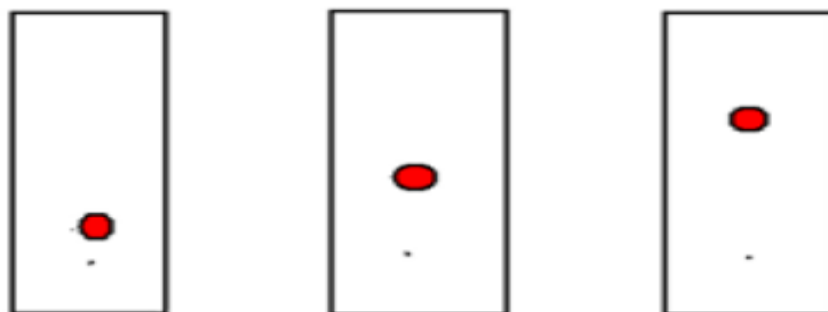
embargo, en la actualidad existen poderosos equipos especializados que solucionan día a día los problemas de esta índole.

### **Cromatografía en capa fina (CCF)**

La cromatografía de gases según Rivas *et al.*, (2016), es catalogada como una técnica sencilla y rápida que es capaz de separar los componentes de una mezcla para así poder determinar el grado de pureza. Para llevar a cabo esta técnica se debe de colocar la muestra cerca de un borde de la lámina la cual puede ser de vidrio o aluminio, siempre y cuando sea recubierta con una capa fina absorbente de 0,1mm de espesor, esta capa estaría ejerciendo la función de capa estacionaria.

Posterior, la lámina con la muestra debe de ser colocada dentro de un recipiente que contiene uno o una mezcla de varios recipientes, esto serían la fase móvil del proceso, la lámina debe de encontrarse parcialmente sumergida en los disolventes, solo el borde inferior y mantenerse en una posición vertical para que poco a poco puedan ser absorbidos los disolventes que componen la fase móvil. Los disolventes por medio de capilaridad ascienden por la lámina generando un reparto diferencial de los productos de la muestra entre el disolvente de la fase móvil y el adsorbente de la fase estacionaria. (Ver figura 26) (Rivas *et al.* 2016)

**Figura 26 Corrimiento en una cromatografía en capa fina con diferentes sistemas de elución**



Fuente: tomado de (Rivas *et al.*, 2016, p.14)

### **Cromatografía de Gases (CG)**

La cromatografía de gases es un estudio técnico desarrollado hace unas décadas atrás. Estos se utilizan para identificar múltiples compuestos. En la cromatografía de gases la muestra a analizar se va a movilizar y a inyectar en una columna cromatográfica. La elución del analito se va a producir por el flujo de una fase móvil de un gas que es inerte y no genera ningún tipo de reacción con el analito que se desea interpretar, este gas lo único que hace es transportar el analito a través

de la columna. Este método tiene como objetivo poder detectar los componentes de la muestra y proveer una señal que sea legible proporcional en magnitud a la cantidad de cada componente. McMurry (2012)

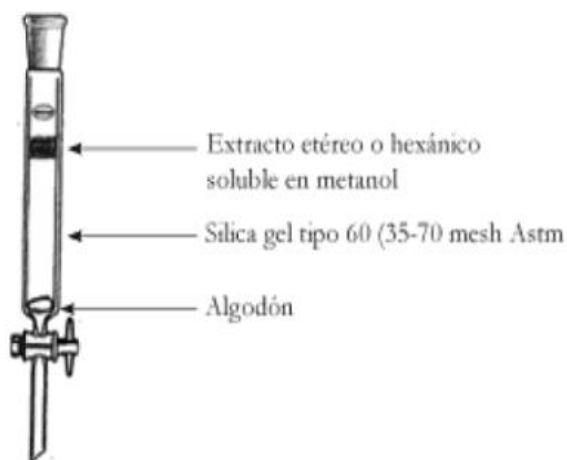
### **Cromatografía de columna**

La cromatografía de columna es un método que se utiliza sobre compuestos que se encuentran en estado sólido o líquido, con el fin de separar y purificar dicha sustancia. En este método como lo explica Rivas *et al* (2009) la fase absorbente o la fase estacionaria no se encuentra en un recipiente como en la cromatografía de capa fina, sino que este se coloca dentro de una columna de vidrio en poseer una llave de paso.

Cuando la llave es abierta pasa a la fase móvil, que puede estar compuesta por hexano o éter de petróleo, cuando esto sucede, la fase estacionaria se va a impregnar con la fase móvil que está entrando a la columna y la muestra que se encuentra en la fase estacionaria se empieza a eludir con el solvente. Los compuestos que se lograron disolver en la fase móvil irán saliendo de la columna cromatográfica y se recogen las fracciones. (Ver figura 27) (Rivas *et al.* 2009).

Las fracciones extraídas van a ir cambiando su polaridad, siendo así que las fracciones menos polares son las primeras que abandonan la columna y las sustancias más polares se quedan por mucho más tiempo en la fase estacionarios. Este tiempo depende del solvente que se utiliza, ya según este será el comportamiento de la separación de la muestra de la fase estacionaria a la fase móvil. (Rivas *et al.* 2009).

**Figura 27 Montaje de una columna cromatográfica**



Fuente: tomado de (Rivas *et al.*, 2016, p.14)

## **Espectroscopia Infrarroja**

Este método según McMurry (2012) es utilizado para poder identificar que grupos funcionales están presentes en una sustancia o un compuesto. Esto se da gracias a la energía única que posee cada molécula, ya que todas tienen cierta cantidad de energía y esta se encuentra en un movimiento constante. Por lo que cuando a una molécula se le irradia con la electromagnética esta es absorbida y debido a que cada nivel de energía movimiento y vibraciones es única, se pueden interpretar esos movimientos para conocer qué tipos de enlace o grupos funcionales están presentes en la molécula.

## **Productos fitoquímicos**

### **Medicina tradicional**

La medicina general según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2002) ha recorrido una larga historia, esta es definida como la recopilación de los conocimientos, las técnicas y procedimientos utilizados para mejorar o tratar cierto tipo de enfermedades, así también como para mejorar el tratamiento de enfermedades físicas y mentales. Estos conocimientos según se describe, puede estar basados en teorías, en creencias y en experiencias que han tenido los indígenas durante el paso del tiempo sean o no explicables.

La medicina tradicional es una parte importante de esta ciencia, pero a menudo es subestimada por todos los servicios de salud alrededor del mundo. Es por este motivo que la OMS (2013) plantea una estrategia con la finalidad de que sea más aprovechado la contribución potencial que la medicina tradicional puede traer a la salud y el bienestar de las personas, así como también la atención de la salud.

Esta estrategia planteada por dicha organización también tiene como objetivo promover una el uso seguro y eficaz de la medicina tradicional, esto por medio de una serie de reglamentos para la investigación, productos, profesionales y prácticas en los sistemas de salud, esto con el fin de generar políticas y planes de acción para que el papel y el uso de la medicina tradicional sea reforzado a través del mundo y sea tomado en cuenta en el mantenimiento de salud de las personas. (OMS, 2013).

La OMS tiene la misión de apoyar fielmente en la ayuda a la personas, salvar vida como también mejorar la salud de cada una de las personas, es por este motivo que ha dado su apoyo a la implementación y el desarrollo de la medicina tradicional, por lo que para realizar este cometido la OMS facilita la integración de la medicina tradicional en los centros de salud, elabora directrices

para su uso, alienta la investigación y respalda proyectos de investigación sobre la seguridad y eficacia, recalca el uso racional de este tipo de medicación (OMS, 2013).

Es importante considerar como lo explica la OMS (2002) en su publicación de Metodologías de investigación y evaluación de los medicamentos herbarios, que las técnicas y los procedimientos que se consideran dentro de la medicina tradicional, se va a encontrar variaciones muy grandes dependiendo de la región o el país. Si bien el uso a través de los años, y la experiencia obtenida en su empleo han demostrado funcionar, siempre es necesario las investigaciones con evidencia científica que puedan aportar pruebas de las técnicas.

A pesar que la medicina tradicional existe y ha sido aplicada desde hace muchos siglos, esta, en muchos países no ha sido reconocida de manera oficial, debido a esto se ha visto impedida investigación, la educación y la capacitación que debería de ser aplicado, haciendo así que la calidad de los datos que se poseen sobre la medicina tradicional y su eficacia no son suficientes para cumplir con criterios que son necesarios para apoyar su uso a nivel mundial. (OMS, 2002).

Cuando se evalúa las metodologías de la investigación de la medicina tradicional se divide en dos partes importantes que están muy relacionadas entre sí, las medicinas herbarias y segundo, las terapias basadas en los procedimientos tradicionales. Estas se encuentran relacionadas ya que, el éxito de un buen tratamiento es el conjunto de estos dos tipos de tratamiento, por lo que para evaluar la eficacia de la medicina tradicional se debe de hacer de forma integrada. (OMS, 2002)

### **Fitofármacos**

El concepto de la fitomedicina corresponde a la aplicación de principios activos que se obtienen de material vegetal en la terapéutica de enfermedades, esto basado en conocimientos científicos modernos como lo son la farmacodinamia, farmacocinética, estudios preclínicos, clínicos y la divulgación del conocimiento sobre estos en medio que sea validados por comunidades científicas alrededor del mundo. (Morales & Morales, 2015).

Según agrega Morales & Morales (2015) la fitoterapia va tomado de la mano de la fitofarmacología tanto básica como clínica y de los estudios farmacológicos que se llegan a desarrollar con las plantas o los componentes de estas. Los profesionales de salud normalmente no reciben mucha información acerca de fitofármacos para poder ser utilizados por lo que tienen a descalificar estos medicamentos a base de plantas.

Los fitofármacos según Morales & Morales (2015) no deben de ser confundidos con planta medicinal, ya que estos son medicamentos los cuales tienen como base una planta vegetal, para aclarar esta confusión la OMS ha descrito su definición como:

Son productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante (p.3)

A estos medicamentos, además deben de sumársele el conocimiento de la medicina moderna como lo que es el conocimiento farmacológico tanto básico, como el nivel clínico. Es de vital importancia conocer en totalidad la composición de un fitofármaco ya que, como lo explica Quesada & Murillo (2019) aunque están generalmente compuestos de productos naturales estos principios activos pueden causar grandes efectos en el organismo.

Estos productos suelen ser sometidos a diferentes pruebas de control de calidad como por ejemplo cromatografía líquida y espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear, Quesada & Murillo (2019) agregan que en Costa Rica existe una problemática grande ya que gran cantidad de productos que se comercializan no contienen los principios activos que fueron reportados y que contienen en la etiqueta, las regulaciones que existen en Costa Rica sobre estos productos no son suficientemente rigurosas.

### **Producción de plantas medicinales en el mundo**

La producción y el cultivo de plantas medicinales alrededor del mundo, es un tema poco practicado por agricultores tradicionales, sino que se da más que todo por industrias que comercializan este tipo de productos. Según lo indica Borges *et al.*, (2020) la albahaca es una planta que puede sembrarse generalmente en suelos medianamente ricos, que tienen buen drenaje. Estas semillas pueden ser cultivadas durante el transcurso de todo el año, y se recomienda llevar a cabo la cosecha cuando la floración se encuentre al 50% de completarse.

Las plantas medicinales que se utilizan para estos procesos de elaboración de medicamento pueden obtener desde dos tipos de fuentes, dentro de los que se encuentran la recolección de plantas silvestres, las cuales se obtienen de su hábitat natural y en las que las condiciones se encuentran

menos regulada, y el otro tipo de fuente es la recolección de plantas cultivadas, en donde se conoce con más certeza como es el medio en que han crecido y se han desarrollado estas plantas. (Borges *et al.* 2020).

Cuando estas plantas sean cultivadas para uso medicinas se recomienda que sea de la manera más natural posible con respecto a abonos y fertilizantes utilizados. Por ejemplo se suelen utilizar abonos orgánicos como lo son la pulpa de café, el estiércol de animales, abonos verdes, así como también otro tipo de subproductos animales que puedan fortalecer los ciclos naturales y los nutrientes necesarios en el suelo. (Borges *et al.* 2020).

El pH recomendado para los suelos de cultivo es de neutro a ligeramente ácido, variando en un rango de 6,5-7,0. Además deben de tomarse en cuenta las condiciones ambientales como las temperaturas, las lluvias y la luz a las que son expuestas, esto determinará si las plantas el crecimiento de las plantas medicinales de una manera adecuada y libre de algún tipo de enfermedad. (Borges *et al.* 2020).

### **Fármacos naturales en la medicina moderna**

El desarrollo de fármacos ha sido un largo proceso para llegar a ser como se conoce en la actualidad. Jamshidi-Kia *et al.* (2018) explican que los métodos para el descubrimiento de las medicinas y en los fármacos basados en drogas naturales. Para esto se ha tenido que implementar nuevos métodos que faciliten el proceso y aumente la calidad de los productos; ejemplo de tales métodos incluye la automatización completa y robótica, ya que este método permite que cientos de moléculas se pueden cribar en varias pruebas de una manera muy rápida y eficiente, además de ofrecer la posibilidad de utilizar pequeñas cantidades de compuestos.

Para llevar a cabo un proceso óptimo Jamshidi-Kia *et al.* (2018) recomiendan que se deben de ordenar e integrar todos los conocimientos de los productos naturales en programas que sean modernos que permitan acceder a un tipo de biblioteca de compuestos naturales. Tal y como se hacía en el pasado que intentaba de una manera muy compleja y laboriosa recopilar dicha información, por fortuna la nueva y avanzada tecnología ha dado un paso muy grande en cuando el aislamiento y la identificación de productos naturales.

En tiempos antiguos no se tenían tantas herramienta como ahora se tiene, hoy se puede contar con química más desarrollada, bioensayo guiados, desarrollo de instrumentos altamente precisos

como los es la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) cromatografía líquida y espectrometría de masas (CL/SM) y resonancia magnética (NMR), siendo estos métodos necesarios para mejorar la calidad y la cantidad de todos los compuestos bioactivos de las plantas para la producción de medicamentos a base de hierbas. (Jamshidi-Kia *et al.* 2018)

## **Pruebas de Sensibilidad antimicrobiana**

### **Método de macrodilución**

Según lo descrito por las autoras Carmilema & Delgado (2010) este método es de los más utilizados para definir la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un agente antibacteriano. Según se describe esta es una técnica en la que se procede a identificar la actividad inhibitoria de una sustancia o medicamento, esto sobre una solución de bacterias a diferentes concentraciones de agente antibacteriano, mediante diferentes diluciones las cuales presentan cada vez una concentración menor. Para esta técnica se utilizan tubos de dilución en los cuales se contiene un mínimo de 1mL.

En el capítulo general número 51 sobre las pruebas de eficacia microbiana describe las pruebas y el procedimiento necesarios para demostrar la eficacia antimicrobiana de las sustancias, como consideración general se explica la capacidad del procedimiento para detectar microorganismos de desafíos en presencias de un producto a examinar, además se debe de tener en cuenta que en estas pruebas los medios usados deben ser capaces de permitir el crecimiento microbiano. Analizar cada partida de medio listo para usar y cada partida de medio preparado. (USP, 2019). El procedimiento del método descrito en la Farmacopea corresponde a los siguiente:

La concentración inicial de microorganismos viables en cada preparación de prueba se calcula a partir de la concentración de microorganismos en cada inóculo normalizado determinada mediante el método de recuento en placa. Incubar los envases o recipientes inoculados a 22,5. Tomar muestras de cada uno de ellos en los intervalos apropiados. Registrar todos los cambios de apariencia observados en estos intervalos. (p.111)

Determinar mediante el procedimiento de recuento en placa el número de ufc presentes en cada preparación de prueba en los intervalos correspondientes El recuento en placa se realizará usando un mínimo de placas por duplicado, con el número de ufc promediado antes de la determinación de ufc/mL deducido. Si se usa filtración por membrana, usar filtros de membrana por duplicado para cada estimación. (p.111)

Usando las concentraciones calculadas de ufc/mL presentes al inicio de la prueba, calcular el cambio en valores log<sub>10</sub> de la concentración de ufc/mL para cada microorganismo en los intervalos de prueba aplicables, y expresar los cambios en la concentración en términos de reducciones logarítmicas. La reducción logarítmica se define como la diferencia entre el valor de la concentración inicial de ufc/mL en la suspensión, en unidades log<sub>10</sub>t y el valor de ufc/mL, en unidades log<sub>10</sub>, de los sobrevivientes al tiempo correspondiente. (p.111)

Los criterios con los que se debe cumplir en productos de categoría dos son definidos por la farmacopea como lo productos empleados de manera tópica preparados con bases o vehículos acuosos, productos nasales no estériles y emulsiones, incluyendo aquéllos que se aplican a membranas mucosas como lo es un producto farmacéutico tópico para bacterias corresponde: A los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 2,0 desde el recuento inicial.

## **Estudio microbiológico**

### **Microbiota Normal de la piel**

La piel en su estado fisiológico, está rodeado por millones de bacterias que son capaces sobrevivir a la condiciones secas y salinas de la piel. Según lo describe Cowan (2018) no se sabe con exactitud cuántas especies se encuentran hospedadas normalmente en la piel, sin embargo, en la base de datos del Proyecto de Microbioma Humano (HMP)., se ha encontrado evidencia de que hay dos géneros dominantes, los cuales son: *Pseudomonas* y *Janthinobacterium*, siendo ambas gramnegativas. Se encontró además que alrededor de un 5% de esta población bacteriana correspondía a *Staphylococcus epidermidis* o *Propionibacterium acnes*.

Como lo confirma Cowan (2018) el ser humano constantemente está en un estado de equilibrio con todos los macroorganismos. La salud de un individuo depende estrechamente del hecho que este balance se mantenga en paz. Sin embargo, este balance entre macroorganismos y el ser humano se puede ver descontrolado, puede favorecer al microorganismo lo que da como resultado infecciones y enfermedades.

El cuerpo humano es una fuente constante de nutrientes e hidratación para miles de bacterias y microorganismos, además provee un pH relativamente estable, una temperatura óptima y una amplia superficie en la cual establecerse, abarcando así, dentro el microbiota normal un gran número de bacterias, hongos, protozoos, virus y artrópodos. Sin embargo, se sabe que son más las

especies de microorganismos desconocidos que viven en el cuerpo humano que los conocidos. (Cowan, 2018)

### **Baterias patógenas**

Si bien existen muchísimos microorganismos en el medio que no afectan al ser humano, existen otro porcentaje que si afecta y producen enfermedades. A inicios del siglo pasado como lo explica Madigan *et al* (2015) la mayoría de las muertes que ocurrían en esa época se debían más que todo a enfermedades de tipo infecciosas causada por virus o por bacterias patógenas. Al pasar de los años se ha incrementado el conocimiento y la aplicación de técnicas para mejorar la condición de las personas y la salud pública de la población.

Como bien lo explica Cowan (2018) el cuerpo humano tiene su superficie corporal cubierta por microbios que pueden implantarse en colonias como microiota normal, algunos que viven en el huésped un corto periodo de tiempo como la flora transitoria, y otro que pueden llegar a invadir los tejidos generando una enfermedad o una infección, término el cual es definido por el autor como cuando el microorganismo patógeno logra penetrar el sistema inmune, entra a los tejidos y se multiplica.

Cuando los efectos negativos de una infección logra dañar tejidos y órganos se conoce este estado patológico como enfermedad. La relación que existe entre huésped-parásito se desarrolla con el tiempo y esto ocurre en diferentes etapas, las cuales empiezan desde el contacto con el patógeno con huésped, su desarrollo, llegando así hasta hasta el estado de la enfermedad de huésped, en los que verían muchos aspectos relacionados con el huésped, y con el microorganismo patógeno.. (Cowan, 2018)

Según lo explican Koneman, Allen, Dowell y Sommers. (2006), el progreso en la investigación y en los conocimientos microbiológicos han permitido entender como transcurren estas enfermedades infecciosas, esto dio como resultados la triada de las enfermedades infecciosas para poder considerar la interacción que existe entre las partes que intervienen en una infección. Primeramente se cuenta con el huésped infectado, , según el autor, este la mayoría de los casos será un humano, aunque también el huésped infectado puede ser también el agente infeccioso al mismo tiempo.

La segunda parte sería el agente infeccioso, en esta designación pueden entrar múltiples organismos, estos conviven e interactúan íntimamente con otros. Y por último, se cuenta con el ambiente, este ambiente debe ser óptimo y logrará mantener con vida a la mayoría de los organismos clasificados como agentes infecciosos para lograr que se de la transmisión de un huésped a otro. (Koneman, 2006).

