



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN:
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

TÍTULO: Elaboración de crema-repelente antimosquitos a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia* Swingle) en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UNAN – Managua, Enero 2020 – Junio 2021

Autores: Bra. María Esperanza Benavides Silva
Bra. Elena Tomasovna Hernández Ialovaia

Tutor: PhD. Carla del Carmen Martínez Algaba

Managua, Agosto 2021

DEDICATORIA

A ***Dios*** quien ha sido la guía y me ha concedido la grata oportunidad de recorrer este arduo camino con éxito y a su vez ha sido mi fortaleza inquebrantable para culminar con dicha tan importante etapa de estudios universitarios.

A ***mis padres José Santos Benavides Laguna y María Yadira Silva*** quienes con su ánimo, alegría y calor humano siempre han motivado el sueño de convertirme en una profesional, una persona de bien que pueda estar al servicio de su nación.

A ***mi abuelita materna Rafaela Esperanza Silva*** que con sus sabios consejos me habló de la vida, de cómo sobreponerse ante cualquier obstáculo y con su ejemplo motivó mis ganas de superación personal.

A ***mis sobrinos Miguel Ángel Franco, Mariam Sofía Franco, Marion Elise Franco y Nihan Franco*** que, con sus espíritus infantiles, energías, sus sonrisas dieron un rayo de luz a cada día y a ***mi hermano Carlos A. Franco*** quien siempre fue más que una motivación, un ejemplo a seguir.

María Esperanza Benavides Silva

DEDICATORIA

A ***Dios*** quien siempre fue un pilar importante en mi vida y me ha permitido llegar a este punto.

A ***mis padres Tomás Hernández García y Tatiana Ivanovna Ialovaia*** quienes siempre lucharon por brindarme lo mejor y crecer como una persona íntegra, con valores y deseos de salir adelante siempre.

A ***mi tutora Carla Martínez Algaba*** quien dio todo para enseñarnos y culminar este trabajo.

Elena Tomasovna Hernández Ialovaia

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por darme entendimiento, fe, perseverancia y fortaleza para culminar esta carrera, cumpliéndose así con la meta propuesta.

A **mis padres José Santos Benavides Laguna y María Yadira Silva y familiares** de forma particular a **mi prima Karen Erenia Morales Silva y mi hermano Carlos A. Franco Silva** por su apoyo, dedicación, esfuerzo, motivación y su amor que han sido fundamentales en mi formación académica y humana.

De modo especial a **mi tutora Ph.D. Carla del Carmen Martínez Algaba** quien siempre depositó su confianza en el tema, brindó su ayuda, dedicación, entusiasmo, rigurosidad y constancia fue una guía e instrucción para elaborar este trabajo monográfico, motivó cada paso y enseñó a cultivar ese amor por la ciencia y la investigación.

A la **Lic. Ileana Raquel Ruiz** responsable del **Laboratorio de Tecnología Farmacéutica** por haber permitido el acceso y llevar a cabo los procesos de experimentación requeridos para el desarrollo de este trabajo.

A todo el **personal docente** que fue participe en nuestra formación profesional, en particular al **PhD. Jorge Pitty, MSc. Félix B. López Salgado** y la **MSc. Sara Negaresh** quienes proporcionaron su apoyo durante esta ardua, pero magnifica etapa universitaria.

A la **MSc. Iris Saldívar** quien nos ayudo en el proceso de identificación taxonómica de la especie vegetal a utilizar y del mismo nos emitió una certificación de ello.

A **mi compañera Elena Tomasovna Hernández Ialovaia** quién con su entrega, paciencia, empeño, aptitud y actitud siempre transmitió su energía, alegría, voluntad y sobre todo abnegación para realizar con dedicación esta monografía.

A **todas esas personas, amigos, compañeros** que fueron de grata compañía durante la elaboración de este trabajo, cuyos consejos, aliento y apoyo fueron de suma importancia para permanecer fuerte, firme y confiada en todo lo que significó este proceso.

María Esperanza Benavides Silva

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por hacer que todo ocurriera a su tiempo de grata manera, y ser la fortaleza de mi vida.

A **mis padres Tatiana Ivanovna Ialovaia** y en especial **Tomás Hernández García** por siempre impulsarme a ser mejor en todos los aspectos de mi vida, apoyarme, aconsejarme, hacer que creyera en mis capacidades, animarme en todos los momentos de tristeza y frustración y celebrar conmigo cada pequeño logro, son mi ejemplo a seguir, añadiendo a mis hermanos **Antón, Elizabeth y Thomas** quienes me han instruido mucho y me han apoyado en todo a lo largo de mi vida.

A todo el **personal docente** que fue parte de esta formación profesional, se aprecia la manera en que siempre nos apoyaron y que comparten su conocimiento con gran disposición, mención especial a **profesor Jorge Pitty y profesor Félix B. Salgado, profesora Sara Negareh.**

A **mi tutora PhD. Carla del Carmen Martínez Algaba** a quien admiro mucho por el gran ser humano y la calidad de maestra que es, toda su entrega para que aprendamos y seamos profesionales de excelencia, mis respetos y cariño siempre.

A los **responsables del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, profesora Ileana Ruiz** por facilitar las herramientas necesarias y solucionar eficientemente los inconvenientes dados durante este proceso.