Para entender como se da una infección se debe de tener en cuenta como es la interacción que existe entre el huésped y el agente infeccioso, ya que según del beneficio que alguno de los dos posea de su relación va a ser clasificado el proceso. Según lo explica Koneman (2006) el tipo de interacción en donde el huésped convive con el agente infeccioso y ninguno de los dos obtiene un beneficio o se perjudican la interacción se le denomina comensalismo y al agente se le conoce por comensal.

En cambio, si de la relación entre ambos, el agente infeccioso obtiene un beneficio del huésped en el que se encuentra, pero no le ocasiona ningún daño, entonces el agente infeccioso se le conoce como saprofítico. Si fuese el caso en el que los dos, tanto el huésped como el agente infeccioso obtiene un beneficio de la interacción entonces se le conoce al proceso como simbiosis. Koneman (2006).

Por el contrario, también existe el tipo de relación en donde no hay beneficio y uno de los dos sale perjudicado de la relación entre ambos. Si el huésped es perjudicado o dañado por el agente infeccioso el proceso se conoce como parasitismo, y al agente infeccioso se le llama parásito, tomando en cuenta que todos los diferentes tipos de agentes infecciosos pueden ser conocidos como parásitos. (Koneman, 2006)

Cuando el parásito o el microorganismo es capaz de generar una enfermedad infecciosa este recibe el nombre de “patógeno”, este puede que viva de una manera inofensiva en el huésped ya sea en la superficie externa o interna de este sin causar ningún daño, pero al presentarse la oportunidad puede comportarse como un patógeno oportunista antes un descenso en la respuesta inmune del organismo, una herida o un desbalance en los mecanismos de defensa. (Koneman, 2006)

Según la explicación dada por Basulado (2006) en el área clínica debe existir un enfoque en determinar el agente infeccioso y también en los pasos terapéuticos a seguir, y adaptarse a la patología que se enfrenta. Por esto es sumamente importante conocer el agente que esta causando

la infección, sus características así como también la sensibilidad que tenga este patógeno a las drogas.

Para empezar a conocer como se da el progreso de una infección se debe de tener conocimiento acerca del microbio que se está alojando en el huésped, el tipo de infección, cómo se da el desarrollo de la infección y conocer la severidad que este patógeno y su infección pueden causar en el huésped. Para este fin se separan a los microorganismos patógenos en dos grandes grupos: verdaderos patógenos y patógenos oportunistas. (Cowan, 2018).

Dentro de los verdaderos patógenos se encuentran los microorganismos que son capaces de generar una infección a las personas que tengan un sistema inmune saludable y normal. Las infecciones causadas por este tipo son generalmente asociadas a enfermedades y síntomas como la malaria y la rabia, algunos ejemplos de patógenos verdaderos son el virus de la influenza, el bacilo de la plaga y el protozoo responsable de la enfermedad de la malaria. (Cowan, 2018).

En cambio, lo explica Cowan (2018) los patógenos oportunistas son aquellos que solo logran llevar a cabo el desarrollo de la enfermedad cuando el sistema inmune del huésped, se encuentra debilitado o comprometido por alguna otra enfermedad o también cuando estos se encuentran establecidos en una parte del cuerpo que no es el hábitat natural para estos microorganismos. Algunos ejemplos de estos son las *Pseudomonas* y la especie de *Candida albicans*.

La severidad de la infección que el parásito puede causar, depende estrechamente de la virulencia que posea este microorganismo, es importante recalcar que virulencia no es lo mismo que la patogenicidad aunque son frecuentemente intercambiadas. La virulencia de un microorganismo está determinada por el grado de patogenicidad que este posea, y esta virulencia se determina a la vez por la capacidad de establecerse en el huésped y de causar daño. Estos causan daño por medio de la liberación de toxinas o también inducen al huésped a generar respuestas que pueden generar daños. (Cowan, 2018).

Una vez que se conoce el microorganismo causante de la enfermedad infecciosa, se debe estudiar en términos de la inoculación, ya que es un factor crucial conocer la cantidad de microbios. La cantidad mínima con la que se logra dar la infección es conocida como Dosis Infecciosa, si el número de microorganismos es inferior a la Dosis Infecciosa, normalmente no se logrará

desarrollar la infección, pero si la cantidad excede este rango el desarrollo de la infección puede darse sumamente rápido. (Cowan, 2018).

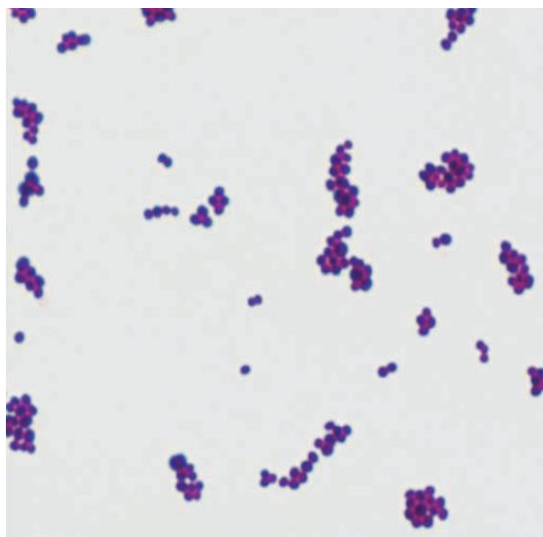
Una vez que el patógeno ingresa al organismo este debe unirse al huésped y esto puede realizarse por el mecanismo llamado adhesión. Una vez unido, este microorganismo debe sobrevivir a los ataques de la defensa del huésped, ya que todos aquellos microbios que no sean calificados como microbiota normal suelen encontrar resistencia de las células llamadas fagocitos, estas suelen destruir a los patógenos y además enzimas y otros químicos. (Cowan, 2018).

Los factores de virulencia del patógeno determinan el desarrollo de la enfermedad y contribuyen a el daño de los tejidos. Los microorganismos pueden generar daño en el huésped de manera indirecta por medio de la liberación de exoenzimas, toxinas o causando en el huésped una respuesta inmune excesiva e inapropiada. (Cowan, 2018).

### ***Género Staphylococcus***

Dentro del género *Staphylococcus* se incluyen una gran cantidad de bacterias. Estas bacterias gram positivas según describen Rojas, Chaves y García (2006) son sumamente importantes a nivel médico ya que, tienen la capacidad de causar numerosas enfermedades infecciosas tanto en animales como también en los seres humanos. Uno de los principales prototipos del género es el *S. aureus*, (Ver figura 26), este es uno de los patógenos más importantes, responsables de infecciones en los seres humanos tanto a nivel intrahospitalaria como extrahospitalaria.

**Figura 28 Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus***



Nota: tomado de Brooks *et al.* (2013, p.345)

Algunas pueden formar parte de lo que es el microbiota normal que se encuentra en la piel y en las mucosas de los humanos. Sin embargo, otra pueden causar enfermedades como lo son formación de abscesos, infección piogénica inclusive hasta una septicemia fatal. Este microorganismo causa estas patologías debido al efecto hemolítico que tiene sobre la sangre, además de la coagulación que ejerce en el plasma, y también esta, produce una numerosa cantidad de enzimas y toxinas. Este género de bacteria es capaz de desarrollar rápidamente resistencia a los agentes antimicrobianos que se utilizan para su eliminación, lo que genera que se presenten frecuentes problemas en la terapéutica y el tratamiento (Brooks, Jawetz, Melnick, & Adelberg, 2013).

Las especies del género *Staphylococcus* o por lo menos la gran mayoría, son bacterias no fastidiosas, es decir, que no requieren medios específicos para crecer, sino que están sueltas en crecer de una manera óptima en cultivos sencillos como lo son agar sangre, agar nutritivo, agar tripticosa soya, entre otros. La apariencia de estas bacterias en cultivo según lo describe Rojas *et al* (2006) son opacas y estas poseen bordes bien definidos, además, se encuentran en una forma circular, convexa y puede medir entre 1 cm y 4 cm de diámetro (Ver figura 29), este tipo de bacterias realizan una fermentación de los carbohidratos y debido a esto produce unos pigmentos que puede variar en algunas tonalidades de amarillo.

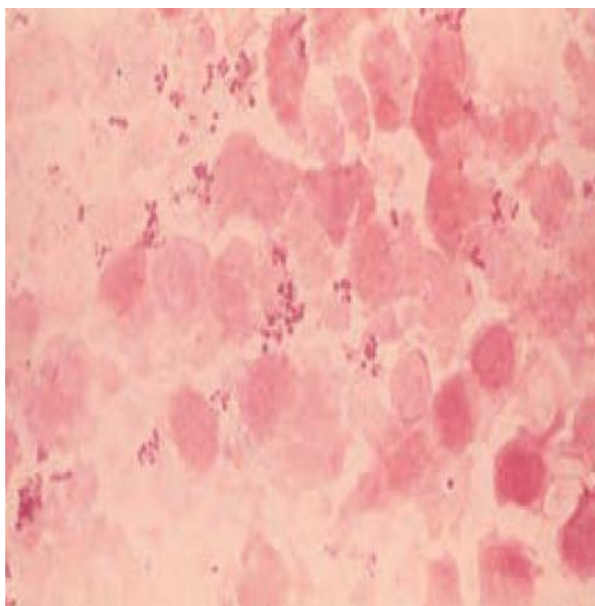
**Figura 29 Colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar**



Fuente: Brooks *et al* (2013)

Esta bacteria *Staphylococcus aureus* es del tipo gran positivo, lo que significa que posee una pared celular de peptidoglucano el cual se encuentra entreverado con gran cantidad de ácido teicoico. Como lo explica Ahmad *et al.* (2011) este peptidoglucano que forma parte de la pared celular de la bacteria, está recubierto normalmente por polisacáridos y proteínas de superficie, una proteína importante es la proteína A, a la cual se le puede atribuir la probable capacidad de contribución a la virulencia de la *S. aureus* (Ver figura 30) al actuar como un factor anti fagocítico.

### Figura 30 *Staphylococcus aureus* en Tinción de Gram



Fuente: explica Ahmad *et al* (2011)

#### *Staphylococcus aureus*

La piel suele cubrir y proteger eficientemente el cuerpo de diversos patógenos, en la microflora natural de la piel suele encontrarse múltiples bacterias sin generar algún tipo de daño, sin embargo, como lo explica Black (2012), cuando esta barrera natural, está dañada ya sea por heridas o por un fallo en el sistema inmune natural del cuerpo, pueden penetrar microbios y algún tipo de infección.

Según lo explica Ahmad *et al* (2011) cuando este patógeno se aloja en los seres humanos, lo hace principalmente en las narinas anteriores, el autor explica que esta es la ubicación en el 10% y el 30% de las personas que portan este microorganismo, sin embargo, este porcentaje puede verse altamente incrementado en pacientes y profesionales que se encuentran en los hospitales. En las

narinas no presenta ningún tipo de infección, esta ocurre hasta que estas bacterias son eliminadas hacia la piel expuesta con algún tipo de lesión, además de que puede sobrevivir en la ropa del portador y exponer a las personas con las que se tiene contacto.

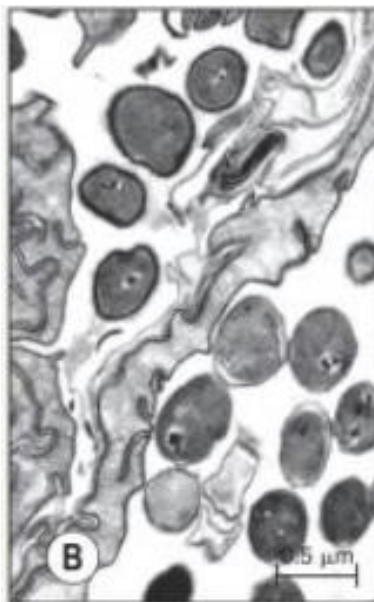
Esta propagación desde las narinas hasta la piel puede verse incrementada al tocarse la cara con las manos sucias y más si la persona se ha hurgado la nariz, esto es evitado mediante un lavado de manos adecuado. Es por esto que se dice que la mayoría de las infecciones por la *S. aureus*, es debido a autoinfecciones por la mala higiene de la población. Además, esta bacteria tiene la capacidad de sobrevivir periodos de secado, por lo que podría generar infecciones cutáneas recurrentes al mantenerse la ropa contaminada de una infección anterior. (Ahmad *et al*, 2011)

### *Staphylococcus epidermis*

La bacteria *Staphylococcus epidermis* utiliza distintos mecanismos de adhesión dependiendo de la estructura a la que ésta desee unirse, cuando su huésped es un organismo vivo, esta involucra ciertas reacciones específicas con varios componentes de plasma, suero y tejidos del huésped, dentro de estas se encuentran el tejido conectivo como lo son el colágeno y la laminina y las proteínas que se derivan del suero, como lo son la fibronectina y vitronectina. (Knoneman *et al*, 2006)

Si bien, la resistencia bacteriana no es factor de virulencia si se debe tener en cuenta debido a la creciente resistencia a los antibióticos de las cepas *Staphylococcus epidermis* ha hecho que las infecciones sean difíciles de controlar, cada vez son más los antibióticos que se unen a la lista de los que pierden efectividad contra estos catalasa negativos, dentro de estos están las penicilinas resistentes y oxacilina y meticilina, incluso el elevado uso de la vancomicina ha llevado que cada vez más se desarrollen más estafilococos con la sensibilidad disminuida a este. (Knoneman *et al*, 2006)

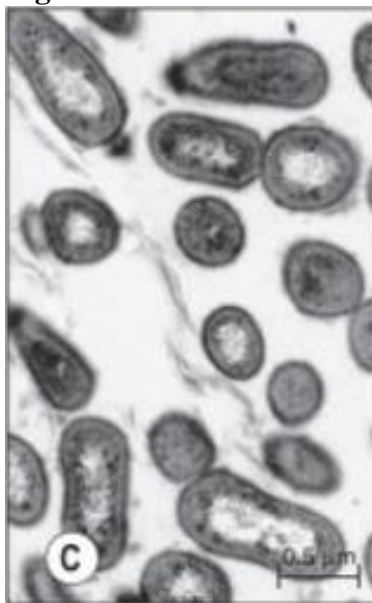
**Figura 31 Staphylococcus epidermis en la unidad pilosa.**



Nota: tomado de (Bologna, Schaffer y Cerroni, 2017, p.586)

### ***Género Cutibacterium***

*Propionibacterium acnes* como lo explican Perry & Lambert (2011) es una bacteria de tipo Gram-positiva que vive normalmente en la flora bacteriana normal de la piel, así como también de la cavidad bucal, el intestino grueso, la conjuntiva y el conducto auditivo externo. Aunque esta bacteria es reconocida principalmente por su papel en la patología del acné, este también puede actuar como un patógeno oportunista que puede ser la causa de una variedad de infecciones posoperatorios relacionadas con el dispositivo. (Ver figura 32)

**Figura 32 Cutibacterium**

Nota: tomado de (Bologna, Schaffer y Cerroni, 2017, p.586)

La bacteria *Propionibacterium acnes* o también llamada actualmente *Cutibacterium acnes*, es la principal bacteria relacionada con el acné, aunque esta es una patología catalogada como multifactorial, es necesario las condiciones adecuadas para que esta bacteria benigna se desarrolle y resulte en acné. Esta bacteria es anaeróbica, aunque tolerar el oxígeno, pero crece en tasas muy reducidas y grampositiva, y esta se encuentra dispuesta en cadenas cortas o en grupos. (Cowan, 2012)

Esta bacteria es catalogada como una bacteria oportunista que causa una amplia variedad de infecciones y se asocia a afecciones inflamatorias. Esta es reconocida principalmente por la participación con la que cursa en el acné vulgar, esta asociación que existe entre la bacteria y esta enfermedad se respalda con la correlación que existe entre *Propionibacterium acnes* resistente a antibióticos y el fracaso que existe en el tratamiento del acné y lo difícil tarea que ha vuelto su resolución. (Perry & Lambert, 2011)

La *Propionibacterium acnes* al expandirse libera gran variedad de enzimas que ayudan en su virulencia, de las cuales, la que parece tener más importancia en su mecanismo es la enzima lipasa, sin embargo, también están relacionadas las proteasas, neuraminidasas y hialuronidasas, además de realizar una secreción de pro de bajo peso molecular que actúan como fuertes atacantes para las células blancas del organismo, lo que contribuye a la inflamación. (Cowan, 2012)

Como se ha explicado anteriormente el acné es una lesión asociada a los folículos pilosos, está puede ir desde una lesión única a un acné más generalizado, la *Cutibacterium acnes*, se encuentra normalmente en el folículo, al este encontrarse tapado por mecanismos anteriormente descritos, esta bacteria empieza a crecer y a digerir los excedentes de grasa, la combinación de los productos digestivos y los antígenos bacterianos simulan una intensa inflamación local, que, eventualmente estalla el folículo haciendo que la lesión se exponga en la superficie. (Cowan, 2012)

**Tabla 4 Principales bacterias causantes del acné y algunas de sus clasificaciones**

<b>Bacteria</b>	<b>Flora normal</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Infecciones profundas</b>	<b>Metabolismo respiratorio</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Narinas anteriores, perineo	Grampositiva	Neumonía, osteomielitis, abscesos,	Aerobia
<i>Staphylococcus epidermis</i>	Narinas anteriores, piel	Grampositiva	Colonización de dispositivos	Anaerobia facultativo
<i>Propionobacterium acnes</i>	Piel, boca intestino	Grampositiva	Endocarditis e infecciones post quirúrgicas	Anaerobio

Nota: tomado de (Cowan, 2012)

## **Resistencia Bacteriana**

La resistencia bacteriana según Vesga, Vélez, Leiderman y Restrepo (2015) es lo que se conoce al fenómeno que ocurre cuando un antibiótico deja de inhibir el crecimiento de las bacterias o matar a una población bacteriana, este fenómeno según explican los autores está íntimamente ligado al proceso evolutivo y adaptativo de todas las bacterias. De igual manera se habla de la multiresistencia que es cuando las bacterias son resistentes a tres o más familias de antibióticos.

Las bacterias, como cualquier otro ser vivo se encuentran en una constante lucha con el medio por su supervivencia, y esta se ve evidentemente determinada por la capacidad de regular su reproducción y por la incorporación de estrategias que le permita adaptarse y sobrevivir a un medio no compatible con su vida. Un ejemplo de estas adaptaciones son los métodos implementados para realizar una transmisión de material genético con la información necesaria para codificar los mecanismos de resistencia entre bacterias de la misma especie. (Vesga *et al.* 2015).

Así como la transmisión de material genético también existen otros mecanismos de transferencia y recombinación de ADN como la transformación y la conjugación. En estos métodos se utilizan elementos móviles que les benefician en el proceso, algunos de estos elementos son: los plásmidos, los transposones, los casetes y las secuencias de inserción. Los autores Vesga *et al.* (2015) definen los anteriormente mencionados como:

### 1. Plásmidos:

Los plásmidos se han identificado en todas las bacterias y estos les confiere la resistencia a estas, ellos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Estos están descritos como segmentos de ADN con la capacidad de autorreplicarse y que son independientes del cromosoma bacteriano y se encargan de transmitir entre bacterias la resistencia a antibióticos y puede darse simultáneamente esta información sobre resistencia sobre varios medicamentos a la vez. (Vesga *et al.* 2015).

### 2. Transposones:

Los transposones son también conocidos como los genes saltarines, estos son segmentos de ADN que tienen secuencias terminales cortas en sus dos extremos, a estos también se les conoce por el nombre de secuencias de inserción y su función es permitir que se integren a secuencia no

homologas de ADN y que se permita la movilización de un plásmido a otro y del cromosoma a los plásmidos y viceversa. (Vesga *et al.* 2015).

### 3. Integrones:

Los integrones es el nombre que se la da a un transposón específico, estos se encuentran presentes en bacterias Gramnegativas como en Gramnegativas. Casi la totalidad de los integrones poseen un gen llamado *Sul I* que confiere resistencia a las sulfonamidas. Este gen se sospecha que pudo haberse seleccionado durante el uso inicial de los medicamentos en los años treinta, antes de que se expusieran a mayor cantidad de medicamentos y se incorporaran otros genes de resistencia. (Vesga *et al.* 2015).

### 4. Transducción:

La transducción es la transferencia de genes de una cepa donante a una cepa receptora mediante un virus bacteriófago. Cuando este entra en la fase de desintegrarse su material genético se procede a encapsular en la cápside viral. Sin embargo, no solo incluye material genético, sino que también lo hacen fragmentos de cromosoma hospedero que son absorbidos por otras cepas que posteriormente se recombinan con los cromosomas del nuevo hospedero. (Vesga *et al.* 2015).

### 5. Transformación:

La transformación consiste en capturar transposones o material genético en el cual se incluya información y genes determinantes sobre la resistencia de una bacteria sensible, y luego de la lisis de una bacteria resistente. (Vesga *et al.* 2015).

### 6. Conjugación:

Conjugación es el proceso por el cual las bacterias hacen este intercambio y comparten la información genética contenida en los plásmidos generalmente, en este intercambio se da interacción entre una célula donante y otra célula receptora y estas establecen el contacto una con la otra por medio de una estructura llamada pili, cuya función es actuar como un puente entre las bacterias para así poder llevar a cabo la trasmisión del material genético. (Vesga *et al.* 2015).

### **Mecanismos de resistencia bacteriana**

Cualquiera que sea el evento que ocasione que un microbio se vuelva resistente a un medicamento, causa su efecto neto en una de las siguientes acciones, las cuales son realmente las que causan la resistencia bacteriana. Según lo describe Cowan (2012), estos mecanismos son:

1. Síntesis de nuevas enzimas que inactivan a los medicamentos, lo cual ocurre generalmente por nuevos genes adquiridos.
2. Disminución de la permeabilidad o absorción del fármaco por parte de la bacteria, se da más que por mutación.
3. La bacteria elimina de inmediato el fármaco que logró penetrar, ocurre generalmente por adquisición de nuevos genes.
4. Los sitios de unión en la bacteria para el fármaco disminuyen, ya sea en número o en afinidad, lo que ocurre por mutación o también por adquisición de nuevos genes.
5. Las vías metabólicas dañadas de cierran o se utilizan vías alternas, ocurre debido a la mutación en enzimas originales.

Según Cowan (2012) algunas bacterias pueden volverse resistentes indirectamente, eso puede suceder porque caen en latencia o en el caso con la penicilina, se convierten en una célula con una pared celular de forma deficiente que la penicilina no logra afectar.

### **Calidad basada en el diseño**

La calidad basada en el diseño se define por Servicio Murciano de Salud (2017) como: “Sistematización en el proceso de preparación de un medicamento que se basa en un profundo conocimiento del producto de partida, de las necesidades del paciente y del proceso de preparación”. Este proceso de preparación debe establecer los objetivos a seguir con respecto al control que debe existir en los procesos que garanticen la calidad, eficacia y seguridad del paciente.

En el campo de la industria farmacéutica se realizaba anteriormente la calidad por ensayo (QbT) lo cual fue evolucionando con el tiempo a los que se conoce hoy en día como calidad por diseño (QbD), este puede ser descrito como el desarrollo farmacéutico que se realiza a partir de los objetivos que se han definido, los cuales se hacen énfasis en el conocimiento del producto y en posible control de los procesos. (García, Vallejos y Mora, 2015)

Se debe de tener en cuenta la necesidad del conocimiento en el desarrollo de productos tanto, el de los componentes, así como también de la posible interacción de estos. Así como es presentado por la ICH en su guía de calidad Q9, en donde la gestión del riesgo a la hora de producir depende de una cultura de previsión y análisis que tiene como principal base los conocimientos adquiridos, que permitan identificar los riesgos, su análisis y junto con esto el diseño de estrategias para evitarlos o mitigarlos. (García, Vallejos y Mora, 2015)

Según lo describe Castillo (2017), en un aspecto general la calidad basada en diseño, se puede basar en los siguientes pasos

- Definir el rendimiento deseado del producto para que cumpla con la necesidad médica, estableciendo así el perfil de producto objetivo.
- Posteriormente, definir los atributos necesarios para lograr la eficacia y seguridad deseada, es decir el perfil de calidad del producto objetivo.
- Realizar una búsqueda bibliográfica para establecer el perfil del principio activo, el perfil de cada excipiente involucrado y aspectos de los procesos que se podrían ver implicados.
- A partir de todos los apartados anteriores, se procede a generar un espacio del conocimiento que relacione la mayor cantidad de datos que se tienen a disposición
- Seleccionar preliminarmente un método de manufactura, definiendo sus operaciones unitarias. Con el fin de establecer un punto de partida que guíe el desarrollo de procesos de recolección y análisis de datos
- Utilizar toda la información obtenida a través de los análisis de riesgo y el diseño de experimento para definir el espacio del diseño.
- Evaluar la robustez del espacio del diseño según los parámetros optimizados a través del diseño de experimento, llevando así a un producto final con el perfil de calidad del producto objetivo deseado en cumplimiento de los atributos críticos de calidad
- Establecer una estrategia que permita identificar y controlar las fuentes de variabilidad de la materia prima, proceso de manufactura y del producto terminado, utilizando tecnologías de análisis del proceso en caso de contar con alguna de estas herramientas y de considerarse necesario.
- Validar el proceso.

### **Formulaciones fitoquímicas con base en quality by desing**

El proceso de desarrollo de nuevos medicamentos según lo explica Bagué (2012) debe de seguir una serie de pasos con el fin de que este sea exitoso, los fármacos que se elaboran a partir de plantas requieren de estudios etnobotánicos los cuales permiten obtener los conocimientos de partida para empezar el proceso, además de estudios farmacognósticos que permitan conocer las características de la droga que se va a utilizar.

Conforme a lo descrito por Bagué (2012) en la “Ruta crítica para la evaluación farmacológica y toxicológica de las plantas medicinales” y por la OMS (2002) en la “Metodologías de investigación y evaluación de los medicamentos herbarios” se describen los pasos a seguir a la hora de producir un medicamento herbario.

#### ***Selección de las plantas:***

Según Bagué (2012) en este punto se realiza toda la información bibliográfica disponible de la planta, esto puede incluir resultados de investigaciones previas, la disponibilidad que se tenga de la planta en estudio, la factibilidad de su cultivo y el problema de salud en la que esta podría ayudar. La OMS (2002) recalca que esta búsqueda bibliográfica puede comprender además libros de referencia, estudios críticos, vigilancia o búsquedas en base de datos.

#### ***Identificación botánica***

Según Bagué (2012) y la OMS (2002) la identificación botánica es un paso esencial para empezar la investigación. Según lo explicado por la OMS (2002) la información requerida debe de incluir el nombre binomial en latín aceptado, así como sinónimos, partes de la planta utilizadas las condiciones de recolección como lo son el lugar y la fecha.

#### ***Caracterización fitoquímica mínima de las preparaciones***

En este punto Bagué (2012) explica que es la etapa previa al inicio de la investigación farmacológica y se debe considerar la revisión bibliográfica amplia de la composición química y lo que se desea obtener de la planta y el tamizaje fitoquímico. Además, es importante conocer si existe compuestos que pueden ser tóxicos. Y obtener los extractos que se desean someter al estudio.

### ***Estudio farmacológico***

Además de realizar una exhaustiva búsqueda por información sobre la acción farmacológica de la planta. Emplear controles positivos en los estudios, evaluar los extractos y su composición y realizar todas las pruebas necesarias para demostrar su actividad farmacológica. Bagué (2012). Si múltiples investigadores han realizado publicaciones sobre la eficacia de la planta es recomendado aceptar esos datos, es importante recalcar que los resultados *in vitro* sobre, eficacia y el efecto farmacológico obtenido de pruebas en animales puede no ser necesariamente aplicable en los seres humanos. OMS (2002)

### ***Estudio toxicológico***

Se debe buscar información y comprobar que en el extracto de la planta no estén presentes compuesto que puedan ser dañinos o un potencial riesgo en su uso, y así determinar si es viable continuar con los estudios y es recomendable no seguir y de paso aconsejar no su uso tradicional. (Bagué, 2012)

### ***Preparado Farmacéutico***

Este punto de la investigación se debe elaborar basados en los estudios de preformulación una forma farmacéutica adecuada al principio activo y acorde con su finalidad, tomando en cuenta su indicación y su vía de administración. (Bagué, 2012)

### **Formas farmacéuticas**

Una forma farmacéutica, según lo explican Hernández *et al.* (2010) es el producto provienen te de la transformación de un principio activo con el fin de brindarles a estos características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica en el paciente. La forma farmacéutica a elegir dependerá de las capacidades del paciente para tolerarla.

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar según su vía de administración, para las cuales se pue hablar de las más comunes como la vía de administración orales como tabletas, cápsulas, jarabes, comprimidos y demás, también existen las vías de administración parenteral como lo son todos lo inyectable, así como unas de las utilizadas que sería la vía de administración tópica en la cual se utiliza la piel y las mucosas para que el fármaco sea administrado y suele funcionar más a nivel local.

Dentro de las formas farmacéuticas tópicas se incluyen: preparados oftálmicos, nasales, óticos y aquellos que se aplican sobre la piel como lo son las cremas, ungüentos, lociones, pomadas, espumas, parches transdérmicos y por último los geles, los cuales son los que tienen más importancia en esta investigación.

### *Geles*

Las formas farmacéuticas semisólidas según Hernández, Moreno, Porras y Zaragoza (2010) son de las más antiguas que existen y están pensados para ser aplicados sobre la piel o también de algunas mucosas. Este tipo de forma farmacéutica pretende actuar de manera local, ya sea por la absorción del principio activo a través de la piel o también porque además cumplen una acción emoliente y protectora que ayuda y mejora el estado de salud de la piel.

Los geles son preparaciones que están conformadas por líquidos que se encuentran gelificados, estos se preparan embebiendo el agente gelificante en el vehículo que lleva el principio activo o la sustancia que tiene el efecto farmacológico, además de los demás excipientes y demás sustancias auxiliares disueltas. Explica que existen dos tipos de geles: los que son oleosos y los que poseen una base acuosa.

- Geles lipofílicos u oleo geles: según Hernández *et al.* (2010) estos están constituidos por parafina líquida con polietileno, aceites grasos con sílice coloidal o jabones de aluminio y cinc
- Geles hidrofílicos o hidrogeles: este tipo por otro lado utiliza como constituyente el agua y otros excipientes como glicerina, propilenglicol, gomas, almidón, celulosa, entre otros.

### *Hidrogeles*

El término hidrogel que, según Barrera, Lara, & Francisco (2019), se utiliza para nombrar a el material que posee una base polimérica y se caracteriza por su gran y amplia capacidad de absorber agua y diferentes fluidos. Los hidrogeles son geles poliméricas y tridimensionales, estos tienen la capacidad de no disolverse en agua al encontrarse a una temperatura y pH fisiológicos del cuerpo humano, sin embargo, se hinchan en gran manera si se encuentran en un medio acuoso y se pueden impregnar de agua y fluidos biológicos en esa estructura de red.

Estas formas farmacéuticas deben su forma a la presencia de ciertos grupos funcionales en sus cadenas poliméricas, estos pueden ser grupos hidroxilo, carboxilo, amidas y sulfónicos. Estos hidrogeles pueden ser obtenidos mediante dos procesos: polimerización y el entrecruzamiento simultaneo de uno a varios monomeros polifuncionales. Debido a su estructura y su naturaleza química es que poseen tantas propiedades de interés. (Barrera *et al.* 2019).

Son varias las propiedades que caracterizan a estos geles, dentro de las principales se encuentran la posibilidad de deformacion que poseen para ermitir la entrada de moléculas de disolvente dentro de la estructura tridimensional. Poseen además, la capacidad de controlar el proceso de difusión , así mismo tienen una buena respuesta a los cambios en la fuerza iónica de este, de pH, temperatura y también la capacidad de atrapar especies químicas, por medio de grupos funcionales de tipo polar. (Barrera *et al.* 2019).

Según lo explica Pettinelli (2020) estos pueden dividirse según muchos criterios, los cuales se explican a continuación:

#### *Clasificación según el tipo de entrecruzamiento*

Dentro de la amplia gama de clasificaciones en las que se encuentran los hidrogeles, se encuentran la que se basa en el tipo de red de entrecruzamiento de la que estos están forrados y la naturaleza de su red tridimensional, estos se subdividen en dos categorías: en hidrogel físicamente reticulado y en hidrogel químicamente retitulado. (Barrera *et al.* 2019).

##### 1. Hidrogel físicamente reticulado:

Este tipo de gel no utiliza ningún agente de reticulación lo que les da la ventaja de ser fáciles de producir y que no es necesario los agentes de reticulación durante todo el proceso de síntesis. Para evitar que estos sean disueltos se evitan mediante interacciones físicas. La selección del tipo de hidrogel, dependerá de la concentración y el pH. Este tipo de gel ha cobrado importancia dentro del campo alimentario, farmacéutico y en el campo de ciencias biomédicas. (Barrera *et al.* 2019).

##### 2. Hidrogel químicamente reticulado:

Los hidrogeles químicamente reticulados, al contrario de los descrito anteriormente, si poseen en su composición agentes reticulantes, esto les da las características de formar enlaces covalentes entre sus cadenas poliméricas y con esto, sean sumamente más estables y no puedan ser disueltos por ningún solvente. La flexibilidad en el diseño de este tipo de hidrogeles se encuentra

considerablemente disminuida en comparación a los físicos, estos presentan mucho mayor dificultad a la hora de desacoplar variables como lo son el tiempo de gelificación, el tamaño de los poros, la funcionabilidad química y el tiempo de degradación. (Barrera *et al.* 2019).

#### *Clasificación según el origen del hidrogel*

##### 1. Naturales

Estos hidrogeles se sintetizan a partir de fuentes naturales como lo son polisacáridos y proteínas. Estos poseen múltiples ventajas frente a los sintéticos, ya que, su origen natural les confiere biocompatibilidad, biodegradabilidad, poseen un bajo costo de producción y poseen capacidad de modificación química. (Pettinelli, 2020)

##### 2. Sintéticos

Los hidrogeles sintéticos poseen como principal fuente preparados de polímeros sintéticos como lo son poli (ácido acrílico), poli (hidroxietilmetacrilato) y polietilenglicol, entre otros. Los polímeros sintéticos también presentan una serie de ventajas, estos pueden adaptarse a funciones específicas, por lo que sus propiedades pueden ser controlables. Sin embargo, estos también poseen varias desventajas, ya que la implementación de productos sintéticos significa que estos pueden ser degradados a productos poco favorables como, por ejemplo, los ácidos, si aumentan mucho la concentración pueden causar inflamación y efectos adversos. (Pettinelli, 2020)

##### 3. Híbridos

Estos hidrogeles son están elaborados con materiales de origen natural, así como también de materiales sintéticos, estos presentan propiedades mejoradas y también da paso al desarrollo de nuevos biomateriales que tengan características y ventajas que no se pueden obtener a partir de los polímeros individuales. (Pettinelli, 2020)

#### *Clasificación según su estado físico del hidrogel*

La estructura tridimensional que posea un hidrogel es la responsable de estabilizar las matrices no extracelulares y las extracelulares. Debido a su estructura se otorga las características clásicas de hinchamiento y difusión. Los hidrogeles de tipo poliméricos tienen propiedades similares a las que poseen los tejidos blandos, además de que no son tóxicos, son biodegradables y se utilizan en múltiples aplicaciones biomédicas. (Barrera *et al.* 2019).

### 1. Hidrogeles sólidos:

Este tipo de hidrogel es uno de los polímeros más versátiles en el área de la biomedicina, ya que estos poseen la capacidad de imitar las propiedades tanto físicas como también químicas, eléctricas y biológicas de la mayoría de tejidos biológicos. Además, estos hidrogeles sólidos poseen una estructura fuerte de red reticulada que une ya sea con enlaces iónicos o covalentes y se mantienen sólidos a temperatura ambiente, aun así, no les impide hincharse cuando se encuentran en contacto con agua, soluciones tampón y fluidos biológicos. (Barrera *et al*, 2019).

### 2. Hidrogeles semisólidos

Los hidrogeles con textura semisólida poseen fuertes interacciones adhesivas con fuerzas interfaciales y los tejidos blandos, estos se unen por medio en van der Waals, enlaces de hidrógeno y electrostáticas, estas características les da la ventaja de ser sumamente útiles a la de administrar un medicamento de manera prolongada y para aplicaciones de dosis efectiva en el campo biomédico. (Barrera *et al*. 2019).

Dentro de los hidrogeles semisólidos también existe otra clasificación según las propiedades bioadhesivas que estos posean, estos pueden ser hidrogeles bioadhesivos o hidrogeles mucoadhesivos. Estos deben de tener en su conformación dos tipos de materiales importantes, siendo el primero alguno de naturaleza biológica como lo son el policarbófilo, cabopol, hidroxipropilcelulosa, etc. Y el segundo material base consiste en uno polimérico de alto peso molecular, mayor o igual a 100. Esto les da la ventaja de mejorar el grado de absorción y desabsorción, grado de reticulación y la flexibilidad de los hidrogeles para las aplicaciones en el campo biomédico. (Barrera *et al*. 2019).

### 3. Hidrogeles líquidos

Este tipo de hidrogel, suele ser líquido a temperatura ambiente, sin embargo, si se lleva a cierta temperatura específica estos pueden adquirir propiedades elásticas similar a los que poseen los tejidos blandos sanos. Los hidrogeles en estado líquido son muy buscados debido a las propiedades y ventaja que presentan, estos poseen una biocompatibilidad inigualable, son grandemente funcionales y son fáciles de sintetizar, además presentan la capacidad de autoajustar el tamaño de los poros según las condiciones ambientales en las que se encuentren. (Barrera *et al*. 2019).

Otras ventajas del hidrogel líquido es su capacidad de incorporar fácilmente sustancias de tipo orgánicas e inorgánicas, medicamentos y proteínas, además de que este puede ser inyectado en tejidos vivos debido a sus propiedades altamente hidrofílicas. (Barrera *et al.* 2019).

#### *Clasificación según los métodos de preparación*

##### 1. Homopoliméricos:

Los hidrogeles homopoliméricos tienen formada su red polimérica de solo una especie de monómero, la cual se clasifica como la unidad estructural de cualquier red de polímeros. (Pettinelli, 2020)

##### 2. Copolímeros:

Este tipo de hidrogel copolímero poseen su red polimérica formada por dos o más especies de monómeros. Además, debe contener al menos un componente hidrofílico, que se encuentre dispuesto en una configuración totalmente aleatoria, ya sea en bloque o alterna a lo largo de la cadena de la red de polímeros. (Pettinelli, 2020)

#### *Propiedades de los hidrogeles*

Como se ha explicado anteriormente los hidrogeles son muy utilizados en el área de la medicina y la salud en general debido a la gran cantidad de propiedades que poseen y las ventajas que implican su uso, inclusive muchos hidrogeles han logrado ser probados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para múltiples aplicaciones en la biomedicina y actualmente se producen de forma masiva. (Barrera *et al.* 2019). Algunas de estas importantes propiedades se describen a continuación:

##### 1. Propiedades mecánicas:

Desde un punto de vista farmacéutico y biomédico las propiedades mecánicas tienen vital importancia, ya que estas deben de mantener su textura física durante la entrega de las variedades terapéuticas para el periodo en que se determinó y cumplir satisfactoriamente su función. Se conoce que si se llega a aumentar el índice de reticulación se puede lograr un hidrogel más fuerte. (Barrera *et al.*, 2019).

##### 2. Propiedades de expansión:

Como se ha descrito múltiples veces, los hidrogeles tienen la capacidad de hincharse con agua, esta capacidad de absorción que tenga el gel se determina por el estado de equilibrio hinchado, y para esto, debe ocurrir un balance entre las fuerzas osmóticas del agua que se encuentra en la red y las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas que se oponen a esa expansión. (Barrera *et al.* 2019).

### *Estudios de preformulación*

Según lo explica Gonzales, Cabrera y Bermejo (2015) los estudios de preformulación son la base para el desarrollo de productos farmacéuticos. Dentro de los muchos aspectos que se deben de considerar en su formulación, es en la solubilidad de los componentes, ya que esto será determinante en la forma farmacéutica de se procederá a desarrollas como lo es comprimidos, cápsulas, suspensiones o algún otro tipo.

El concepto de solubilidad según Gonzales, Cabrera y Bermejo (2015) es una propiedad fisicoquímica de la materia prima activa, el autor explica que cuando este término se aplica a nivel de fármacos, se define como: “la máxima cantidad de principio activo que se logra disolver en un solvente o medio de disolución a una determinada temperatura” (p.248). Además, otras propiedades del solvente que son de vital importante son el pH que es una medida de la fuerza que tendrá el solvente para separarse durante el proceso de disolución.