A mi **compañera María Esperanza Benavides Silva** quien me tuvo paciencia y era mi apoyo motivacional cuando quería renunciar, quien dedicó su tiempo y esfuerzo para que saliéramos juntas de este proceso, admiro tus capacidades y aprecio la amistad que cultivamos, agradezco a su familia también por el apoyo.

A **todas esas personas, compañeros y mis amigos** que de una u otra manera aportaron a la realización de este trabajo, es un placer haber compartido con ustedes, les estaré muy agradecida por cada gesto y a **mi gato** que en mis desvelos fue mi fiel compañía y me aliviaba de estrés con sus ronroneos.

Elena Tomasovna Hernández Ialovaia

OPINIÓN DEL TUTOR

Yo, Carla del Carmen Martínez Algaba, docente titular del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias e Ingenierías de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua, en mi carácter de Tutora del Trabajo Monográfico presentado por las bachilleras: María Esperanza Benavides Silva y Elena Tomasovna Hernández Ialovaia, titulado “Elaboración de crema repelente antimosquitos a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*) en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UNAN – Managua, Enero – Junio 2021” para optar el título de Licenciada en Química Farmacéutica, hago constar que he leído la monografía, supervisado y corregido, por lo que considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

El presente trabajo, pretende ser una herramienta importante de apoyo para la realización de otros estudios, durante el desarrollo de este las bachilleras arriba mencionadas realizaron un buen esfuerzo y dedicación en el cumplimiento de cada etapa del desarrollo investigativo.

Aprovecho la ocasión para saludarle y presentarle a usted mis respetos y consideración.

Firmo la presente en Managua el 07 de Junio del 2021.

Atentamente.

PhD. MSc. Carla Martínez Algaba

Doctora en Farmacia

Tutora

Resumen

El incremento preocupante de casos de enfermedades epidemiológicas transmitidas por la picadura de mosquitos (*Aedes aegypti*), tanto a nivel internacional como nacional ha resultado una importante problemática en salud. Las medidas de prevención son la salida inmediata para tratar de contener el impacto de estas sobre la población. Actualmente, los controles biológicos y químicos no tienen los efectos esperados. La adopción de mecanismos de repelencia se ha vuelto una necesidad de primer orden, sin embargo, el uso de productos de origen químico hace notorio la aparición de reacciones adversas a uno de los componentes de la formulación.

Dado que los cítricos son demandados en la industria para la obtención de ácido cítrico, ascórbico y fabricación de saborizantes artificiales tienen una producción anual a nivel mundial bastante elevada. Sin embargo, su importancia radica por las propiedades medicinales que se le atribuyen, a medida que se han estudiado en las distintas épocas de la historia humana. En términos generales tanto el fruto como los extractos de hojas, flores y cáscara (flavedos) del limón (*Citrus aurantifolia swingle*) o bien los componentes activos del aceite esencial tienen propiedades nutraceuticas, antimicrobianas, bioconservadoras, bioenergéticas, insecticidas y repelentes.

La elaboración de un repelente natural, con aceite esencial de flavedos de limón obtenidos mediante la técnica de arrastre de vapor con agua más la aplicación tecnológica, es una solución alterna para reducir la propagación de los virus del Dengue, Zika, Malaria y Chikungunya. Es decir, un medio que reduce el riesgo de ser picado por un mosquito transmisor. Gracias al limoneno y otros metabolitos presentes en el aceite esencial se puede camuflar el ácido láctico, componente protector de la piel, al mezclarse con el dióxido de carbono exhalado (atractivo de estos) dado que logran desequilibrar el sentido del gusto y el olfato de dicho insecto.

Palabras claves: Repelente, crema, mosquitos, *citrus aurantifolia swingle*, aceite esencial, limoneno.

Abstract

The worried increase of cases of epidemiological transmitted diseases by biting mosquitoes (*Aedes aegypti*) as international level as national has resulted an important health care problematic. Prevention measures are an immediate solution treat to contain the impact of these in the population. Now days, biological and chemical control don't get expected effects. The adoption of repellents mechanisms has become a first need, however, chemical products usage makes emphasis on the apparition of adverse reactions to one of the compounds on the formulation.

Citric are demanded by industries to obtain such as citric acid, ascorbic and to manufacture artificial flavors too, they have a very important annual production. Although its importance centralizes in medical properties whose are attributed as they have been studied through the different human's history times. In general terminus as the fruit as the life, flowers and cascara extracts or the essential oil's actives components have the properties such as nutritional therapy, antimicrobial, bioconservators, bioenergetics, insecticides, and repellents.

The natural repellent elaboration, using essential oil lemon from flavedo which is obtained through steam entrainment technique plus the technologic applying, that is to say an alternative solution to reduce the virus of Dengue, Zika, Malaria and Chikungunya propagation. It is to say, a way that reduces the risk of being bite by a mosquito. Thanks to limonene and the other metabolites who are present in the essential oil it can camouflage the lactic acid, skin protector component, when they mix with carbon dioxide exhaled (attractant to theses ones) given that they can unbalance the taste and scent sense of the insect.

Key words: Repellent, cream, mosquitoes, *citrus aurantifolia swingle.*, essential oil, limonene.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
OPINIÓN DEL TUTOR	iii
Resumen	iv
Abstract	v
CAPITULO I APARTADOS GENERALES	
1.1. Introducción.....	1
1.2. Planteamiento del problema	2
1.3. Justificación	3
1.4. Objetivos.....	4
1.4.1. Objetivo general	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA	
2.1. Antecedentes.....	6
2.2. Marco Teórico	10
2.2.1. Generalidades	10
2.2.1.1. Droga	10
2.2.1.2. Fitofármaco.....	10
2.2.1.3. Fármaco o medicamento.....	10
2.2.1.4. Forma farmacéutica	10
2.2.1.5. Uso tópico.....	10
2.2.1.6. Cosmética	10
2.2.2. Cremas Farmacéuticas	11

2.2.2.1.	Origen de las cremas.....	11
2.2.2.2.	Categoría según su función farmacológica.....	12
2.2.2.3.	Clasificación de las cremas.....	12
2.2.2.4.	Componentes básicos de las cremas.....	13
2.2.2.5.	Bases y excipientes.....	13
2.2.3.	Piel.....	17
2.2.3.1.	Funciones de la piel.....	17
2.2.3.2.	Capas o composición de la piel.....	18
2.2.3.3.	Generalidades del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	22
2.2.3.4.	Taxonomía del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	22
2.2.3.5.	Distribución geográfica del <i>Aedes Aegypti</i>	23
2.2.3.6.	Descripción morfológica del <i>Aedes Aegypti</i>	23
2.2.3.7.	Reproducción de los mosquitos.....	24
2.2.3.8.	Ciclo de vida de los mosquitos.....	25
2.2.3.9.	Arbovirus.....	26
2.2.3.10.	Generalidades de las enfermedades ocasionadas por mosquitos.....	26
2.2.3.10.1.	Virus de la Fiebre del Dengue.....	27
2.2.3.10.2.	Fiebre de la Malaria.....	28
2.2.3.10.3.	Virus del Zika.....	28
2.2.3.10.4.	Virus del Chikungunya.....	29
2.2.4.	Repelencia.....	29
2.2.4.1.	Repelentes.....	29
2.2.4.2.	Origen de los repelentes.....	29
2.2.4.3.	Descripción de los repelentes.....	30

2.2.4.4.	Principios activos y forma farmacéutica de un repelente	30
2.2.5.	Mecanismo de repelencia	31
2.2.6.	Elaboración del repelente antimosquitos.....	31
2.2.7.	Generalidades del limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	32
2.2.7.1.	Taxonomía del limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	32
2.2.7.3.	Distribución geográfica del limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	34
2.2.7.4.	Descripción Botánica.....	34
2.2.8.	Aceites esenciales	38
2.2.8.1.	Clasificación de los aceites esenciales.....	39
2.2.8.2.	Propiedades químicas de los aceites esenciales.....	40
2.2.8.4.	Propiedades físicas de los aceites esenciales	42
2.2.8.5.	Naturaleza química de los aceites.....	42
2.2.8.6.	Distribución de los aceites esenciales.....	42
2.2.8.7.	Localización de los aceites esenciales	43
2.2.8.8.	Función de los aceites esenciales.....	43
2.2.8.9.	Usos populares del aceite esencial.....	43
2.2.8.10.	Almacenamiento de los aceites esenciales	44
2.2.8.11.	Toxicología de los aceites esenciales	44
2.2.8.12.	Composición química del aceite esencial de limón.....	44
2.2.9.	Tratamiento de la materia prima.....	47
2.2.10.	Técnicas o métodos de extracción, separación y purificación.....	48
2.2.10.1.	Métodos de extracción.....	48
2.2.10.2.	Clasificación de las técnicas o métodos de extracción	48
2.2.10.3.	Métodos de separación para la obtención de aceites esenciales	49

2.2.10.4.	Destilación por arrastre con vapor.....	50
2.2.11.	Preformulación	52
2.2.11.1.	Principio activo.....	52
2.2.11.2.	Excipientes.....	52
2.2.11.3.	Selección de excipientes.....	52
2.2.11.4.	Selección del envase.....	53
2.2.11.5.	Especificaciones	53
2.2.11.6.	Controles según el RTCA 11.03.47:07.....	53
2.2.12.	Formulación.....	54
2.2.12.1.	Desarrollo de formulación	55
2.2.12.2.	Preparación o métodos establecidos para elaborar una crema	55

CAPITULO III HIPÓTESIS

3.1.	Hipótesis	58
3.1.1.	Hipótesis nula	58
3.1.2.	Hipótesis alterna	58

CAPITULO IV DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.	Descripción del ámbito de estudio.....	60
4.2.	Tipo de estudio	60
4.3.	Universo y muestras	60
4.3.1.	Población	60
4.3.2.	Muestra	61
4.3.2.1.	Criterios de inclusión.....	61
4.3.2.2.	Criterios de exclusión.	61
4.4.	Variables	61

4.4.1.	Variable independiente	61
4.4.2.	Variable dependiente	61
4.4.3.	Operacionalización de las variables	62
4.5.	Materiales y método	63
4.5.1.	Herramientas para la recolección de información	63
4.5.2.	Programas y equipos utilizados para el procesamiento de datos	63
4.5.5.	Método.....	67

CAPITULO V ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1.	Análisis y Discusión de Resultados.....	75
------	---	----