Dependiendo de la estructura y el estado físico que tenga cada tipo de gel, se determina la función en la que le se pueda emplear, así, como lo explican Moscoso & Carrasco (2019), ya que estos indican que según lo componentes de los que estos sean formados, así influyen en su estructura, y por lo tanto en su función, es por ellos que la matriz empleada juega un rol importante en la elaboración de los hidrogeles según la función deseada.

### *Componentes de un hidrogel*

Según lo explican Juvé, Viscasillas, & Del Pozo (2007). Existen una serie de componentes base para la formulacion de los hidrogeles, dentro de los cuales se incluyen los agentes gelificantes, neutralizantes, humectantes y otros componentes clave para que teng su textura como se conoce y además en estos no se encuentren contenidos grasos, para que así, sean muy adecuados para aplicar en cutis grasos seborreicos.

Las características de un gel de uso tópico a nivel del cutis deben estar bien claras y establecidas a la hora de realizar la formulación y los componentes a elegir. Estos deben: tener buena tolerancia cutánea, tener carácter filmógeno pero no oclusivo, que sea fácil de eliminar por medio del lavado, sensación de frescor al aplicarlo sobre la piel. (Juvé *et al.* 2007).

También debe ser tomado en cuenta que el pH normal de la piel del rostro se encuentra en un rango de 4,0-4,9. El pH ideal al que se desarrollan bacterias como *C. acnes* y *S. aureus* se encuentra entre 6,0-7,0 y 5,5-7,0 respectivamente, por esta razón se recomienda que las formulaciones sean diseñadas en un pH 4-4,5 con el fin de disminuir el crecimiento de las bacterias y restablecer el pH normal de la piel afectada. (Maldonado, 2014).

### 1. Agente gelificante

Los agentes gelificantes en la mayoría de los casos suelen ser sustancias poliméricas orgánicas capaces de formar las estructuras tridimensionales en el medio líquido. La estructuración del agente gelificante comporta la solvatación por parte de una serie de moléculas del solvente que suele ser agua o algunas soluciones hidroalcohólicas. Los agentes gelificantes se pueden clasificar a nivel de formulación en dos subtipos (Juvé *et al.* 2007).

Algunos polímeros que actúan como agentes gelificantes son dependientes del pH de la mezcla, esto influye en las características de formación del gel y de las propiedades reológicas. En cambio el otro tipo de polímeros no dependen del pH del medio y la gelificación se produce independientemente de este. (Juvé *et al.* 2007). Los agentes gelificantes según Maldonado (2014) suelen ser clasificados de acuerdo a su origen y según la carga que estos posean, según su clasificación según su origen corresponde a:

#### 1. De Origen natural:

- a. Polipéptidos: Caseína, gelatina. Sulfato de protamida
- b. Polisacáridos: Goma tragacanto, goma guar, goma xantá, goma arábica, goma karaya, agar agar.

#### 2. Semisintéticos:

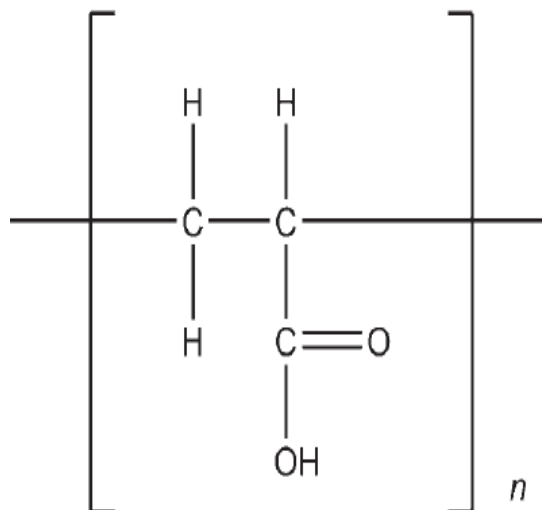
- a. Metilcelulosa
- b. Carboximetilcelulosa
- c. Hidroxipropilmetilcelulosa

- d. Hidroxietilcelulosa
- 3. Polímeros Carboxibinílicos:
  - a. Carbopol
- 4. Polímeros Acrílicos:
  - a. Acrilato de metilo
  - b. Alicrato de etilo
  - c. Policrilamida
  - d. Ácido carboxipoliacrílico
  - e. Copolímero acrílico
- 5. Copolímeros Vinílicos
  - a. Polivinilpirrolidona (PVP)
  - b. Alcohol polivinílico.

### Carbopol

Dentro de estos, uno de los más utilizados corresponde al carbopol, es cual es clasificado como un polímero sintético que posee un alto peso molecular. Este posee enlaces cruzados de ácido acrílico y contiene alrededor de un 56% a 68% grupos de ácido carboxílico. Tiene el aspecto de un polvo blanco con un leve olor característico, este es higroscópico y ligeramente ácido. Suele ser utilizando como gente espesante en suspensiones, como dispersante, emulsionante para productos farmacéuticos, cosméticos, ceras, pinturas y otros. (Maldonado, 2014).

**Figura 33** Formula estructural del carbómero

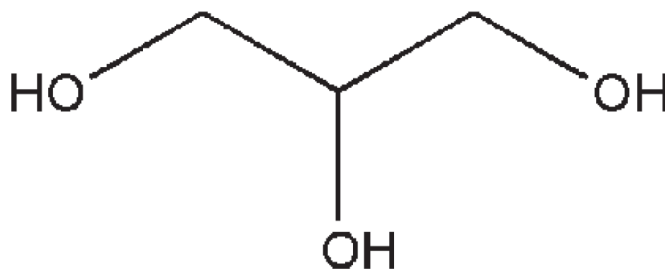


Nota: tomado de (Rowe *et al.*, 2009, p.110)

## 2. Agente humectante

La implementación de agentes humectantes, evita o por lo menos dificulta la evaporación de agua de la formulación durante la fase de reposición del mismo. Así también cuando este llega a ser aplicado sobre la piel, evitará la rápida desecación. El agente humectante contribuye a la acción hidratante que se espera de la formulación, además de, mejorar la extensibilidad del preparado sobre la piel, algunos humectantes frecuentemente utilizados son: glicerina, sorbitol y propilenglicol. (Juvé *et al.* 2007).

**Figura 34 Fórmula estructural de la glicerina**



Nota: tomado de (Rowe *et al.*, 2009, p.283)

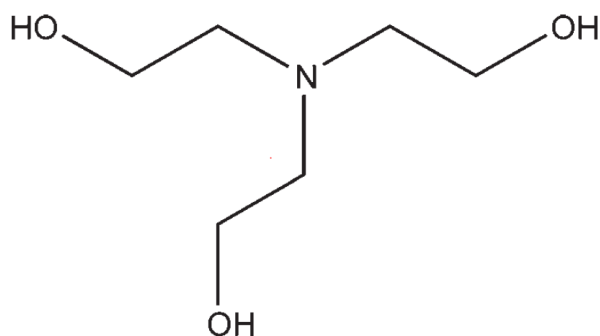
## 3. Agente neutralizante

Los agentes neutralizantes se utilizan únicamente en las formulaciones que son dependientes de pH. Los agentes neutralizantes que se utilizan en su mayoría son bases orgánicas o inorgánicas, algunos ejemplos de estos son hidróxido de sodio, trietanolamina aminometilpropanol. Los agentes neutralizantes son capaces de influir en las características del gel tales como, el tacto y la transparencia final del preparado, ya que, se conoce que cuanto más fuerte es la base empleada, los geles adquieren una conformación más rígida. (Juvé *et al.* 2007).

### Trietanolamina (T.E.A.)

LA trietanolamina es un líquido incoloro a amarillo pálido, viscoso, higroscópico con un ligero olor a amoníaco, la solución acuosa de trietanolamina es muy alcalina, ya que, esta es una base fuerte y se combina fácilmente con ácidos débiles para formar sales. La trietanolamina es muy utilizada como intermediario en la manufactura de tensoactivos, herbicidas, especialidades textiles, ceras y pulimentos. Además, este componente también es utilizado en la preparación de emulsiones de aceites vegetales, parafinas y ceras. (Maldonado, 2014).

**Figura 35** Formula estructural de la trietanolamina

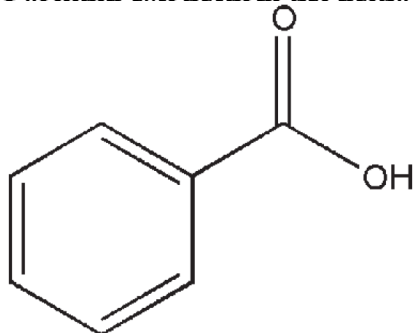


Nota: tomado de (Rowe *et al.*, 2009, p.754)

#### 4. Conservante antimicrobiano

Los conservantes antimicrobianos son necesarios en este tipo de formulaciones ya que gran parte de su proporción está compuesta por agua y esto puede generar un medio propenso para el crecimiento de microorganismos. Con la adición de este elemento de conservante se conserva más tiempo bajo las condiciones óptimas. Además, se debe tener especial cuidado con el conservante a utilizar, ya que, algunos tienen dependencia del pH del medio para poder ejercer su efecto. (Juvé *et al.* 2007).

**Figura 36** Formula estructural del ácido benzoico



Nota: tomado de (Rowe *et al.*, 2009, p.61)

## **Fisiología de la piel**

La piel según lo explica Gutiérrez (2010) es un órgano que cumple una barrera protectora y marca los límites externos del organismo. Según Drake, Mitchel y Vogl (2010) la piel es el órgano más extenso de todo el organismo y puede iniciar respuestas inmunes primarias. De acuerdo con lo descrito por Martini, Timmons y Tallitsch (2009). la piel es uno de los elementos fundamentales del sistema tegumentario, compartiendo este lugar con los anexos cutáneos. A su vez, la piel también posee las componentes conocidas como epidermis y la dermis. Dentro de los anexos cutáneos como describen estos mismos autores está enlistadas estructuras como pelo, y glándulas exocrinas.

Según Martini *et al.* (2009) la dermis se puede definir como la capa que se encuentra en la posición más profunda y la epidermis es el epitelio superficial. Dentro los anexos cutáneos de importancia como anteriormente describieron estos autores, se encuentran los folículos pilosos, estos abarcan toda la superficie corporal menos en palmas de las manos, plantas del pie, labio y genitales. Además, dentro de las glándulas importantes de la piel descritas se encuentran las glándulas sebáceas.

Moore, Dailey y Agur (2013). Indican que es en la capa profunda de la piel en donde se encuentran estos anexos cutáneos descritos. Explican que los folículos pilosos se encuentran inclinados hacia un lado, concordando con las glándulas sudoríparas, las cuales permiten liberar su contenido oleoso en el momento de que se endereza el pelo por la contracción del músculo erector del pelo. Según lo explica Martini *et al* (2009) El estado de la piel es en muchas ocasiones un reflejo del estado de salud de la persona en esos momentos, por lo que utilizar la apariencia de la piel como un punto de referencia para conocer el estado de salud de una persona es una práctica muy común que se realiza desde tiempos antiguos.

Según Johnson, Saavedra y Wolff, (2014) existen varios trastornos que pueden ocurrir en las glándulas sebáceas y glándulas apocrinas, algunas de estas son: Acné vulgar (acné común), rosácea, dermatitis peribucal, hidradenitis supurativa y la enfermedad de Fox Fordyce.

### **El acné**

Para Arias, Bagatin, Florez y Kaminsky (2015). Es una de las enfermedades dermatológicas más comunes y frecuentes en adolescentes y jóvenes, de todo el mundo. Según explica el autor, esta enfermedad es un trastorno crónico que puede tener múltiples factores que produzcan su

crecimiento. Así mismo, lo confirma Sánchez (2012) expresando que esta es una enfermedad extremadamente común entre la población joven, sin embargo, no es hasta en la actualidad que se toma esta enfermedad dentro de la clasificación como crónica, lo implica que necesita atención especial de los médicos.

### ***Patogenia***

Según los describen los autores Johnson *et al* (2014), son múltiples causas que pueden ser el origen de esta patología, sin embargo una de los factores claves para su aparición son: la queratinización de los folículos, además de andrógenos y la bacteria *Propionobacterium acnes*. Estos autores explican que la base de la formación de ese taponamiento o como se nombra normalmente como comedones, inician con una serie de pasos que van a una respuesta inflamatoria y daño a la piel.

Continuando con la descripción de Johnson *et al* (2014), estos pasos inician por el impedimento del drenaje del sebo que es producido normalmente por la piel, al percibirse una disminución en el sebo expulsado, el andrógeno presente llega a estimular a las glándulas sebáceas para que se produzca más sebo para contrarrestar lo que se dejó de percibir. Una vez que estos pasos están en proceso, la *P. acnes* posee una lipasa la cual se encarga de convertir los lípidos que se encuentran en la piel a ácidos grasos, lo que va a generar que se produzcan mediadores proinflamatorios como lo son IL-6 y TNF- $\alpha$ . La presencia de estos mediadores llevan a la roturas de las paredes del folículo haciendo que las bacterias alcancen la dermis y se produzca una inflamación intensa que como lo mencionan, puede causar cicatrices.

### ***Clasificación***

Arias *et al.* (2015) mencionan que una correcta clasificación del acné es clave para conocer el tratamiento ideal para obtener resultados oportunos, además una buena comunicación entre el médico y el paciente es vital, para que esto ocurra debe existir la expresión de las ideas por parte del médico, en un lenguaje común que sea fácilmente entendido por el paciente, y este debe expresar con facilidad los patrones y características de la enfermedad para que el médico pueda clasificarlo con una mayor facilidad. Según Arias *et al.* (2015), el acné se puede clasificar en varias secciones para su facilidad de estudio y comprensión, esta clasificación es la siguiente:

### *Edad de Presentación*

#### *Neonatal*

El acné es una enfermedad inflamatoria sumamente común que como se ha descrito se ha anteriormente, sin embargo, Melchor, Montes, Muñoz, Toledo, Mena y Valencia (2019) describen que es una patología que también puede presentarse en la etapa neonatal (0-30 días). Los autores describen que el acné neonatal puede llegar a afectar hasta un 20% de los neonatos y debe ser incluido en diagnósticos diferenciales cuando se presentes lesiones cutáneas en la cara. Además, Serna, Janniger, Micali y Schwartz (2014) agregan que es una condición que puede ser evidente a la hora del parto o en las primeras 4 semanas de vida, y es una condición que se presenta más frecuentemente en niños que en niñas.

Melchor *et al* (2019) explica que esta posee un origen multifactorial pero que dentro de las causas claves, es un aumento en la excreción del sebo debido a la estimulación androgénica y que estos tapones de sebo, suelen ser colonizados por el hongo *Malassezia spp.* Serna *et al* (2014) explica que, en los casos de acné neonatal, se presenta de forma de comedones pequeños y cerrados, en lugares como la frente, nariz y las mejillas de los neonatos. Este grupo de investigadores explican que las formas como los comedones abiertos, pápulas y pústulas inflamadas son menos frecuentes pero que también podrían estarse presentado.

#### *Del Lactante*

Esta condición afecta a un 6 a 15% de los niños que se encuentran en este grupo según lo afirma Paredes D., Pazmiño J., Bravo. A., & Bermeo M. (2019). y se afectan principalmente de una manera de dermatosis, que se encuentra en la zona de la cara, cuero cabelludo, tronco y también se puede encontrar en áreas como los brazos y muñecas. Garrote y Bonet (2017) mencionado por Paredes *et al* (2019) explica que estas placas eritematosas que surgen en un inicio en los lactantes, con el tiempo pueden evolucionar a lesiones más pápula-vesiculosas, y además de esto presentar exudación y también formar costras.

#### *Infantil*

En el caso del acné en el infantil los investigadores Picardo, Eichenfield y Tan (2017) explican que se presenta o se desarrolla durante los primeros meses de primeros años de los infantes (2-7 años) y así como en el neonatal, también se pueden presentar como pápulas y pústulas, pero también puede evolucionar en nódulos y cicatrices. Picardo *et al* (2017) también explican que para

estos niños se utilizan como tratamiento tópicos medicamentos como peróxido de benzoilo, retinoides y antibióticos. Y se expresa que en el caso de el acné infantil tiene la misma etiología que en el caso de acné neonatal.

#### *Preadolescente*

Para el acné preadolescente que va desde los 8-11 años Kim y Macini (2013) comunica que este tipo de acné se va pareciendo más a el acné adolescente, ya que se ven implicados factores como el inicio de la madurez y la pubertad. En estos casos empiezan a predominar lo que son los comedones especialmente en la zona T. y la severidad de acné preadolescente suele ser un indicativo del futuro desarrollo del acné adolescente. Añadiendo que son predominante comedones inflamados y es más común en mujeres alrededor de los 10 años.

#### *Adolescente*

Este grupo sin duda es donde se encuentra más prevalente el acné, ya que según lo menciona Horcajada y Conde (2017) de los 11 a los 25 años, es donde más se presenta y a pesar de esto es escaso el conocimiento que se tiene de la enfermedad. Y aunque esta es una condición que afecta a los dos sexos, parece que esta presenta mayor frecuencia en la población masculina y se relacionan con 4 factores principales, los cuales se mencionan: Producción de sebo aumentada, la hiperqueratinización folicular, el *Propionibacterium acnes* y la inflamación secundaria.

#### *Grado de severidad*

Según lo describe Vallejos *et al.* (2012) existen muchas clasificaciones del acné, sin embargo, unas de las más utilizadas es la clasificación realizada por Lehmann HP la cual realizó en el año 2002 Vallejos *et al* (2012) explica que, se conoce como:

1. Acné Grado I: Leve. al acné que es de tipo comedónico y este no posee inflamación
2. Acné Grado II: Moderado. Es aquel que presenta principalmente de tipo papuloso, y también suele ocurrir cierto grado mínimo de inflamación.
3. Acné Grado III: Severo. Este tipo de acné presenta más que todo lesiones de tipo pópulo-pustuloso con una inflamación que va desde severa a moderada, además desde este grado de acné se presenta riesgo de que se formen cicatrices.
4. Acné Grado IV: Muy Severo. Este, es por mucho, el tipo de acné más agresivo en el actual se presentan lesiones de tipo nódulo quístico y es muy común que estas lesiones suelen dejar cicatrices muy profundas como secuelas

### ***Tratamientos***

Según Gómez & Molina (2012). El tratamiento adecuado para el tratamiento del acné debe ser individualizado. Este, depender del tipo de lesión y de la severidad que se esté presentado.

#### ***Tratamiento tópico del acné***

Este par de científicas expresan que para el tratamiento tópico del acné se encuentran los retinoides tópicos los cuales se administran junto con peróxido de benzoilo o antibióticos tópicos ya que juntos con alguno de estos medicamentos se ve aumentada la penetración a él folículo sebáceo. Con respecto al tratamiento con antibióticos Vallejos *et al* (2012), explican que estos tienen como finalidad eliminar la sobrepopulación producida por la P. acnes, sin embargo, el uso prolongado de estos medicamentos puede generar cierto grado de resistencia en la sepas, pero al ser combinado con peróxido de benzoilo, se puede evitar este efecto.

Según Gómez & Molina (2012), el tratamietno del acné se divide según su severidad y su línea de tratamiento (Ver tabala 5). El algoritmo de tratamiento de la Alianza Global descrito consiste en:

**Tabla 5 Algoritmo de tratamiento del acné de la Alianza Global**

Severidad del acné	LEVE		MODERADO		SEVERO
	Comedónico	Papular/ Pustular	Papular/ Pustular	Nodular	Nodular / conglobata
<b>Primera opción</b>	Retinoide tópico	Retinoide tópico + Antimicrobiano tópico	Antb oral + retinoide tópico +/- PB	Antb oral + retinoide tóp. + PB	Isotretinoína oral
<b>Alternativas</b>	Alt. Retinoide top o Acid. Azelaico o Acido salicílico	Alt. Retinoide tópico Agente antimicrobiano + Alt. Retinoide tóp. o Ácido azelaico	Alt. Antb oral + Alt. Retinoide tópico +/- PB	Isotretinoína oral o Alt. Antb oral + Alt. Retinoide tópico	Altas dosis de antb oral + retinoide tópico + PB

<b>Alternativas para mujeres</b>	Ver primera opción	Ver primera opción	Antiandrógeno oral + retinoide tópico / Ac. Azelaico +/- antimicrobiano tópico	Antiandrógeno oral + Retinoide tópico/ +/- antib oral +/- Alt. Antimicrobiano	Altas dosis de anti andrógeno oral + Retinoide top. +/- Alt. Antimicrobiano tópico
<b>Terapia de mantenimiento</b>	Retinoide tópico		Retinoide tópico +/- PB		

**Fuente: Gómez & Molina (2012, p.5)**

### *Secuelas*

Cualquier enfermedad, como lo explica Guerra (2012) puede generar daños psicológicos grandes, y aún más si se trata de un problema cutáneo que se encuentra en áreas visibles del cuerpo. Y aunque, la enfermedad afecta clínicamente más grave a los hombres, es a las mujeres quienes tienen más afectaciones psicológicas y ya que como menciona: “las mujeres tienen una sensibilidad social significativamente mayor que los varones” (p.1).