CAPITULO VI CONCLUSIONES

6.1.	Conclusiones.....	83
6.2.	Recomendaciones	84
6.3.	Bibliografía.....	85

ANEXOS

Glosario

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Escala de la extensión de los valores de HLB para determinar qué tipo de molécula debe emplearse a la formulación	16
Tabla 2 Clasificación taxonómica del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	22
Tabla 3 Clasificación taxonómica del limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	32
Tabla 4 Porcentaje de compuestos químicos presentes en la cáscara de limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	46
Tabla 5 Concentraciones de uso de los excipientes de la crema – repelente	55
Tabla 6 Cristalería empleada para la extracción del aceite esencial de limón	64
Tabla 7 Equipo empleado para la extracción del aceite esencial de limón.....	65
Tabla 8 Reactivos utilizada en la extracción del aceite de esencial de limón.....	65
Tabla 9 Cristalería empleada para la elaboración de la crema.....	66
Tabla 10 Equipo empleado para la elaboración de la crema.....	66
Tabla 11 Cantidad en gramos de los excipientes de la crema – repelente para tres pruebas cuantitativas.	69
Tabla 12 Cantidad de los excipientes oleosos y su HLB respectivo para las tres pruebas.	70
Tabla 13 Suma de los componentes oleosos por cada muestra a elaborar.....	70
Tabla 14 Porcentaje del alcohol cetílico para las tres pruebas de formulación.	70
Tabla 15 Porcentaje del alcohol cetílico para las tres pruebas de formulación.	71
Tabla 16 Porcentaje y HLB de los excipientes para determinar el HLBC de la emulsión.	71
Tabla 17 HLBC calculado correspondiente a las pruebas estimadas.....	72
Tabla 17 Pasaje del flavedo de limón	75
Tabla 18 Pasaje de las hojas de limón.....	75
Tabla 19 Destilación con arrastre de vapor de agua	76
Tabla 20 Destilación con arrastre de vapor de agua	76

Tabla 21 Propiedades del aceite esencial de limón.....	77
Tabla 22 Selección de los excipientes de acuerdo a la compatibilidad para la elaboración de la crema.....	78
Tabla 23 Controles para las pruebas como muestreo para la formulación final de la crema repelente	79
Tabla 24 Controles en de la crema repelente de mosquitos.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Capas que conforman el tejido tegumentario o piel	18
Figura 2 Epidermis, primer capa de la piel.	19
Figura 3 Dermis, segunda capa de la piel.	20
Figura 4 Hipodermis, tercera capa de la piel.	21
Figura 5 Mosquito del género <i>Aedes aegypti</i> en su fase adulta.	23
Figura 6 Mosquito hembra.....	24
Figura 7 Ciclo de vida de los mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	25
Figura 8 Partes del limón (<i>Citrus aurantifolia swingle</i>)	33
Figura 9 Árbol de limonero (limón mexicano o criollo).....	35
_Toc79176779Figura 10 Flores, frutos y hojas de la especie de limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	36
Figura 11 Aceite esencial	38
Figura 12 Estructura química del isopreno	41
Figura 13 Aceite esencial de limón.....	44
Figura 14 Materia prima para la obtención del aceite esencial.	47
Figura 15 Técnica de hidrodestilación o destilación por arrastre con vapor de agua.....	51

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Clasificación e incidencia de enfermedades transmisibles por vectores (2017- 20).....	1
Anexo D. Valores requeridos de HLB para diferentes aceites y cremas.	7
Anexo E. Estructuras químicas de los componentes del aceite esencial de limón	8
Anexo F. Esquema del procesamiento de la materia prima y destilación del aceite esencial de flavedos de limón (<i>Citrus aurantifolia swingle</i>).....	10
Anexo G. Extracción del aceite esencial de limón <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	11
Anexo H. De los reactivos para la separación de la emulsión o destilado colectado.	18
Anexo I. Procedimiento para elaborar la crema repelente a base de aceite esencial de flavedos de limón (<i>Citrus aurantifolia swingle</i>).	19
Anexo J. Elaboración de la Crema Repelente de flavedo de <i>Citrus aurantifolia swingle</i>	20
Anexo K. De los excipientes usados para la elaboración de la crema repelente a bases de aceite esencial de flavedos de limón.	25
Anexo L. Controles en proceso que se le realizan al producto final.....	29
Anexo M. Pruebas o controles en proceso que se realizan a una formulación farmacéutica semisólida	32
Anexo N. Etiqueta de la crema-repelente a base de aceite esencial de flavedos del limón.....	33
Anexo O. Fórmulas empleadas en la elaboración de la crema repelente.....	34

Abreviaturas

- A.: Anopheles
- cm: centímetros
- CO₂: dióxido de carbono
- ej.: ejemplo
- h: hora
- nm: nanómetros
- min: minutos
- P.: Plasmodium, plasmodio

Siglas

- AFNORNF T 75-006: Asociación Francesa de Normalización. NF T 75-006 (febrero 1998) Materias primas aromáticas de origen natural (Índice de clasificación: T75-006)
- ARN: ácido ribonucleico
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- DEET: n,n-dietil-metatoluamida o dietil-3 metil-tolueno
- MINSA: Ministerio de Salud
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- PC: Computadora personal
- REVICYT: Revista de Ciencia y Tecnología
- USA: United State of America

CAPITULO I

APARTADOS GENERALES



1.1. Introducción

Se plantea el empleo de cítricos como una solución alterna y factible a diferencia de los productos químicos, en la elaboración de repelentes de insectos. Referente a la variedad *Citrus aurantifolia swingle* de limón, tanto extractos como aceites de cáscara (flavedos), flores, y de hojas tienen las propiedades químicas que sirven para repeler mosquitos. Tales sustancias pueden ser obtenidas mediante la técnica de destilación con arrastre de vapor de agua correspondiente a la separación de aceites esenciales que se utilizó como principio activo, aplicando los procesos tecnológicos farmacéuticos para la elaboración de la crema repelente.

Los boletines epidemiológicos más recientes, emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), reflejan que las enfermedades transmisibles tienen gran incidencia en la población mundial. En especial aquellas relacionadas a la transmisión por vectores (particularmente mosquitos) dado que presentan un alto nivel de propagación continuo, asimismo, tasas de mortalidad alarmantes. El incremento masivo de estos insectos representa un riesgo latente o constante y a su vez reincidente para la salud, sin importar el nivel de vulnerabilidad de las distintas regiones del mundo.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) Nicaragua se clasifica como una zona donde la problemática está dada en la reinfección activa de los virus (del Dengue, Zika, Malaria y Chikungunya). En contraste los boletines epidemiológicos del Ministerio de Salud (MINSAL) muestran una ligera disminución en la tasa de contagios y una cifra poco alentadora con respecto al número de casos. Nicaragua supone una mayor diseminación de estas enfermedades debido a que su zona climática favorece la proliferación de mosquitos, aunque las entidades de la salud realicen los esfuerzos necesarios para contrarrestarlas.

Es importante resaltar que a dichos virus aún no se les reconoce cura y la implementación de medidas o estrategias públicas de salud como el control biológico y químico no han tenido los resultados esperados. El proceso de inmunización por parte del mosquito (*Aedes aegypti*) sumado a las mutaciones víricas y la escasa medicación específica para tratarlas dificultan la contención de tales infecciones. Debido a lo antes mencionado se hace sumamente necesaria la búsqueda de un medio que brinde una protección efectiva ante la picadura del mosquito evitando así la propagación de las enfermedades en cuestión.

1.2. Planteamiento del problema

Las distintas regiones del mundo se ven afectadas por enfermedades transmisibles virales, endémicas – epidémicas; sobre todo las zonas en las que los factores sociodemográficos y las condiciones climáticas influyen en la proliferación masiva de mosquitos. Nicaragua, al ser un país tropical ambienta una atmósfera idónea para la reproducción de dípteros ocasionando un incremento de los brotes de Dengue, Zika, Malaria y Chikungunya. Es decir, esto conlleva a la transmisión y retransmisión del virus a un nivel de contagio epidemiológico más alto, de modo que afecta en gran medida a toda la población nicaragüense en general.

Según el documento clasificatorio para el virus Zika de la OMS en 2017, Nicaragua se encuentra en la categoría uno, que representa a los países con un historial de poco contagio previo al año 2015, pero con continua actividad del virus en la zona. Sumado a esto, los registros del MINSA reflejan datos alarmantes referidos a las enfermedades antes mencionadas, cifras abrumadoras de incidencia de casos sospechosos, reincidencia de contagios, mortalidad, el estado activo del virus, así como la inmunización del vector a los diversos controles implementados por el sistema de salud se han convertido en una importante problemática de salud pública.

Por lo cual se cuestiona lo siguiente: ¿Es útil la aplicación de una crema repelente antimosquitos a base de aceite esencial de flavedo de limón?

1.3. Justificación

La mayoría de los repelentes industriales contienen dietiltoluamida conocido como DEET, compuesto químico organoclorado. Aunque dicho compuesto está aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a su alta efectividad para repeler insectos, ha causado considerables reacciones adversas en el organismo humano a medida que aumenta su frecuencia de uso o aplicación. Según información recopilada por el sitio web de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos [United States Environmental Protection Agency (EPA)] entre las reacciones adversas destacan las afectaciones neurotóxicas, toxicidad crónica tisular y acuática.

Por tanto, se estima que el aceite esencial y sustancias relacionadas que se obtienen del flavedo de limón sean un medio efectivo para repeler mosquitos *Aedes aegypti* (en este caso comunes en la región). Asimismo, sustituir gradualmente el uso de productos industriales ya que presenta un menor nivel de toxicidad frente a estos. El objeto principal de elaborar el repelente a base del aceite esencial de flavedos de limón es que sea un medio ecológico (*procesado tecnológicamente*) que proteja ante la picadura del zancudo, aunque no se pueda erradicar en si la reproducción continua de los vectores como tal.

Las medidas utilizadas para combatir los brotes de enfermedades transmisibles por vectores han resultado ser eficaces como prevención inmediata, sin embargo, actualmente no surten el mismo efecto. Entre ellas están el control biológico y químico del vector. El primero, se refiere al uso de otras especies de animales como insectos, peces y anfibios a fin de reducir el número de zancudos; el segundo, a emplear productos insecticidas mediante campañas de fumigación y abatización. Esto hace necesario la aplicación de una de las propiedades que ofrecen los compuestos activos y metabolitos secundarios del aceite esencial de limón contra dichos insectos.