Así también lo explica Horcajada y Conde. (2017) los cuales mencionan que el acné tiene una poderosa repercusión psicológica en casi todos los pacientes que los padecen, y se ha logrado encontrar marcadores de depresión muy elevados en adolescentes que han tenido este padecimiento. Además estos autores mencionan que no solo la depresión se presenta en estos adolescentes, sino que también se presentan otros trastornos como lo son ansiedad, aislamiento social, y otros trastornos más graves como lo son síntomas psicossomático y el suicidio.

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Enfoque de la investigación

Los métodos de investigación mixtos según Hernández-Sampieri (2018) mencionado por Hernández *et al.* (2014): representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta” (p.17). Es te tipo de métodos según Chen (2006) mencionado por Hernández *et al.* (2014) busca una integración de ambos tipos de métodos con la finalidad de tener una idea amplia y clara del fenómeno en estudio.

Por este motivo se considera esta investigación como de tipo mixta, ya que, se pretende llevar a cabo una extracción del extracto natural de la albahaca utilizando una técnica de extracción adecuada y comprobar su capacidad bactericida por medio de pruebas microbiológicas como pruebas de inhibición, de las cuales se recopilarán una serie de datos de tipo cuantitativo. Además, se desea realizar una recopilación de datos teóricos para llevar a cabo el desarrollo de una formulación de una forma farmacéutica con calidad basada en el diseño (quality base don design) para obtener una formulación que cumple con el objetivo deseado.

### Diseño de la Investigación

Un diseño explicativo secuencial (DEXPLIS) según Hernández *et al* (2014) es aquel que se caracteriza por “una primera etapa en la cual se recaban y analizan datos cuantitativos, seguida de otra donde se recogen y evalúan datos cualitativos. Estos autores explican que la fase de análisis cualitativa se va a basar en los resultados que se obtienen de la primera fase de análisis cuantitativo, para finalmente realizar una integración de los resultados de las dos etapas y la elaboración del reporte del estudio.

Debido a esto se clasifica esta investigación como diseño explicativo secuencial, ya que como etapa inicial del proyecto se pretende obtener los datos cuantitativos que corresponden a la concentración mínima inhibitoria del extracto natural de albahaca, el cual será obtenido por el método de extracción llamado arrastre de vapor, posteriormente, basado en los resultados obtenidos de las pruebas microbiológicas se procederá a realizar los respectivos estudios de preformulación para obtener una forma farmacéutica con calidad basada en su diseño.

## Variables de la investigación

**Tabla 6. Cuadro de variables**

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Indicador	Instrumento
Obtener el extracto natural de la albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) desde hojas frescas de la planta mediante técnicas de extracción conocidas.	Extracto natural	“Extracto natural es una preparación de una planta o un tejido animal que contiene la porción biológicamente activa sin el residuo celular y que se obtiene por la acción de un disolvente”. (Hernández & Prado, 2015, p.31)	Mililitros de extracto natural de albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> )	Método de arrastre de vapor.

Fuente: Elaboración propia (2020)

**Tabla 7 Cuadro de unidades de análisis**

Objetivo Específico	Unidad de Análisis	Definición Conceptual	Instrumento
Demostrar la capacidad antimicrobiana del extracto natural de la albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) contra las tres principales bacterias relacionadas con el acné: <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> ,	Capacidad antimicrobiana	“Es la capacidad que presenta un compuesto para inhibir el aumento de una población bacteriana o para eliminarla, y que se puede expresar cuantitativamente con	Método de arrastre con vapor.

mediante pruebas microbiológicas.		pruebas <i>in vitro</i> . (Fica, 2005, p.6)	
Elaborar un estudio de preformulación con calidad basada en diseño para la elaboración de una forma farmacéutica semisólida con actividad antimicrobiana a base del extracto de albahaca ( <i>Ocimum basilicum</i> ) destinada al posible tratamiento del acné.	Estudio de calidad basada en el diseño	“aproximación sistemática para el desarrollo farmacéutico, iniciando con una serie de objetivos predefinidos y prestando un énfasis especial sobre la comprensión del producto, el proceso y sus controles, lo cual va de la mano con una gestión o manejo del riesgo de calidad” (Castillo, 2017, p.12)	Farmacopea de los Estados Unidos

Fuente: Elaboración propia (2020)

## **Instrumentos**

### **Instrumentos Cuantitativos**

#### ***Pruebas Microbiológicas***

Según lo indica la Farmacopea (2019) la valoración microbiológica del extracto de albahaca se realiza comparando, en idénticas condiciones de ensayo la inhibición de la multiplicación de microorganismos sensibles producida por concentraciones conocidas de una sustancia de referencia frente a la inhibición producida por diluciones del extracto de albahaca que sería el antibiótico en valoración. Estas pruebas son basadas específicamente en el capítulo <51> sobre las pruebas de eficacia antimicrobiana.

## **Instrumentos Cualitativos**

### ***Método de arrastre con vapor***

El método de extracción por arrastre de vapor según los explica Olaya y Méndez (2003) es el más sencillo de los métodos y se basa en aprovechar las propiedades que tienen las moléculas del agua cuando se encuentran en estado de vapor para así, poder asociarla a las moléculas de aceite contenidas en las hojas de albahaca (*Ocimum basilicum*) que se encuentran en contacto con el vapor del agua y separarlas de esta.

### ***Farmacopea de los Estados Unidos***

La farmacopea de los Estados Unidos es un documento que posee estándares de materiales, controles y procesos estandarizados vela por la calidad de la salud y los medicamentos. Desde los estándares hasta su base de información trabajan para asegurarse que los procesos establecidos sean seguros y confiables a la hora de realizar procesos, pruebas o de utilizar materiales para la fabricación de medicamentos. (Farmacopea de los Estados Unidos, 2019)

## **Procedimientos y recursos:**

### **Proceso para la recolección de la muestra**

El material vegetal requerido es obtenido en el Mercado Central de San José en el periodo comprendido de agosto y setiembre del 2020.

### **Proceso de obtención del extracto natural**

. Para llevar a cabo este método se debe de llevar a cabo el siguiente procedimiento:

#### ***Materiales y equipos:***

- Balanza analítica
- balanza granataria
- Balón 500mL.
- Bomba de recirculación para agua-condensador
- Columna rellena para termómetro
- Embudo separador de 250mL
- Termómetro vidrio de mercurio rango 20°C-200°C
- Beaker 50mL,200mL y 250mL
- Probeta 25mL y 50mL

- Condensador para destilación
- Mangueras caucho para conexiones
- Agitador-calentador magnético
- Soporte universal
- Prensa universal
- Piseta
- Agua destilada
- Rotavapor
- Erlenmeyer de 125mL
- Papel toalla
- Albahaca: muestra de 70 a 80 gramos

#### ***Reactivos***

- Cloroformo
- Sulfato de Sodio anhidro
- • Agua destilada

#### ***Procedimiento***

1. Pesar el material vegetal previamente lavado y macerado en un conector de tres bocas de 500mL
2. Unirlo a través de una manguera de hule a un balón de fondo plano de 500mL con 500mL de agua destilada.
3. En las dos bocas restantes, conectar en una un tapón de hule para evitar la salida del vapor y en el otro se instala el condensador.
4. Una vez montado el equipo se enciende el calentador y el agitador hasta llegar a una temperatura constante de 90°C.
5. Se deja correr el proceso alrededor de 2 horas para luego envasar el extracto obtenido protegido de la luz y a una temperatura de 4 a 10°C.

#### **Proceso de separación del extracto natural de la albahaca (*Ocimum basilicum*)**

1. Del extracto acuoso obtenido del arrastre de vapor, se agregan 150mL en un embudo separador y se realizan 3 extracciones con 25mL de cloroformo.

2. Seguidamente se procede a separar las fases y a colocar la fase orgánica en un rotavapor con el fin de evaporar el cloroformo.

### **Pruebas de identificación de componentes del extracto natural**

Las pruebas de identificación y de cromatografía de gases se obtendrán mediante la colaboración de un laboratorio de control de calidad, propiedad de una industria farmacéutica nacional, certificado por el Ministerio de Salud con las buenas prácticas de manufactura y que, además, cuenta con todo lo necesario para realizar las prueba por análisis infrarrojo y cromatografía de gases. (Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR NIR)

### **Pruebas microbiológicas**

Las pruebas microbiológicas se obtendrán mediante la colaboración de un laboratorio de control de calidad, propiedad de una industria farmacéutica nacional, certificado por el Ministerio de Salud con las buenas prácticas de manufactura y que, además, cuenta con todo lo necesario para realizar las pruebas de eficacia antimicrobiana basadas en el capítulo general <51>de la farmacopea de Estados Unidos sobre las bacterias: *S. epidermis* ATCC 12228, *Propionobacterium* ATC 11827 y *S. aureus* ATCC 6538.

### **Diseño de la forma farmacéutica**

Se debe tener presentes todas las características o propiedades físicas, químicas del producto terminado. Para poder guiar el desarrollo del producto y del proceso, estableciendo límites o rangos adecuados dentro de los cuales deben encontrarse para garantizar la calidad deseada de la sustancia, excipiente o material en proceso. Estos atributos críticos pueden ser: del material, del diseño o del proceso. Estos deben ser establecidos mediante revisión en documentos oficiales como la Farmacopea de los Estados Unidos, guías ICH, entre otros. Según Castillo (2017) se puede seguir los siguientes pasos para desarrollar un producto de calidad:

- Definir el rendimiento deseado del producto para que cumpla con la necesidad médica, estableciendo así el perfil de producto objetivo.
- Posteriormente, definir los atributos necesarios para lograr la eficacia y seguridad deseada, es decir el perfil de calidad del producto objetivo.

- Realizar una búsqueda bibliográfica para establecer el perfil del principio activo, el perfil de cada excipiente involucrado y aspectos de los procesos que se podrían ver implicados.
- A partir de todos los apartados anteriores, se procede a generar un espacio del conocimiento que relacione la mayor cantidad de datos que se tienen a disposición con el fin de establecer un punto de partida que guíe el desarrollo de procesos de recolección y análisis de datos

Los objetivos establecidos de esta investigación se van a alcanzar mediante la extracción del extracto natural de la albahaca (*Ocimum basilicum*) por medio de arrastre de vapor, la prueba de caracterización por medio del cromatógrafo de gases se llevará a cabo por medio de los servicios brindados por el laboratorio de una industria farmacéutica nacional. De igual manera, este laboratorio brindará los resultados de las pruebas microbiológicas sobre el nivel de sensibilidad que poseen el extracto sobre las bacterias *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. Posteriormente y basado en los resultados microbiológicos, se procede a realizarlos los estudios de preformulación requeridos para que permita la elaboración de una propuesta de una forma farmacéutica de calidad.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se describen los resultados obtenidos acerca de la investigación, tomando en consideración los tres objetivos específicos anteriormente descritos, la discusión de los resultados pretende dar una respuesta clara al planteamiento del problema expuesto, con la finalidad de formular una forma farmacéutica semisólida apoyada en calidad basada en diseño con actividad antimicrobiana a base del extracto de albahaca (*Ocimum basilicum*) para ofrecer una opción para el tratamiento del acné vulgar.

### **Obtención del aceite esencial de la albahaca (*Ocimum basilicum*) desde hojas frescas de la planta mediante técnicas de extracción conocidas.**

#### **Extracción del aceite esencial de albahaca**

Para iniciar con el proceso se procedió a seleccionar las hojas de albahaca que se someterían a la extracción, para esto se eligieron hojas frescas, verdes, y las flores de la planta, se desecharon las hojas que tuvieran algún defecto o que no se encontraran sanas y el tallo de la planta. Una vez listo se procedió a lavar las hojas con agua fresca y posteriormente secarlas para poder ser pesadas. Una vez secas se pesaron 70 gramos de material vegetal, las cuales se trituraron en trozos más pequeños para aumentar la superficie de contacto (Ver figura 35)

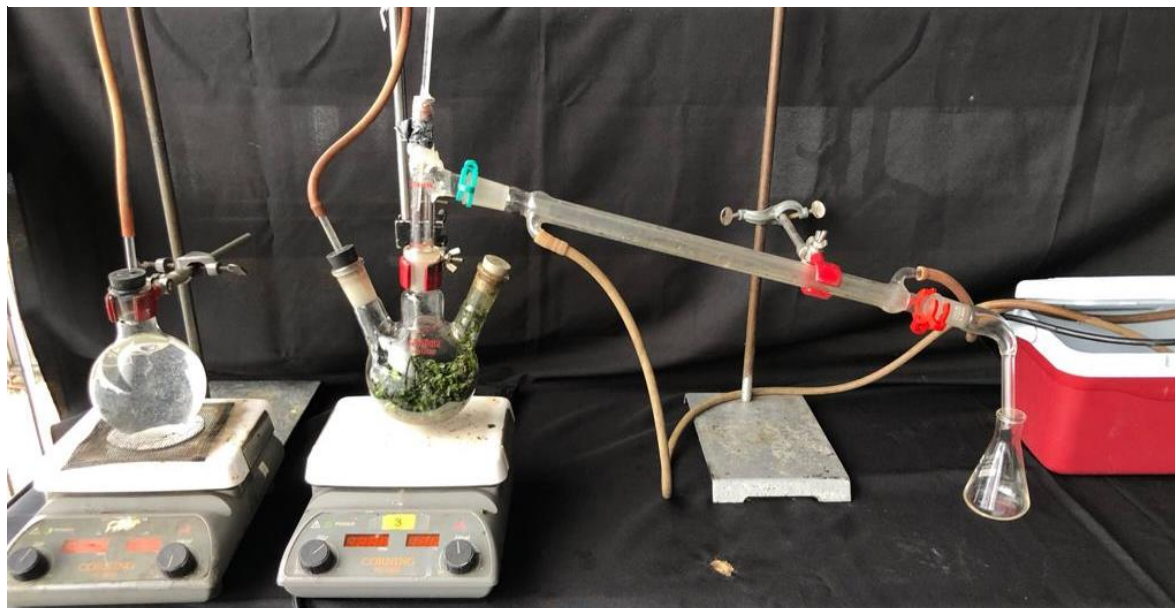
**Figura 37 Hojas de albahaca verde trituradas**



Nota: (Elaboración propia, 2020)

La extracción del aceite esencial se llevó a cabo por medio del método de arrastre con vapor, ya que, como lo explican Rivas, Oranday y Verde (2016) y Bagué (2012) es el método que posee como principal enfoque de estudio, las plantas, los aceites esenciales que estas poseen y es el método que los extrae de una manera más limpia. (Ver figura 36). Una vez montado el equipo, se calentó el matraz que contiene el agua y el que contiene el material vegetal hasta que la temperatura del equipo llegara a 100°C.

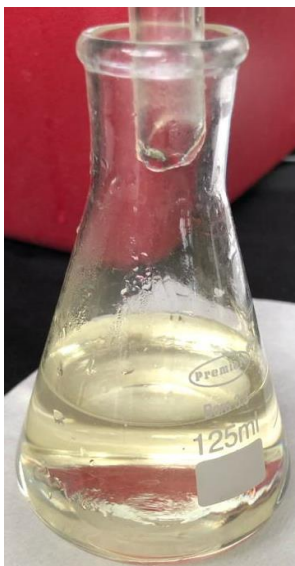
**Figura 38 Extracción del Aceite Esencial de Albahaca (*Ocimum basilicum*) por Medio del Método de Arrastre de Vapor**



Nota: Elaboracion propia, 2020

Una vez que empezaron a caer las gotas del extracto acuoso, se recolectaron en el erlenmeyer, este se caracterizaba por un olor dulce y fuerte y mostraba un color amarillo suave (Ver figura 37), el proceso se dejó hasta un tiempo de tres horas a temperatura constante, el extracto acuoso posteriormente fue guardado en un frasco ambar para evitar la degradación de sus componentes por exposición a la luz y se guardó en refrigeración de 2°C- 8°C para evitar la evaporación y pérdida de componentes volátiles del aceite.

**Figura 39** Extracto acuoso contenido en un Erlenmeyer.



Nota: (Elaboración propia, 2020)

Una vez recolectado todo el extracto acuoso se procedió a separar los componentes no solubles mediante la adición de un disolvente no polar como lo es el cloroformo, con ayuda de un embudo separador se procedió a mezclar levemente, para luego dejar reposar y que se separaran las fases. A cada 150mL de extracto acuoso le agregaba por 25mL de disolvente, esto se repitió 3 veces con el fin de evitar la saturación del cloroformo (Ver figura 38).

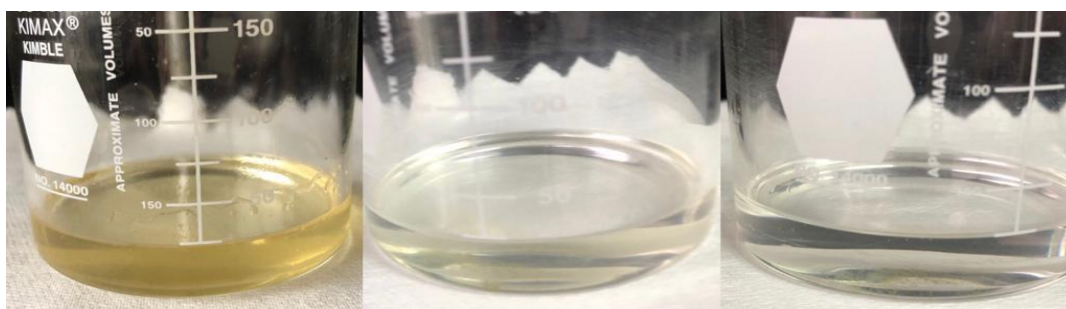
**Figura 40 Extracto acuoso y cloroformo en un embudo separador**



Nota: Elaboración propia, 2020.

Cada vez que el extracto acuoso se mezclaba con los 25mL de disolvente, el color amarillo del extracto acuoso disminuía y era tomado por el cloroformo, ya que, cada vez los componentes se encontraban disueltos entre la fase no polar. Así que, como el proceso se repitió por triplicado para cada 150mL de extracto acuoso, cada vez quedaba menos concentración de aceite en el agua. Con la tercera repetición la coloración del cloroformo era mínima. (Ver figura 39)

**Figura 41 Cambio de color del cloroformo con respecto al número de repetición**



Nota: Elaboración propia (2020)

Cuando se obtuvo la fase orgánica separada de la fase acuosa, se procedió a agregar unas puntas de espátulas de sulfato de sodio anhidro con la finalidad de eliminar cualquier residuo de agua que pudiera encontrarse en el disolvente. Posteriormente se continuó a evaporar el disolvente para así obtener el aceite esencial puro, esto se llevó a cabo por medio de un rotavapor (Ver figura 40) en el cual, se llevó a una temperatura constante de 61°C a 50rpm hasta evaporar por completo.

**Figura 42 Evaporación del cloroformo en el rotavapor**



Nota: Elaboración propia (2020)

Una vez que se evaporó todo el cloroformo, se procedió a disolver el aceite con 3mL de etanol, para ser trasvasado a un vial con tapa y se forró en papel aluminio para evitar reacciones con la luz, ya que este no era de color ámbar, además se mantuvo en refrigeración para así evitar la degradación con el calor, se almacenó hasta proceder a realizar las pruebas de identificación y microbiológicas.

Seguidamente se procedió a pesar por diferencia en el vial con el aceite esencial para conocer su rendimiento, se obtuvo los siguientes datos:

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{\text{Peso del aceite (g)}}{\text{Peso de la albahca (g)}} \times 100$$

$$\% \text{ Rendimiento} = \frac{0,035 \text{ (g)}}{1596 \text{ (g)}} \times 100$$

$$\% \text{ Rendimiento} = 0,0022\%$$

El dato del rendimiento obtenido del aceite esencial, se encuentra por debajo del rango reportado por Ramírez, Angulo, Olivero, & Santafé (2013), los cuales indican que aplicando el método de arrastre con vapor, va desde 0,04% hasta 0.7%. El rendimiento obtenido es considerablemente menor, y este valor puede deberse a diferencias en el procedimiento de

extracción. Dentro de estas diferencias se puede considerar las variaciones de aceite esencial contenido en las especies de una región a otra, características del suelo y del ambiente donde se encuentren.

Además de que no se encuentra especificado en qué estado fue empleado el material vegetal utilizado por estos investigadores, ya que, si fueron hojas frescas u hojas secas, implica una considerable diferencia debido a la pérdida de agua que existen entre una forma y otra.

La diferencia con en el procedimiento de más relevancia radica en que la mayoría de procedimientos describen la extracción a partir de las hojas secas, y en esta ocasión se realizó con hojas frescas, el problema es que estas poseen un porcentaje de agua que es considerablemente mayor, y los componentes del aceite esencial se encuentran mucho más diluidos, por lo que la cantidad de aceite por gramo de material vegetal es menor.

### **Identificación del aceite esencial de albahaca**

A continuación, se presentan los resultados de las pruebas que se realizaron en la identificación del aceite esencial:

#### ***Propiedades organolépticas***

El aceite esencial de albahaca posee un color transparente con un ligero tono amarillo, posee el olor aromático característico, lo que corresponde a lo descrito por Chirinos *et al* (2009). Este además se encontraba junto con una sustancia cuya coloración y textura era más oscura y líquida,

lo que puede deducirse que dentro de la extracción se arrastran también pigmentos que son solubles en el disolvente utilizado. (Ver figura 41)

**Figura 43 Aceite esencial de albahaca luego de evaporar el**



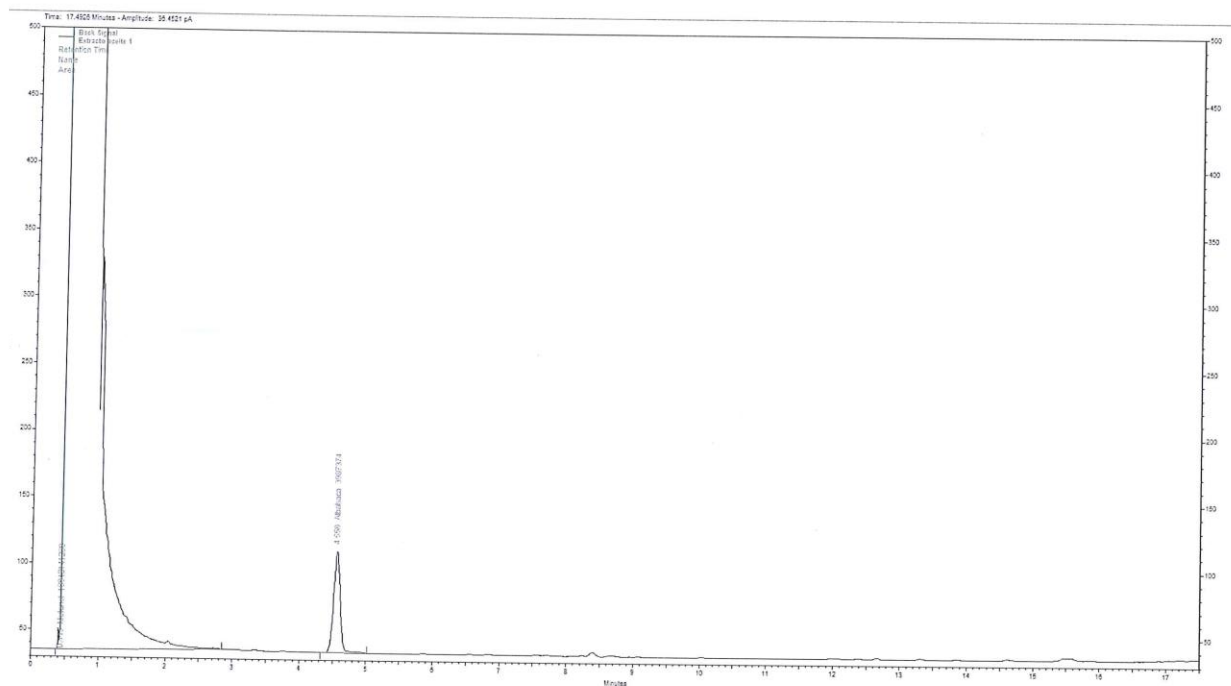
Nota: Elaboración propia (2020)

### *Cromatografía de Gases*

Como complemento en el proceso de identificación del aceite esencial, se procedió a realizar una cromatografía de gases ya que esta técnica es el método más ampliamente utilizado para la separación de compuestos volátiles como los contenidos en el aceite esencial de albahaca, además de ser un método que necesita una instrumentación sencilla y económica. Esta técnica se empleó con el fin de confirmar la presencia de linalool de la muestra.

Esta identificación se llevó a cabo por medio de la comparación en el cromatograma de la sustancia pura contenida en la biblioteca de la empresa que realizó la prueba, con el de la muestra empleada extraída en el laboratorio, a esta se le realizó una dilución 1mL de muestra en 50mL de metanol. El resultado obtenido (Ver figura 42) se puede observar el primer pico correspondiente al metanol utilizado para la dilución y el segundo pico corresponde a la presencia del linalool.

**Figura 44 Cromatografía de gases de la muestra con aceite esencial de albahaca**



Fuente: Elaboración propia, (2020)

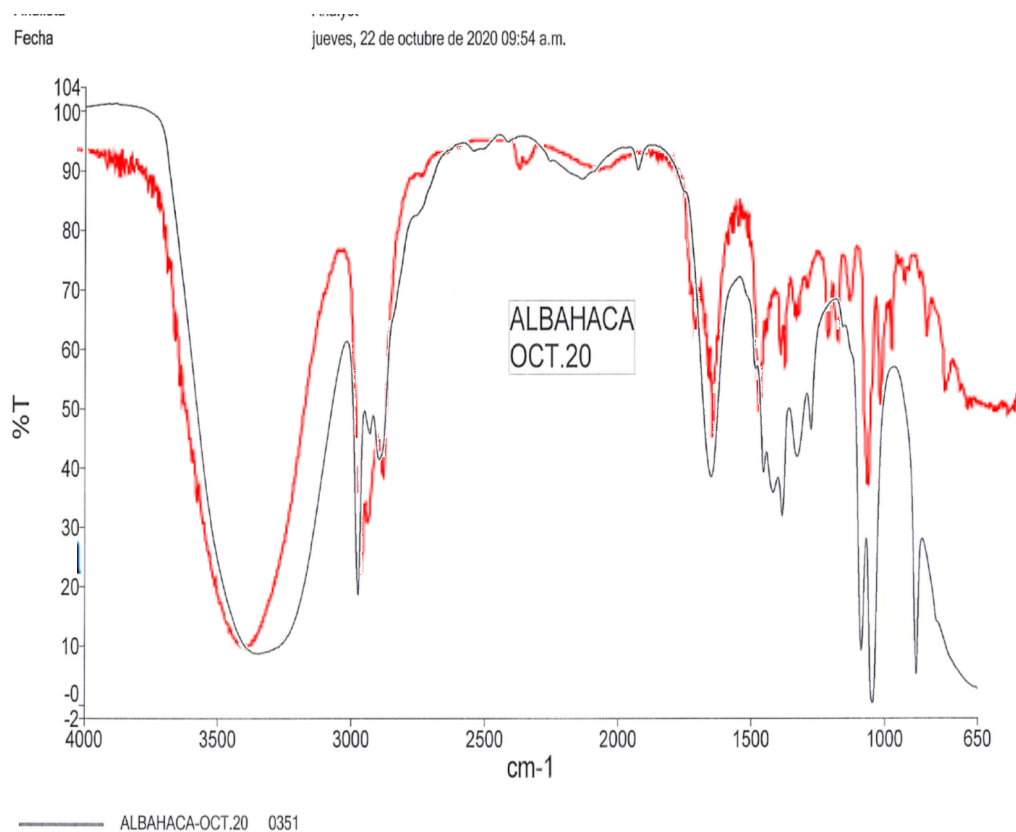
El cromatógrafo de gases está equipado con un puerto de inyección dividido con una relación de división de 5: 1, un detector de ionización de llama y una columna capilar de 0,53 mm x 30 m recubierta con una película de 3,0 µm de fase G43. El helio se utiliza como gas portador a una velocidad lineal de 34,0 cm por segundo. El cromatógrafo está programado para mantener la

temperatura de la columna a 50 °C durante 5 minutos, luego para aumentar la temperatura a una velocidad de 10 °C por minuto a 200 °C, y mantener esta temperatura durante 4 minutos. La temperatura del puerto de inyección se mantiene a 210 °C y la temperatura del detector a 280 °C.

### ***Espectroscopía infrarroja***

El espectro infrarrojo se utilizó con la finalidad de generar una identificación de los grupos funcionales de compuestos orgánicos contenidos en el extracto. Los resultados obtenidos de la muestra de aceite esencial de albahaca obtenida en el laboratorio tienen un alto porcentaje de similitud con el espectro de control descrito por Chirinos *et al* (2009), como se logra observar en la figura 43, en donde se interponen los dos espectros, siendo el espectro obtenido (negro), y el de control (rojo).

**Figura 45 Comparación del espectro infrarrojo del aceite esencial de albahaca contra el espectro control**



Nota: Elaboración propia (2020), basado en Chirinos *et al.* (2009).

Las ligeras diferencias encontradas con las señales obtenidas se pueden deber a las diferencias en las condiciones analíticas en las que se elaboraron ambas investigaciones, además de las

discrepancias en la composición química que pueda existir entre la albahaca cultivada en Costa Rica y la de control ubicada en Venezuela.

Además de que el aceite esencial estudiado se encuentra en mayor concentración por lo que las señales pueden verse con mayor intensidad y de igual manera se pueden estar encontrando otro tipo de metabolitos. También, otro aspecto a mencionar es que posiblemente los equipos utilizados no son similares

Una vez comparado el espectro obtenido contra los teóricos de las moléculas de eugenol y ergosterol, no se encuentra un alto grado de similitud, lo que puede atribuirse a que los espectros de estas moléculas se realizaron con muestras de las sustancias puras, al contrario de la muestra extraída en laboratorio, en la cual se encuentran presentes múltiples compuestos los cuales no fue posible de identificar, además de que la no presencia de picos característicos se puede deber a que se encontraban en muy poca concentración en la muestra extraída.

Con respecto a las bandas obtenidas se puede interpretar la presencia de los siguientes tipos de enlace (Ver tabla 8) y por lo tanto comprobar la presencia de los grupos funcionales de los principales componentes del aceite esencial de albahaca, que han sido descritos anteriormente:

**Tabla 8 Bandas obtenidas en el espectro infrarrojo del aceite de albahaca**

<b>Banda</b>	<b>Frecuencia (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Enlace</b>	<b>Grupo funcional Asignado</b>	<b>Frecuencia de Grupo</b>
1	655,04	-	No identificado	-
2	878,78	-	No identificado	-
3	1043,99	-	No identificado	-
4	1086,74	C-O	Alcoholes, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1050-1300
5	1274,42	C-O	Alcoholes, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1050-1300
6	1327,58		No identificado	-
7	1382,35	C-H	Alcanos	1340-1470
8	1416,10	-	No identificado	-

9	1452,00	-	No identificado	-
10	1648,09	C=O	Alquenos	1680-1600
11	1923,28	-	No identificado	-
12	2134,83	-	No identificado	-
13	2895,53	C-H	Alcanos	2850-2970
14	2930,25	C-H	Alcanos	2850-2970
15	2975,70	C-H	Alcanos	2850-2970
16	3351,03	O-H	Alcoholes con enlaces de hidrógeno, fenoles	3200-3600

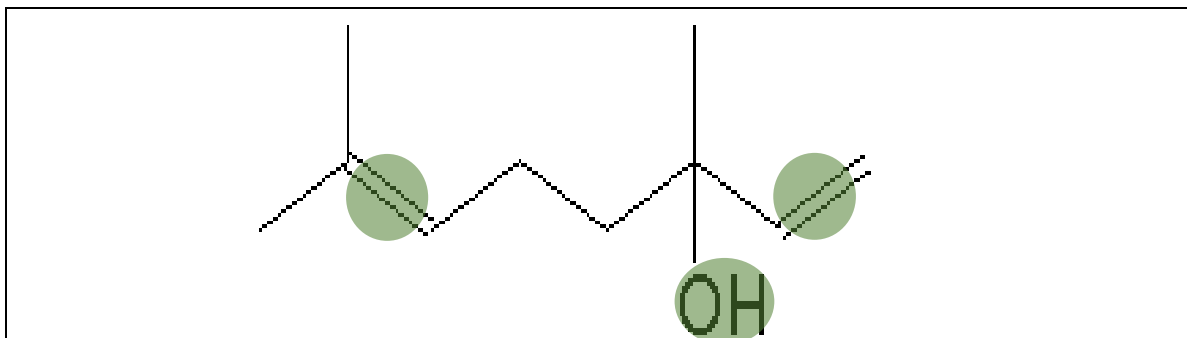
Elaboración propia (2020), basado en Kadhim, Sosa & Hameed (2016)

Del espectro infrarrojo se obtienen una totalidad de 16 señales, de los cuales se toman en cuenta para identificar los grupos los grupos funcionales más representativos, ya que, el aceite de albahaca posee más de 30 compuestos que dificultan la identificación por medio de un infrarrojo. Por lo cual, una vez identificados los grupos funcionales de interés de las moléculas en estudio se procede a reconocerlos con la finalidad de comprobar la presencia de estos.

Para la molécula del linalool se puede observar en la tabla 9, la presencia de dos grupos alquenos, los cuales están representados en las señales obtenidas en las frecuencias  $1648,09\text{ cm}^{-1}$ . Además, se identifica el alcohol presente en la frecuencia  $3351,03\text{ cm}^{-1}$ . Por lo que se puede suponer la presencia de la molécula de linalool en la muestra obtenida.

**Tabla 9 Identificación de grupos funcionales de la molécula de linalool**

Compuesto		Linalool	
Enlaces presentes en la molécula	Grupos funcionales de importancia en la molécula	Presente en la espectroscopía IR	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )
C=C	Alquenos	Sí	1648,09
O-H	Alcohol	Sí	3351,03



Nota elaboración propia (2020)

**Tabla 10 Identificación de grupos funcionales de la molécula de cinamato de metilo.**

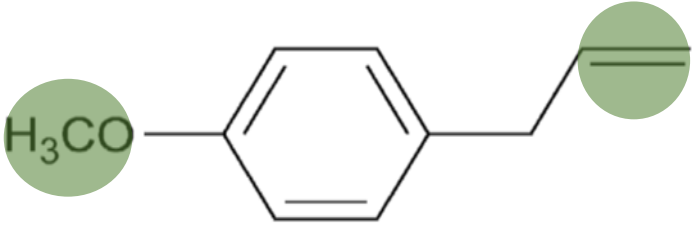
Compuesto		Cinamato de metilo	
Enlaces presentes en la molécula	Grupos funcionales de importancia en la molécula	Presente en la espectroscopía IR	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )
R-C=O-O-R	Éster	Sí	1086,74 / 1274,42
<p>The image shows the skeletal structure of methyl cinnamate, consisting of a benzene ring attached to a propenoate chain. A green circle highlights the ester functional group (the carbonyl oxygen and the methoxy group).</p>			

Nota: Elaboración propia, (2020).

La molécula cinamato de metilo posee un grupo funcional representativo el cual es un éster, que fue identificado por medio de las señales reportadas en la frecuencia de 1086,74 / 1274,42cm<sup>-1</sup>. Se toman las dos bandas como posibles señales, ya que, estas dos se encuentran dentro del rango para los esterés y puede diferenciarse a cuál de los dos corresponde. De igual manera se confirma la presencia del cinamato de metilo. (Ver tabla 10)

**Tabla 11 Identificación de grupos funcionales de la molécula de metil chavicol**

Compuesto		Metil Chavicol	
Enlaces presentes en la molécula	Grupos funcionales de importancia en la molécula	Presente en la espectroscopía IR	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )
C=C	Alquenos	Sí	1648,09
C-O	Éter	Sí	1086,74 / 1274,42



Nota: Elaboración propia, (2020)

La molécula del metil chavicol, también conocido como el estragol, posee principalmente dos grupos funcionales, el primero un éter el cual se considera que puede estar en las señales de 1086,74 ó 1274,42cm<sup>-1</sup>. Se toman las dos señales por el mismo motivo anterior de que estos grupos funcionales poseen la frecuencia en un rango de 1050 y 1300c m<sup>-1</sup>, y estas dos señales se encuentran dentro de este. También esta molécula posee un alqueno el cual se representa por medio de la señal reportada en 1648,09 cm<sup>-1</sup>. Debido a estas dos señales representadas en el infrarrojo se puede considerar la presencia de esta molécula en el aceite esencial. (Ver tabla 11)

**Tabla 12 Identificación de grupos funcionales de la molécula de eugenol**

Compuesto		Eugenol	
Enlaces presentes en la molécula	Grupos funcionales de importancia en la molécula	Presente en la espectroscopía IR	Frecuencia (cm <sup>-1</sup> )
C=C	Alquenos	Sí	1648,09
O-H	Alcohol	Sí	3351,03
C-O	Éter	Sí	1086,74 / 1274,42

Nota: Elaboración propia, (2020)

La molécula de eugenol presenta tres grupos funcionales característicos, los cuales consisten en un alqueno, un éter y un alcohol, estos están señalizados en el infrarrojo por las señales obtenidas en las frecuencias de: 1648.09, 1086.74 / 1274.42 y 3351.03 respectivamente, Esto confirma la presencia de esta molécula de eugenol en el extracto del aceite esencial de albahaca. (Ver tabla 12)

Es importante aclarar que los grupos funcionales correspondientes a grupos aromáticos no están identificados debido a que en el aceite esencial de albahaca se tienden a encontrar variados compuestos de este tipo, además de que los aromáticos se pueden encontrar sustituidos en diferentes posiciones y en diferentes proporciones. Lo que genera múltiples señales que no dan un resultado claro e imposibilita identificar un compuesto de este tipo en específico.

**Demostrar la capacidad antimicrobiana del extracto natural de la albahaca (*Ocimum basilicum*) contra las tres principales bacterias relacionadas con el acné: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, mediante pruebas microbiológicas.**

Para el desarrollo de este objetivo, se procedió a realizar las pruebas de sensibilidad microbiana del aceite esencial obtenido, basado en la metodología descrita en el capítulo general número <51> de la USP 42. El laboratorio encargado de realizar las pruebas microbiológicas, cuenta con control de calidad en un laboratorio fisicoquímico y microbiológico que pertenece a una empresa farmacéutica de Costa Rica.

**Resultados microbiológicos**

Para iniciar con este ensayo el laboratorio encargado de realizar la prueba procedió primeramente a preparar los medios donde van a cultivarse los tres microorganismos. Las suspensiones bacterianas utilizadas para la inoculación dieron como resultado un recuento microbiano de 9, 6.2 y 7 ufc/mL para *S. epidermis*, *P. acnes* y *S. aureus* respectivamente, lo cual puede observarse en las fotografías a los cultivos en la tabla 12 y los resultados en la tabla 13 en la categoría de recuento inicial. Esta concentración inicial de ufc/mL se calcula a partir de la concentración de microorganismos en cada inóculo y las diluciones realizadas para alcanzar conteos adecuados.

Una vez inoculados se incubaron las placas Petri desechables a  $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ , para luego tomar muestra a los 7 días, los cuales como se observa en la tabla 13, dio como resultado un recuento de 4,3, 2 y 5,5 ufc/mL para *S. epidermis*, *P. acnes* y *S. aureus* respectivamente, lo que indica una considerable disminución en la concentración de unidades formadoras de colonias a los 7 días de aplicar la solución de aceite esencial.

Una vez transcurridos esos siete días, se vuelve a revisar el cultivo a los 14 días de su inoculación inicial, la muestra tomada a este periodo de tiempo dio como resultado un recuento de 0.6, 0 y 0.9 ufc/mL para *S. epidermis*, *P. acnes* y *S. aureus* respectivamente (Ver tabla 13) y se registraron todos los cambios de apariencia observados en este intervalo de tiempo, como se logra ver en la tabla 14 en la sección de “recuento a los 14 días” para cada bacteria.