Unos de los atrayentes principales a estos seres son el CO₂ exhalado, ciertos fluidos y la temperatura corporal. Su sensibilidad al limoneno, componente del flavedo de limón, provee de cierta manera una capa de camuflaje repelente para la piel del usuario al momento de ser aplicado. Este actúa en un tiempo promedio de duración aceptable sin causar molestias para la salud, en especial, de la piel. Se pretende que a través del producto desarrollado como *crema repelente de mosquitos* se pueda reducir el número de contagios y afectaciones de salud causadas por la picadura de mosquitos del género *Aedes Aegypti*.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Elaborar una crema repelente antimosquitos a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*).

1.4.2. Objetivos específicos

- Explicar la actividad biológica que posee el limón (*Citrus aurantifolia swingle*) y distinguir su actividad repelente antimosquitos.
- Extraer aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*) mediante la técnica de destilación simple o de arrastre con vapor de agua.
- Formular una crema con actividad repelente a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*).
- Determinar la eficacia de repelencia de la crema a las concentraciones de 6, 4 y 5% del extracto oleoso.

CAPITULO II

MARCO DE REFERENCIA



2.1. Antecedentes

Se conoce que las plantas siempre han tenido una estrecha relación con el ser humano en la preparación de diferentes tipos de remediación. Sus propiedades curativas trascendieron la historia y en la actualidad se ocupa de estas, para la fabricación tanto artesanal como industrial de una serie importante de muchos fármacos. Todas las plantas poseen en su composición sustancias tóxicas, nutritivas, químicas-orgánicas, que aportan significativamente en la necesidad del hombre por preservar su salud y asegurar su calidad de vida.

Gradualmente se han presentado y se reconocen un sinnúmero de contribuciones sobre los cítricos de casi todas las variedades presentes en las Américas, en específico del fruto del limonero, llamado limón. Suele asociarse o confundirse con mucha frecuencia con el fruto del limero, la lima. Por lo que su caracterización por simple inspección puede decirse que es bastante semejante al resto de cítricos, sin embargo, se puede aludir que sus diferencias son lo suficientemente apreciables si se realiza un proceso de identificación taxonómica determinado.

Las distintas especies de cítricos que resaltan son *Citrus limon*, *Citrus sinensi*, *Citrus limetta*, *Citrus aurantium*, y *Citrus aurantifolia swingle* porque poseen acción venotónica, aromática, diurética adecuada para contrarrestar la retención de líquidos, antibacteriana contra infecciones por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y antifúngica contra *Candida albicans*, catarros, gripe, tos, se catalogan también como un excelente aportador de antioxidantes para reducción del paso de los años en la piel.

Los estudios previos, objetos de consulta, han servido de guía e incentivación para desarrollar o bien plantearse una *nueva investigación*. Dicho de otro modo, la información que se contempla sobre limón *Citrus aurantifolia swingle* incluye ampliamente la acción plaguicida, repelente que posee en formulaciones para la protección de cultivos, así como el contenido tanto nutricional como medicinal del mismo, desglosando las propiedades del aceite esencial que presentan las hojas, flores y cáscara como tal.

Los aportes científicos que se revisaron para efectos de análisis como ensayos clínicos, tesis e incluso revistas especializadas están dirigidos a procesos de extracción de aceites esenciales, ácidos orgánicos, flavonas, antioxidantes, vitamina C entre otras sustancias. Por otra parte, en el caso de las presentaciones de productos del limón generalmente están destinadas a ser

administradas por vía oral entre ellos destacan las tizanas y néctares mientras que de vía tópica se encuentran cremas, spray y lociones.

Consecuentemente, puede referirse que no se encuentra información concreta sobre la elaboración de repelentes en crema a base de la cáscara de limón o que esta sea el principio activo, sin embargo, no se descarta su potencial para tal efecto. Dado que sí hay referencias del uso de este fruto como plaguicida y otras propiedades farmacológicas de interés que serán detalladas posteriormente a lo largo de la documentación.

A continuación, se presentan los temas relacionados:

Antecedentes Internacionales

- Coronel, O. A., Castillo, A. M., Acosta, L. E., & Flores, V. G., 2019, **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE LIMA (*Citrus limon*) Y LIMÓN MEXICANO (*Citrus aurantifolia*).** (D. F. Salas, Ed.) REVICYT, 1(2), 53. En esta revista se resalta la estructura y utilidad intrínseca que poseen los diversos componentes de los aceites esenciales de la lima y el limón, cuyo objetivo general de estudio es demostrar la utilidad trascendental de los aceites esenciales de los cítricos como agentes con actividad biológica.
- Robineau, L. G. **FARMACOPEA VEGETAL CARIBEÑA.** 2005. República Dominicana: e-caribe. En esta documentación se describe la taxonomía del limón y sus características. Se obtiene abundante información sobre el limón para generalizar sobre las distintas propiedades que tiene el cítrico en estudio haciendo énfasis en su tratamiento para los distintos procesos de utilidad medicinal, en el caso de las extracciones de los aceites esenciales de los compuestos del fruto referente a la cáscara (endocarpio).
- Chellappandian, M., Srinivasan, P. V., Nathan, S. S., Kharti, S., & Hunter, W. B., 2001. **Botanical essential oils and uses as mosquitocids and repellents against Dengue.** USA: Science Direct. Se describen los diferentes tipos de aceites esenciales utilizados para la fabricación de insecticidas y repelentes con el propósito de prevenir y/o mitigar casos de dengue, cuya utilidad radica en la información detallada acerca de la composición de estas sustancias químicas.