La dilución del aceite esencial de albahaca a una concentración al 2,5% cumple con los criterios y los requisitos de eficacia antimicrobiana contra los microorganismos ensayados, ya que, cumplió

con lo establecido que es la reducción logarítmica de no menos de 2 unidades y no observar un incremento de más de 0.5 unidades. Esto del incremento se puede explicar en que la USP en el capítulo general <51> da la posibilidad de que en los 7 y los 14 días puede haber un incremento en las ufc que a pesar de ello no invalidan el resultado, este incremento se puede deber a la incertidumbre asociada a las pruebas microbiológicas.

En esta prueba hubo una reducción de la totalidad de las unidades de la bacteria *Propionibacterium acnes*, una disminución de 8.4 unidades para *S. epidermis* y de 6.1 unidades para *S. aureus*. En las placas donde a los 14 días todavía se encuentran ufc/mL no se aprecian en la imagen se debe a que el tamaño de las mismas es muy pequeño y que para poderlas visualizar se requiere la utilización de un equipo que ilumina la base y que además posee aumento.

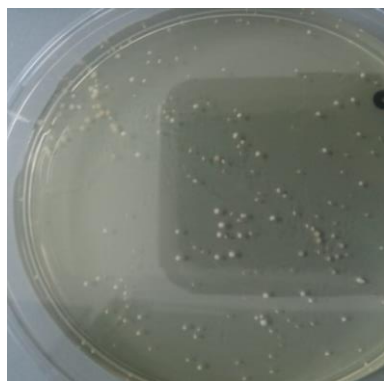
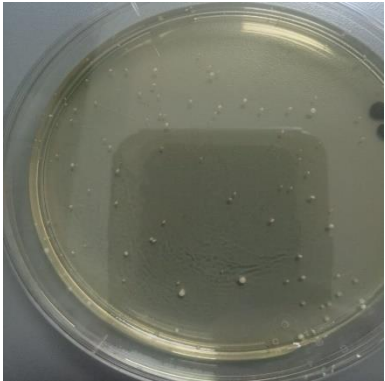
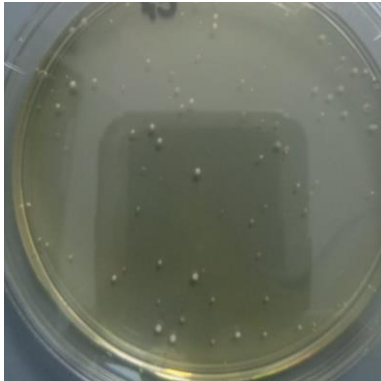
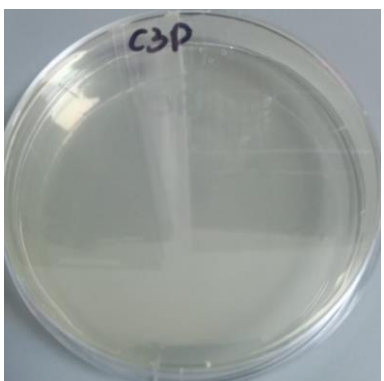
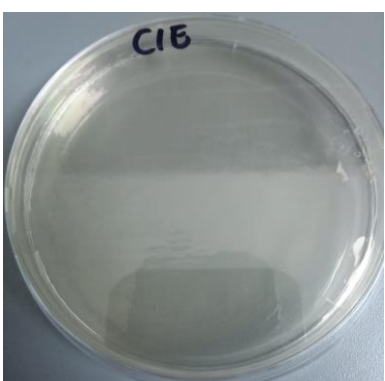
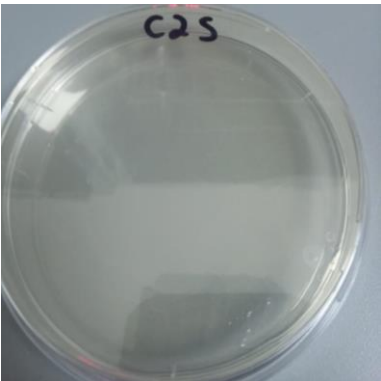
Basado en el resultado se puede interpretar que la bacteria que muestra una mayor sensibilidad a los 14 días de la *Propionibacterium acnes*, en segundo lugar, se establece la bacteria *S. epidermis* y la que mostró la menos disminución fue la *S. aureus*, aun así, todas se encuentran dentro del rango aceptado que comprueban la actividad antimicrobiana del aceite esencial de albahaca. Es importante agregar que no fue posible obtener la concentración mínima inhibitoria del aceite esencial, ya que resultaba ser altamente costoso y no se poseen los medios para costearlo.

**Tabla 13 Resultado del análisis de sensibilidad antimicrobiana reportado en unidades formadoras de colonias.**

Resultado	Cepas de prueba		
	<i>S. epidermis</i> ATCC 12228	<i>Propionibacterium</i> ATCC 11827	<i>S. aureus</i> ATCC 6538
Recuento inicial log10	9	6,2	7
Recuento 7 días log10	4,3	2	5,5
Recuento 14 días log10	0,6	0	0,9

Nota: Elaboración propia, (2020).

**Tabla 14 Imágenes del medio de cultivos ante y después del ensayo.**

Resultado	Cepas de prueba		
	<i>S. epidermis</i> ATCC 12228	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827	<i>S. aureus</i> ATCC 6538
Recuento inicial			
Recuento 14 días			

Nota: Elaboración propia, (2020).

**Elaboración del estudio de preformulación con calidad basada en diseño para la elaboración de un gel con actividad antimicrobiana a base del extracto de albahaca (*Ocimum basilicum*).**

**Elección de los materiales**

Para iniciar el estudio de formulación se procedió a buscar cada uno de los componentes básicos para la formulación de un hidrogel, los cuales consisten en el agente gelificante, agentes neutralizantes, humectantes, y el agente para la hidratación. Estos además fueron sometidos a un estudio de sus características y sus propiedades fisicoquímicas con el fin de conocer compatibilidades, cantidades necesarias y el proceso correcto de formulación.

### ***Agente gelificante***

Iniciando por la elección del gelificante, se seleccionó a un carbómero, como el carbopol, este material según Rowe, Sheskey y Quinn (2009) tiene la capacidad de actuar como material bio-adhesivo; agente de liberación controlada; agente emulsionante; estabilizador de emulsión; modificador de reología; agente estabilizador entre otros, sin embargo, en esta formulación será utilizado como agente gelificante, que para dicha finalidad el Handbook de excipientes elaborado por los mencionados autores, el porcentaje requerido para actuar como agente gelificantes va de un 0,5% a un 2% de la mezcla total y manteniéndose a rango de pH de 5 a 5-7 para mayor estabilidad, este carbómero no posee incompatibilidades con los demás componentes de la mezcla que se describirán a continuación y sus características fisicoquímicas son estables y óptimas para la formulación.

### ***Agente neutralizante***

Seguidamente se procede a elegir el agente neutralizante, con la finalidad de mantener los niveles de pH deseados en la formulación, en este caso se eligió a la trietanolamina como agente neutralizante y además tiene la ventaja de que esta también actúa como emulsificante de productos lipofílicos, según Rowe *et al.* (2009) su concentración recomendada en la mezcla de aplicación tópica abarca desde el 2% al 4%, acoplándose al deseo de firmeza del gel y del rango de pH en el cual se desea mantener.

### ***Agente humectante***

Con respecto a humectante empleado debe actuar evitando la evaporación del agua de la mezcla, este componente también mejora la extensibilidad del preparado sobre la piel. Se ha seleccionado la glicerina como humectante que es de gran popularidad, ya que también tiene la capacidad de disolver ciertos componentes de carácter liposoluble. Este material debe emplearse en un porcentaje menor o igual a 30% en la formulación para poder cumplir su función humectante, además si se utiliza en un porcentaje de 5,0% a 15,0% puede también cumplir un papel de vehículo en el hidrogel, este material no presenta incompatibilidades con los demás componentes de la formulación.

### ***Agente antimicrobiano***

Otro componente importante en la formulación es el de un antimicrobiano que inhiba cualquier crecimiento de microorganismos dentro de la formulación. Este agente antimicrobiano corresponde

al ácido benzoico. Este componente es muy utilizado en cosméticos y productos farmacéuticos como preservante antimicrobiano cuando se utiliza en un rango de pH de 2.5 – 4.5

### **Cantidad de cada material según su función**

Una vez establecidos los componentes que serán utilizados para la elaboración del gel y su función en la mezcla, se procede a conocer las cantidades necesarias de cada uno para poder producir la forma farmacéutica (Ver tabla 15).

**Tabla 15 Materiales, función y cantidad requerida para la formulación de un hidrogel**

Material	Función	% recomendado	% Utilizado	Cantidad Utilizada para 100 mg (mg)
Carbómero	Agente gelificante	0,50 – 2,00	1,00	1,00
Trietanolamina	Emulsificante	2,00 - 4,00	3,00	3,00
Glicerina	Humectante	≤ 30	15,00	10,00
Ácido Benzoico	Preservante antimicrobiano	0,1 - 0,20	0,20	0,20
Agua	Solvente	csp	80,80	85,80

Nota: Elaboración propia (2020) basado en Rowe et al. (2009)

### Propuesta de formulación del gel

Una vez se establecieron los componentes de la formulación y sus cantidades, se procede a iniciar con la formulación de hidro gel, se procedió a lavar todo el material necesario, secarlo y prepararlo para el proceso, se pesó en el beaker #1 la glicerina con el ácido benzoico y se dejó mezclando con ayuda de un agitador magnético durante 30 minutos, hasta que todo el ácido se encontrara completamente disuelto y se encuentren de una manera homogénea.

En el beaker #2 se añadió el carbopol con agua que se encontraba previamente a 50°C, esto se mantuvo en agitación manual con un agitador de vidrio, ya que, una vez que el carbopol está en contacto con el agua este aumenta mucho la viscosidad y la pastilla agitadora no puede funcionar correctamente. (Ver figura 46)

**Figura 46 Beaker 1: Glicerina con ácido benzoico. Beaker 2:**



Nota: Elaboración propia (2020)

Una vez que se obtenga una mezcla uniforme de la glicerina con el ácido benzoico y el carbopol se lograra disolver en su totalidad, se procedió a trasvasar el contenido del beaker 1 al beaker 2 y se mantuvo en agitación constante por 40 minutos, hasta que se unificara toda la mezcla. Posteriormente se adicionó 10 gotas de trietanolamina y se agitó manualmente con un agitador de vidrio para luego incorporar el agua necesaria para obtener 100 gramos de producto, y se continuó agitando por otros 30 minutos hasta que el gel adquirió una consistencia uniforme.

**Figura 47 Medición de pH de la forma farmacéutica**



Nota: Elaboración propia (2020)

Al gel una vez preparado se le agregó un estimado de aceite esencial con la finalidad de conocer si la formulación, no se consideró una concentración específica porque se desconoce el grado de pureza del aceite. Una vez se lleva a cabo este paso cambiar su color ligeramente a amarillo, se mezcló y se procedió a medir el pH de la formulación, ya que este debe tener una medida de 4, para cumplir con los rangos de cada uno de los componentes de la mezcla sin que estos dejen de cumplir su función. (Ver figura 47). Posteriormente una vez liso el gel con el aceite esencial, se procede a envasar en tubos colapsibles de aluminio, para que así se mantengan protegidos de la luz solar y del ambiente. (Ver figura 48)

Es importante recalcar la influencia de pH de la formulación, ya que, además de ser el pH adecuado para todos los componentes también es compatible con el pH de la piel del rostro por lo que debe ser tomado en cuenta que el pH normal del cutis según Maldonado, (2014), se encuentra en un rango de 4,0-4,9 y el rango de pH en el cual se desarrollan bacterias como *C. acnes* y *S. aureus* se encuentra entre 6,0-7,0 y 5,5-7,0 respectivamente, por esta razón es que se formuló el hidrogel pensando un pH de 4 para así poder disminuir el crecimiento de las bacterias y también restablecer el pH normal de la piel afectada.

**Figura 48 Forma farmacéutica en tubos colapsibles**



Nota: elaboración propia (2020)

El tipo de hidrogel formulado según lo anteriormente descrito por Barrera *et al.* (2019) es de tipo físicamente reticulado, ya que en su elaboración no le utilizó ningún agente reticulante, Además su textura es semisólida, lo que le confiere la ventaja de ser fácil a la hora de la administración del medicamento. Además, este hidrogel cuenta con la característica de ser bioadhesivo, ya que dentro de su conformación se encuentra el carbopol, es cual cumple con los dos requisitos descritos, los cuales son que sea de naturaleza biológica Y el segundo, es que es polimérico de alto peso molecular, mayor o igual a 100. Esta característica de ser bioadhesivo le confiere mejor grado de absorción, grado de reticulación.

**Tabla 16 Especificaciones del producto terminado**

Empaque primario	Tubos colapsibles de aluminio con barniz epoxi fenólico con tapa de polietileno de alta densidad
Aspecto	Masa semisólida con una ligera turbidez característico
Olor	Característico al aceite esencial de albahaca
Color	Levemente amarillento

Peso específico	0,90 - 1,00
pH	4-4.5
Viscosidad	75000- 250000 cps
Llenado mínimo	V10 $\geq$ 100%, ninguna unidad es menor al 90%
	V30 $\geq$ 100%, el promedio de las 30 unidades, no debe ser menor a la cantidad del etiquetado y no más de una unidad puede ser menor al 90% del etiquetado

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

En base a los resultados obtenidos del presente trabajo de investigación, se considera de suma importancia aportar las siguientes conclusiones en concordancia de cada objetivo específico:

- El método de extracción por arrastre de vapor fue un método adecuado para poder separar los componentes deseados del material vegetal con la mínima cantidad de sustancias indeseadas. El porcentaje de extracción va a depender del origen del material vegetal y del tratamiento previo a la extracción que se le dé a este como lo es si el material está seco o verde.
- El porcentaje de rendimiento obtenido de la extracción fue de 0,0022%. Dependiendo de las variables explicadas en el punto anterior.
- La prueba de identificación de los grupos funcionales fue llevada a cabo por medio de espectroscopía infrarroja, la cual indicó la posible presencia de los grupos funcionales característicos de los principales metabolitos contenidos en el extracto natural.
- El extracto natural de albahaca podría poseer la capacidad antimicrobiana necesaria para inhibir los microorganismos *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* en cuestión, dentro de los criterios establecidos por la USP 42 en el capítulo general <51>, por lo que es una opción viable para la producción de un nuevo medicamento antimicrobiano tópico para el acné vulgar.
- Los estudios de preformulación y diseños teóricos realizados de la forma farmacéutica a elaborar, fueron la base para el desarrollo de formulación de un gel con las propiedades necesarias para funcionar como un vehículo para administrar el extracto natural en la piel.

## **Recomendaciones**

### **Universidad internacional de las Américas**

Se le recomienda a la universidad invertir en más tecnología analítica fisicoquímica, así como equipos para realizar pilotajes de lotes, para análisis microbiológico que permitan desarrollar mejores investigaciones además de ampliar el espectro para desarrollar nuevos temas, y así disminuir la dependencia de terceros.

### **Futuras investigaciones**

A las personas que deseen extraer el aceite esencial de la albahaca o de alguna planta, se recomienda estudiar todos los métodos disponibles y conocer cual se acerca mejor a la sustancia que se desea extraer, ya que muchos tienden a arrastrar sustancias indeseadas.

Para la extracción de la albahaca se recomienda probar el proceso a partir de hojas secas, ya que, al eliminar el peso del agua, aumenta la concentración de los aceites y con esto mejora el rendimiento de la extracción.

Se recomienda considerar otras formas farmacéuticas que puedan favorecer la aplicación y la absorción del principio activo. Así como extender las pruebas a los extractos puros, esto debido al bajo rendimiento de los extractos lo que podría limitar el alcance de una concentración activa adecuada al estar incorporado en una forma farmacéutica. Además de que el bajo rendimiento de la extracción que podría limitar el número de unidades a obtener en caso de una eventual comercialización.

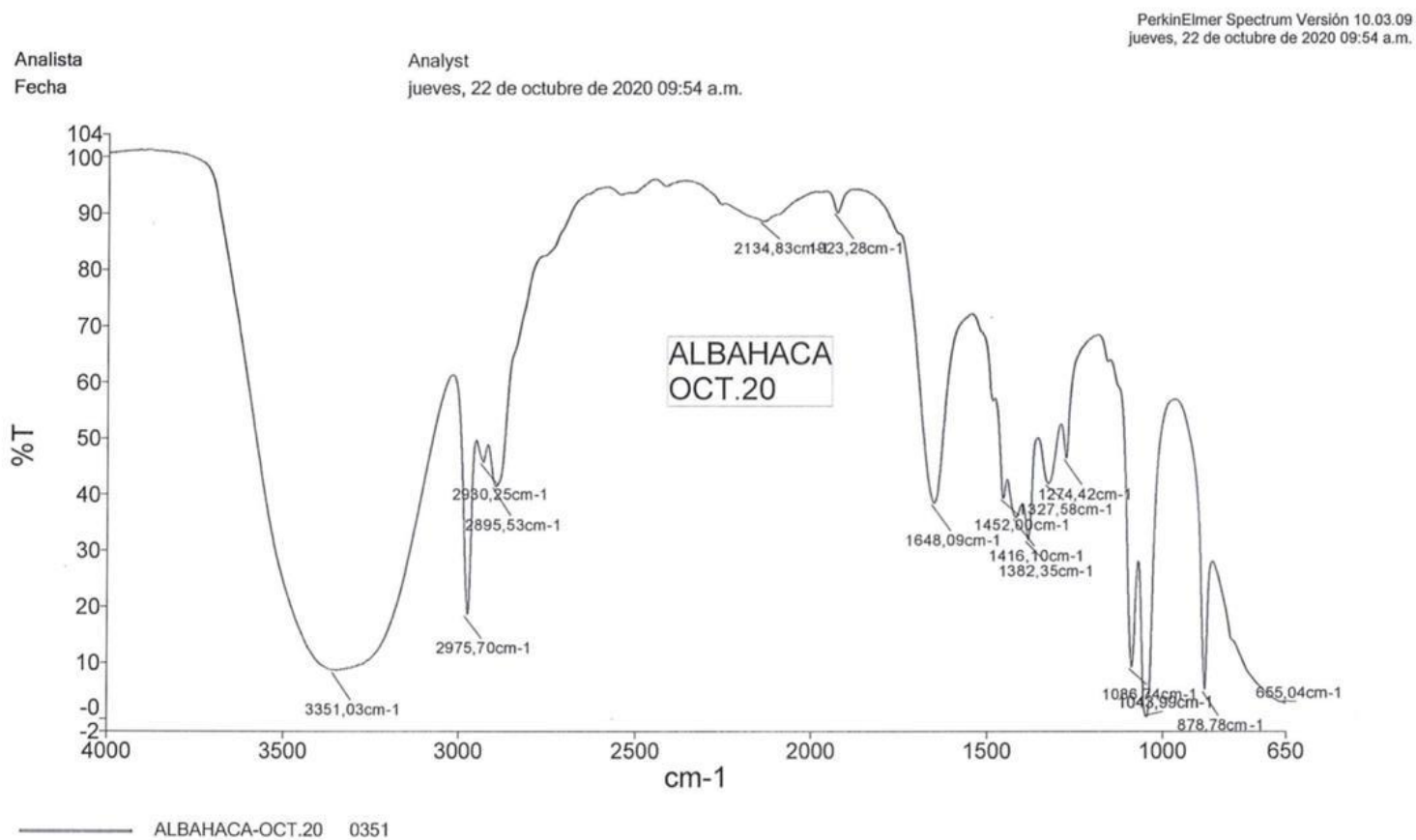
### **Población en general**

A la población en general, especialmente usuarios de antibióticos, se recomienda utilizar correctamente estos medicamentos y seguir al pie de la letra las indicaciones, para que así, estos no vayan perdiendo su efectividad.

Además, si van a optar por opciones naturales como coadyuvantes a la terapia farmacológica recomendada por el especialista no suspender esta y consultar con el médico para que sea este el que con respaldo científico valore los resultados farmacológicos y evidencia la efectividad de la terapia en conjunto con la opción natural.