- Fouad & da Camara (2017) analizaron los aceites de cáscara del limón mexicano (*Citrus aurantifolia*) cultivados en el noreste de Brasil. La actividad insecticida de los aceites y ambas formas enantioméricas del constituyente principal limoneno [(R)- (+)-limoneno y (S)-(-)-limoneno] se evaluó frente al gorgojo del maíz en condiciones de laboratorio. Los resultados se compararon con DeltametrinaMR (insecticida) como control positivo. El análisis cromatográfico de los aceites cítricos demostró que el limoneno es el constituyente principal, representando el 38.9% del aceite de *Citrus aurantifolia*.
- Chellappandian *et al.* (2018) incluyeron al aceite esencial de cáscara de *Citrus aurantifolia* L. en una revisión sobre aceites esenciales de diferentes familias de plantas que poseen actividad en contra de las larvas y mosquitos adultos transmisores del dengue.
- Misni *et al.* (2017) encapsularon aceites esenciales de *Alpina galangal*, *Citrus grandis*, *Citrus aurantifolia* L. y DEET (N,N-Dietil-metatoluamida) en microcápsulas poliméricas. Las microcápsulas se produjeron e incorporaron en una loción de administración tópica, se usaron para reducir la volatilización y extender la acción repelente del componente bioactivo.

Antecedentes Nacionales

- Manzanares Rugama, R. A., 2019, **Sistematización de insecticidas botánicos registrados y no registrados en Nicaragua. UNA Managua, Nicaragua.** Se hace mención de la acción insecticida de los extractos de *Citrus aurantifolia*, los cuales se utilizan como principio activo en una formulación denominada Bio-Insect 80 SL©.
- Alvarado, B. A., Rosales, B. X., & Machado, B. H., 2016, **EVALUACIÓN IN VIVO DE LA ACTIVIDAD REPELENTE DE SEMILLAS *Azadirachza Indica* (NEEM) CONTRA *Aedes Aegyptus* VECTOR DE IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA LABORATORIO DE ENTOMOLOGÍA MÉDICA-MINSA JULIO DICIEMBRE, 2015.** UNAN-Managua, Managua, Nicaragua. Se toma como base de conocimiento sobre extractos y mecanismos de repelencia. Cuyo objeto de estudio es la evaluación de la actividad repelente de las semillas de Neem contra *Aedes aegypti*.

- Suárez, E. B., 2012, **Evaluación de la Actividad Antibacteriana de los Aceites Esenciales de: Zacate de limón (*Cymbopogon Citratus* DC. Stapf), Eucalipto (*Eucalyptus ssp.*) y Clavo de olor (*Syzygium aromaticum* L), Sólidos y en Combinación, Contra *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, Septiembre 2011 a Junio 2012.** UNAN-Managua, Managua, Nicaragua

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Generalidades

2.2.1.1. Droga

Sustancia mineral, vegetal o animal, que se emplea en la medicina o en la industria que posee actividad farmacológica la cual es utilizada para fines terapéuticos (IMSS, 2021). También, puede definirse como una sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente, narcótico o alucinógeno.

2.2.1.2. Fitofármaco

Los fitofármacos son productos que pueden obtenerse a través de procesos tecnológicamente adecuados, donde se emplean materias de origen vegetal, es decir, ingredientes activos que se producen exclusivamente a partir de plantas o partes de ellas con fines curativos (OMS, 2021).

2.2.1.3. Fármaco o medicamento

Según el RTCA 11.03. 47:07 se define como una sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

2.2.1.4. Forma farmacéutica

Se considera forma farmacéutica a la disposición final en la que se presenta la combinación de excipientes y principios activos destinados para ser administrados en correspondencia a su vía de administración (Vila, 2017).

2.2.1.5. Uso tópico

Referente a un medicamento específicamente a su modo de aplicación. De uso externo y local, es decir, que presenta exclusividad al uso externo y local de tal producto y no debe ser administrada por ninguna otra vía. Este únicamente debe suministrarse, o aplicarse sobre la zona del cuerpo afectada, por ejemplo, las cremas, los ungüentos, lociones y pomadas (Pinzón, 2015).

2.2.1.6. Cosmética

Rama de la ciencia farmacéutica que se encarga o especializa en los productos de higiene y cuidado de la piel. “Los cosméticos son productos para uso externo; destinados a proteger o embellecer diferentes partes del cuerpo, así como el rostro”. (ANVISA, 2010)

2.2.2. Cremas Farmacéuticas

Las cremas farmacéuticas y/o cosméticas son preparaciones semisólidas que consiste de una emulsión, o bien formulaciones complejas formadas en una fase lipofílica contenida en una fase hidrofílica o viceversa. Las cremas, usualmente medicadas, para aplicación externa, generalmente, tienen un contenido de agua superior al 20% y sustancias volátiles, menos del 50% de hidrocarburos u otras sustancias que sirven como vehículo del fármaco. “Pueden contener uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base apropiada”. (ANVISA, 2010).

También, se pueden definir como productos tópicos, dirigidos a su aplicación sobre la piel o membranas mucosas accesibles con el fin de proporcionar un efecto localizado y algunas veces sistémico en el sitio de aplicación. El término crema ha sido usado para referirse a una variedad de emulsiones, semisólidos o líquidos espesos para la protección y limpieza de la piel, es decir, para tratar complicaciones cutáneas o brindar un mejor aspecto, o embellecimiento de la piel.