## ANEXOS

## Anexo 1 Espectroscopia infrarrojo del aceite de la albahaca.



## Anexo 2 Certificado de análisis de la eficacia antimicrobiana del aceite de albahaca

Resultados		Cepas de prueba				
		<i>S. epidermis</i> ATCC 12228	<i>Propionibacteriu</i> <i>m</i> ATCC 11827	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404
Recuento inicial log <sub>10</sub>	9	6,2	7	NA	NA	
Recuento 7 días log <sub>10</sub>	4,3	2,0	5,5	NA	NA	
Recuento 14 días log <sub>10</sub>	0,6	0,0	0,9	NA	NA	
Recuento 28 días log <sub>10</sub>	NA	NA	NA	NA	NA	

Resultado	APROBADO CONTROL DE CALIDAD	NA Firma del Analista Microbiológico / Fecha 26-Oct-20
		NA Firma del Jefe de Control de Calidad / Fecha 22-Oct-20

**Conclusión:** La muestra presenta actividad antimicrobiana contra los microorganismos ensayados al cumplir con las reducciones logarítmicas de no menos de 2 unidades, no se observa incremento de más de 0,5 unidades para categoría 2 (tópicos).

Observaciones: El laboratorio de CC se reserva el compartir toda información que considere de carácter privado con el interesado o solicitante de la prueba. La sepa ATCC 6538 es propiedad de este laboratorio microbiológico, las sepas ATCC 12228 y ATCC 11827 fueron aportadas por el interesado procedentes de un tercero. El análisis se ejecuta y reporta sin mediar cobro alguno por parte del laboratorio. El extracto fue diluido al 50% con una solución acuosa y tensiactivo para aumentar la actividad del agua y ajustar la muestra a la metodología. El laboratorio no tuvo participación alguna durante el proceso de obtención de la muestra denomina como extracto de albahaca. La prueba se finaliza a los 14 días a solicitud del interesado.

## Bibliografía

- Arctander, S. (2019) *Perfume & Flavor Chemicals (Aroma Chemicals)*. Rutgers University
- Ahmad, N., Drew, L. & Plorde, J. (2011). *Microbiología Médica*. McGraw-Hill
- Alós, J. (2015). Resistencia Bacteriana a antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692-699.
- Alvarao, K. (2019). Clasificación por potencia de las propiedades bactericidas de seis plantas de uso común en la cocina costarricense para su utilización como posible tratamiento de apoyo de antibióticos en infecciones causadas por *Escherichia coli*. [Tesis de licenciatura] Universidad Interacional de las Américas. Costa Rica.
- Ananieva, L. (2017). *Aceites ecenciales para tu salud y belleza*. Tekime
- Angles, E. (2018). Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana ¿hacia dónde vamos? *Revista Médica Herediana*, 29, 3-4.
- Aziemah, M. Rosna, T., Elnaiem, M., Hashimah. E. (2016) In vitro flowering, glandular trichomes ultrastructure, and essential oil accumulation in micropropagated *Ocimum basilicum L.* *The Society for In Vitro Biology*, 52: 30-314.
- Bagué, A. (2012). *Tecnología Farmacéutica*. Club Universitario.
- Balboa, L. & Milenka, H. (2014). Equipo Experimental para la Destilación por arrastre de Vapor de Aceites Escenciales. *Revista Tecnológica*. 12 (18), 12- 14.
- Barrera, C., Lara, D., & Francisco, E. (2019). Síntesis y evaluación antibacteriana de una formulación basada en hidrogel con propiedades de “slow release” de ampicilina frente a cepas de *Escherichia coli* (Doctoral dissertation, Universidad de Talca (Chile). Escuela de Tecnología Médica.).
- Basulado, J., (2006). *Microbiología biomédica*. Atlante S.R.L.
- Belloso, W. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista Hospital Italiano*, 29, 102-111.
- Beltrán, M., Cantillo, M., & Vivas, A. (2013). Actividad antibacteriana de los aceites obtenidos de *Ocimum basilicum L. var. cinammom*, *O. album*, *O. thyrsoiflorum*, para uso potencial en

fitocosmética. *Investigaciones Andina*, 15(27), 798-810. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239028092006.pdf>

Bilal, A., Jahan, N., Ahmed, A., Bilal, SN, Habib, S. y Hajra, S. (2012). Estudios fitoquímicos y farmacológicos en la revisión de *Ocimum basilicum* Linn-A. *Revista Internacional de Investigación y Revisión Actual*, 4 (23).

Bingham, E. (2012). *Toxicología de Patty*. John Wiley & Sons

Black, J., (2012). *Microbiology. Principles & Applications*. Prentice Hall, Upper

Bologna, J., Schaffer, J. y Cerroni, L. (2017) Libro electrónico de dermatología. Ciencias de la salud de Elsevier.

Borges, E., Toledo, E., Durand, J. (2020) La culminacion de los estudios en las carreras agropecuarias y forestales. Editorial Universitaria

Brooks, G., Jawetz, E., Melnick, J., & Adelberg, E. (2013). *Microbiología Médica*. McGraw-Hill Education

Calle J., Marroquín M., Marín C. & Salazar P. (2020). La minociclina en el acné vulgar. *RECIMUNDO*, 4(1), 39-45.

Carballo, I., Falco, A., Rodríguez, J., Nuñez, M., & Marante, O. (2014). Actividad antimicrobiana de extractos de albahaca. *Ciencia y Tecnología de Alimentos*, 24(3), 48-52.

Caro F. (2015). La Calidad del medicamento. *Rev Panacea*.

Carmilema, C., Delgado, R. (2010). Validación de métodos de microdilución para la actividad antimicrobiana de extractos de plantas (ortiga, ajeno, malva olorosa) (Tesis de licenciatura). Universidad de Cuenca, Ecuador.

Castillo L. (2017) . Aplicación del modelo de Quality by Design (QbD) a la formulación de tabletas de 10mg de un antihistamínico de segunda generación, en Laboratorios. (Tesis de Licenciatura). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Castro, L., Gómez, S., Rodríguez, B., & Bermúdez, M. (2011). Ané Vulgar, el nivel de habilidades sociales y la ansiedad social. *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología*, 4(2), 7-22.

- Cardona J., Álvarez M., Valencia D., Cruz A. & Vallejo (2014). Prevalencia de acné en adolescentes de un municipio Colombiano y percepción asociadas. 10(1).
- Chirinos, M., Velásquez, R., Ascanio, C., Mata, J. y Carrasqueño, A. (2009). Obtención de aceites esenciales de albahaca (*Ocimum basilicum* L.) a partir de tejidos cultivados *in vivo* e *in vitro*
- Claramunt, R., Cornago, P., Esteban, S., Farrán, A., Pérez M., Sanz, D. (2013). Principales compuestos químicos. Editorial UNED
- Claramunt, R., Farrán, A., López, C., Pérez, M., Santa María, G. (2013) Química bioorgánica y productos naturales. Editorial UNED.
- Condori, G., (2020) Avances sobre los efectos terapéuticos de *Ocimum basilicum* L. (albahaca) [Tesis de Bachillerato] Universidad Privada Autónoma del Sur, Perú.
- Covilet, J., Marcano, G., Belloso, G., Brito, D., & Gómez, E. (2012). Efecto antimicrobiano de extractos etanólicos de albahaca (*Ocimum basilicum* L.) sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología Alimentos*, 2(2), 313-320.
- Cruz, E. (2015). Antibióticos vs. resistencia bacteriana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 40(2). Obtenido de <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/95>
- Cowan, M. (2018) Microbiology: A Systems Approach. McGraw-Hill Education
- Drake R., Mitchell A. & Vogl A. (2010). *Anatomía según Grey para Estudiantes*. Elsevier
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A. y Roques, C. (2018). Cutibacterium acnes (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 32(2). 5-14
- Egata, D, Geja, W. y Mengesha, B. (2017). Variabilidad agronómica y bioquímica de las accesiones de albahaca dulce etíope (*Ocimum basilicum* L.). *Acad Res J Agri Sci Res* , 5 (7), 489-508.
- Ege S. (2018). *Química Orgánica*. Reverte

- Errecalde, J. (2009). La evolución del medicamento en la historia. *Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria*, 327-342. Obtenido de [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/27667/Documento\\_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/27667/Documento_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Fariña, N. (2016). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1), 4-5.
- La Convención de Farmacopea de los Estados Unidos (2019). *USP 42. Farmacopea de los Estados Unidos. NF 37*. Obtenido de <https://www.usp.org/about>
- Fica A. (2005). Aspectos básicos sobre antimicrobianos. *Rev Medwave* 5(2).
- Gallegos, M. (2016). Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 77(4), 327-332.
- García, O., Vallejos, B. y Mora, C. (2015) La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Elsevier* 31 (2015) 68-78.
- Gómez, M., Grisales, M. & Tellez, D. (2015) Evaluación de los extractos naturales de citronela, albahaca y lavanda como repelente natural. (Tesis de licenciatura) Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Colombia.
- Gómez G. & Molina W. (2012). Tratamiento del acné. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 69(600), 91-97.
- Gonzales, I., Cabrera, M. y Bermejo, M. (2015). Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos. Universidad Miguel Hernández
- Gutiérrez, J., Zambrano, E., Abizanda, J., Vergé, J., Oliveros, M., Servicio Nacional de Aprendizaje Colombia y Fundación Agricultores Solidarios España. (2009). Aceites esenciales y plantas. Bogotá: Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA).
- Gutiérrez, F. (2010). *Anatomía General*. FIRMAS Press
- Grupo Colombiano de Estudio en Acné, G. C. D. E. (2011). Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné.

*Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 19(2), 129-157.

Guerra-Tapia, A. (2012). Impacto psicológico y social del acné en la mujer adulta. *Hospital Universitario. España*.

Hernández, G., Moreno, A., Porras, A. y Zaragoza, F. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. Médica Panamericana.

Hernández, A., (2017). Modelización de la extracción de aceites vegetales con CO<sub>2</sub> en condiciones supercríticas. (Tesis de grado) Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial, España.

Hernández J. & Prado J. (2015). Estudio monográfico del uso y aplicación de productos naturales en la industria cosmética natural y ecológica. (Tesis de grado). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia.

Hamzah, H., & Lateef, R. (2018). Comparación de la efectividad de los antibióticos y plantas medicinales en la influencia de la bacteria *Propionibacterium ane* causante del acné. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 515-518.

Horcajada C., y Conde E. (2017). Acné juvenil: intervención psicoeducativa en 334 adolescentes. *Piel (Barc)* 32(8), 458-463.

Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., & Amini-Khoei, H. (2018). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of Herbmed Pharmacology*.

Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni. (2018). *Dermatología*. Elsevier Health Sciences

Juvé, J., Viscasillas, A., & Del Pozo, A. (2007). Geles en dermofarmacia: conceptos generales y elementos para su formulación. *Unidad en Tecnología Farmaceutica*, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Kadhim, M., Sosa, A., & Hameed, I. (2016). Evaluation of anti-bacterial activity and bioactive chemical analysis of *Ocimum basilicum* using Fourier transform infrared (FT-IR) and gas

- chromatography-mass spectrometry (GC-MS) techniques. *Journal of pharmacognosy and phytotherapy*, 8(6), 127-146.
- Kafeel, A. (2016) Actividad antifúngicos, fitotóxico y de hemoaglutinación de extractos de metano de *Ocimum basilicum*. *Journal of traditional chinese medicine*; 36(6).
- Kaminsky, A., Florez-White, M., Arias, M. I., & Bagatin, E. (2015). Clasificación del acné: consenso Ibero-Latinoamericano, 2014. *Med Cutan Iber Lat Am*, 43(1), 18-23.
- Kim W. & Mancini, A. (2013). Acné en la infancia: una actualización. *Anales pediátricos* , 42 (10), 418-427.
- Koneman, E., Allen S, Dowell VR, Sommers H. (2006). Diagnóstico Microbiológico. Editorial Médica Panamericana S.A.
- Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D.y Stahl, AD. (2015). Brock biology of microorganisms. Pearson Education, Inc
- Maldonado, A. (2014). Diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el método de Arrhenius (Bachelor's thesis), Universidad Central del Ecuador, Ecuador.
- Martini F., Timmons M. & Tallitsch R. (2009). *Anatomía Humana*. Pearson Education S. A.
- Matiz, C., León, G., & Osorio, M. (2015). Actividad antibacteriana in vitro de diecinueve aceites esenciales frente a bacterias asociadas al acné. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(1), 103-116.
- Matiz, G., Osorio, M., Camacho, F., Atencia, M., & Herazo, J. (2012). Diseño y evaluación in vivo de fórmulas para acné basadas en aceites esenciales de naranja (*Citrus sinensis*), albahaca (*Ocimum basilicum* L) y ácido acético. *Revista Biomédica*, 32, 125-133.
- McMurry, J. (2012) Química Orgánica. Cengage Learning.
- Melchor K., Montes J., Muñoz N., Toledo M., Mena A. & Valencia A. (2019). Acné neonatal. *Dermatol Rev Mex*. 63(1), S101-S103.

- Moscoso S, & Carrasco, V. (2019). Desarrollo de hidrogeles de polivinilalcohol y mucílago de copao con potencial uso en la liberación sostenida de fármacos (Doctoral dissertation, Universidad de Talca (Chile). Escuela de Tecnología Médica.).
- Morguti, S. (2020). Insight into composition of bioactive phenolic. *Plants*. Diciembre; 9(22) diciembre; 9(22).
- Moore K., Dailey A. y Agur A. (2013). *Moore. Anatomía con Orientación Clínica*. Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
- Morales, M. & Morales, J. (2015) *Plantas Medicinales y Medicina Natural*. Editorial Ocho Libros. (pp. 41-15)
- Morales M. & Paniagua M. (2018) Elección del mejor tratamiento para el acné activo y sus cicatrices en Medicina Estética. (Tesis de Maestría). Universitat de Barcelona, España. <https://www.semcc.com/master/files/Tratamiento%20acne%20-%20Dres.%20Morales%20y%20Paniagua.pdf>
- Murray, P., Rosenthal, K. & Pfaller, M. (2014) *Microbiología médica*. Elsevier.
- Nassar, M, El-Segai, M y Mohamed, S (2013). Estudios botánicos sobre *Ocimum basilicum L.* (Lamiaceae). *Revista de Investigación de Agricultura y Ciencias Biológicas* , 9 (5), 150-163.
- Navarro, F., Ruíz, R., & Pérez, I. (2019). Doxiciclina, ¿antibiótico y/o antiinflamatorio? Usos más frecuentes en dermatología. *Actas Dermosifilográficas*, 1-10.
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (2020). Inocuidad y calidad de los alimentos. Obtenido de <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/details/es/c/357/>
- Olivares P. (2018). Efecto antibacteriano in vitro del aceite esencial de las hojas de *Ocimum basilicum L.* “albahaca” frente a *Staphylococcus aureus*. (Tesis de licenciatura). Universidad Católica los Ángeles Chimbote, Perú. [http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/5241/EFFECTO\\_ANTIBACTERIANO\\_OLIVARES\\_PACHECO\\_FELICITA\\_CLARISA.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/5241/EFFECTO_ANTIBACTERIANO_OLIVARES_PACHECO_FELICITA_CLARISA.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

Olaya J., & Méndez J. (2003). *Guía de plantas y productos medicinales*. Convenio Andrés Bello

Onofrei, V., Benchennouf, A., Jancheva, M., Loupassaki, S., Ouaret, W., Burducea, M., ... & Robu, T. (2018). Efectos de la fertilización foliar ecológica en la composición de aceites esenciales de albahaca dulce (*Ocimum basilicum* L.) cultivada en un sistema de campo. *Scientia Horticulturae*, 239, 104-113.

Organización Mundial de la Salud (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. [Promover el correcto uso de los medicamentos tradicionales naturales]. [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/WHO-strategy/es/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/)

Organización Mundial de la Salud. (2017). Lista de prioridad global de bacterias resistentes a los antibióticos para guiar la investigación, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos antibióticos. [La OMS indique que el mundo se está quedando sin antibióticos]. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

Organización Mundial de la Salud. (2017) Agentes antibacterianos en el desarrollo clínico.

Organización Mundial de la Salud. Programa de Medicina Tradicional. (2002). Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Paredes D., Pazmiño J., Bravo. A., & Bermeo M. (2019). Afecciones cutáneas comunes en lactantes mayores. *RECIAMUC*, 3(1), 310-327. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.\(1\).enero.2019.310-327](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(1).enero.2019.310-327)

Paredes, R., Yates, B., Insuasty, B. & Zuluaga, H. (2011) Introducción a la Química Orgánica. Programa Editorial UNIVALLE

Peace, J. (2020). Aceites esenciales. Singing Dragon

Pettinelli, N. (2020). Desarrollo de nuevos hidrogeles para aplicaciones biomédicas. (Tesis Doctoral). Universidad da Coruña, España.

- Perry, A. & Lambert, P. (2011) Propionibacterium acnes: infección más allá de la piel, *Revisión de expertos de terapia antiinfecciosa*, 9:12, 1149-1156
- Picardo, M., Eichenfield, LF y Tan, J. (2017). Acné y rosácea. *Dermatología y terapia*, 7 (1), 43-52.
- Press, A. (2020). Aceites esenciales de la A a la Z: Diccionario completo de aceites esenciales para la salud. Editorial Sirio S.A.
- Primo, E. (2020). Química orgánica básica y aplicada. Reverte
- Puente G. (2019). Perfil bacteriológico en pacientes con acné. (Tesis de grado). Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina, España.  
<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36521/TFG-M-M1486.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- Ramírez, R., Angulo, A., Olivero, J., & Santafé, G. (2013). Relación entre la composición química y la actividad antioxidante del aceite esencial de *Ocimum basilicum* L. cultivado bajo diferentes tratamientos de fertilizante. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 18(1), 47-56.
- Rivas, C., Oranday, M. y Verde, M. (2016). Investigación en plantas de importancia médica. OmniaScience.
- Rojas, M., Sánchez, Y., Abreu, Y., Espinosa, I., Correa, M., & Pino, O. (2012). Caracterización química y actividad antibacteriana de aceites esenciales de *Ocimum basilicum* L. y *Ocimum basilicum* var. *genovese* L. *Revista de Protección Vegetal*, 27(2), 130-134. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/rpv/v27n2/rpv10212.pdf>
- Rojas, N., Chaves, E., y García, F. (2006). Bacteriología Diagnóstica. Universidad de Costa Rica
- Rowe, R, Sheskey, P. y Quinn, M. (2009). Manual de excipientes farmacéuticos . Libros Digitales- Prensa Farmacéutica.
- Ruiz, J. (2018). Acné: historia y controversias. *Dermatología Revista Mexicana*, 62(3), 189-191.
- Sáenz, D. (2003). Medicamentos, Plantas Medicinales y Productos Naturales. *Rev Farmacos*, 16(1 y 2), 13-20.

- Sánchez-Saldaña, L. (2012). El acné. *Revista Dermatol Perú. Sociedad Peruana de Dermatología*, 22(2), 81-89
- Serna C., Janniger C., Micali G. y Schwartz, R. (2014). Acné vulgar neonatal e infantil: una actualización. *Cutis*, 94 (1), 13-16.
- Servicio Murciano de Salud (2017). Técnico/a en Farmacia. Editoreal CEP
- Sundarraju, D., Anbu, J., Reeta, R., Senthilkumar, KL y Anjana, A. (2014). Investigación Farmacognóstica y Fitoquímica del Extracto Etanólico en las Hojas de *Ocimum basilicum*. *Revista Internacional de Ciencias Farmacéuticas, Químicas y Biológicas*, 4 (1).
- Tenore, G. (2017) Antioxidante y propiedades antimicrobianas del tradicional verde y púrpura cultivares de albahaca (Napoletano *ocimum basilicum* L.) de la región de campania (Italia). *Taylor y Francis*. 31(17).
- Tisserand, R. & Young, R. (2014). Seguridad de los aceites esenciales. 187-482
- Vallejos, C., Enríquez, M., López, M., Ramírez, B., & Zamora, R. (2011). Acné moderado. Utilidad del tratamiento combinado con antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas*, 32(2), 55-60.
- Vesga, O., Vélez, L., Leiderman, E. y Restrepo, A. (2015) Enfermedades infecciosas de Homo sapiens. Corporación para investigaciones Biológicas
- Vega E. (2011). Acné. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 4(4), 217-225
- Veliz J. (2015). Calidad de Vida y su Relación con el Acné Juvenil Inflamatorio en una Clínica Privada de Lima Metropolitana. (tesis de doctorado). Universidad San Martín de Porres, facultad de medicina, Perú.
- Wink, M. (2015). Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *medicines*, 251-286.
- Wolff K., Johnson R. & Saavedra A. (2014). *Fitzpatrick. Atlas de Dermatología Clínica*. McGraw-Hill.
- Wooward, A. (2020) Notes AP Chemistry. Houghton Mifflin Harcourt

Zouboulis, C., & Bettoli, V. (2015). Management of severe acne. *British Journal of Dermatology*, *172*(1), 27-36.