2.2.2.1. Origen de las cremas

Las distintas fuentes literarias que registran datos sobre los productos para la piel indican que la cultura egipcia, aproximadamente en el año 3000 a. C., fue uno de las primeras culturas en utilizar *sustancias* para el cuidado de la piel. Donde la clase alta y trabajadores usaban aceites de ricino y sésamo para humectar la piel, haciéndola ver más flexible y suave; aunque no fuesen cremas, estos resultaron ser los denominados *precursores* de los productos de uso tópico para el cuidado e higiene de la piel.

Las diversas civilizaciones en su búsqueda por mejorar la apariencia de su piel utilizaron *remedios naturales* que contribuyeron para tal fin. Los griegos empleaban el aceite de oliva y la miel para tratar arrugas; los romanos comenzaron a incluir algunas hierbas y óleos naturales en los aceites, como la rosa, jazmín y el limón, siendo así estos precedentes de las cremas. Cerca del año 200 a. C., el medico romano Galeno desarrolló una crema para la piel por primera vez, basándose en una mezcla de cera de abeja con aceite de rosa y agua, perdurando la receta a través de los años con leves modificaciones para cambiar el aroma y sus propiedades terapéuticas.

En la década de los años 1960 se formuló la primera crema facial. Debido a que el químico Max Huber sufrió un accidente en su laboratorio resultando con quemaduras severas en el rostro y cuerpo, creó una mezcla de algas marinas con vitaminas y otros componentes que le ayudaron a disminuir las cicatrices, dejándole una piel lisa y suave.

“Las cremas farmacéuticas se oficializaron con la introducción de la fórmula para un *bloqueador solar* en el formulario nacional VII (1946) un producto diseñado para prevenir quemaduras solares, pero permitió el bronceado. Las cremas cosméticas, que usualmente no son medicadas, cremas aclarantes, cremas limpiadoras, cremas grasas, cremas evanescentes, cremas para el cabello, cremas para mano.” (referencia)

2.2.2.2. Categoría según su función farmacológica

Se formulan para proporcionar preparaciones esencialmente miscibles con las secreciones de la piel, dedicadas a la protección, uso terapéutico o profiláctico, especialmente cuando no requiere oclusión. Se compone de una emulsión previamente preparada y uno o más principios activos, este compuesto preparado es un sistema donde la fase continua representa la fase externa y la fase dispersada representa la fase interna.

Asimismo, toda emulsión requiere un agente microbiano debido a que la fase acuosa (sea interna o externa) es favorable al crecimiento de microorganismos. Una vez finalizado el producto como crema, esta preparación se adhiere a la superficie de aplicación para una razonable duración, debido al comportamiento reológico plástico.

2.2.2.3. Clasificación de las cremas

Las cremas pueden clasificarse según:

La *distribución de las fases*

- **Cremas hidrófilas (O/W):** contienen grandes cantidades de agua en su fase externa. Por ejemplo, la crema evanescente.
- **Cremas hidrofóbicas (W/O):** contienen agua en la fase interna. Por ejemplo, la denominada cold cream.

La *formulación*

- **Cremas esteroides:** emulsiones aceite en agua, donde el emulgente es lana grasa o alcohol graso, o lanolina.
- **Cremas jabonosas:** cremas de trietanolamina, son jabones neutros y producen emulsiones O/W con ácido oleico y trietanolamina.

- **Cremas cera emulsionante aniónica:** estos dos emulsificantes producen emulsiones tipo aceite /agua.
- **Cremas cera emulsionante catiónica:** estos emulsificantes producen emulsiones tipo agua/aceite.
- **Cremas emulsificadas con surfactantes no iónicas:** cremas bases preparadas con esteres de sorbitán: tween y span.

2.2.2.4. Componentes básicos de las cremas

- *Antioxidantes (tocoferoles. BTH)*
- *Agentes reductores (ácido ascórbico)*
- *Bases (vehículo, posee propiedad emoliente y lubricante)*
- *Humectante: retención de agua.*
- *Conservadores: previenen o ralentizan el crecimiento microbiano.*
- *Buffer (para controlar pH, estabilidad) citratos, fósforos.*
- *Agentes quelantes: previenen la auto oxidación.*
- *Agente emulsificante: reduce tensión superficial.*
- *Promotores de permeación: facilitan el proceso de difusión de Principio Activo*
- *Agente espesante: incrementa viscosidad.*
- *Fragancias.*

2.2.2.5. Bases y excipientes.

Es aquella materia prima utilizada como vehículo del principio activo, al elegir la emulsión base para formular una crema se debe tomar en cuenta que la primera debe ser:

- *Compatible con la piel*
- *Estable químicamente*
- *Suave*
- *No irritante*
- *Inerte*

2.2.2.5.1. Selección de las bases.

De este modo se procede a escoger el tipo de base según las características deseadas en el producto final y se debe esterilizar convenientemente:

- *Velocidad de liberación deseada.*
- *Fácil remoción.*
- *Grado y velocidad de absorción tópica.*
- *Grado de oclusión de humedad.*
- *Estabilidad del fármaco.*
- *Consistencia*

2.2.2.5.2. Tipos de bases.

a) Base hidrocarbonada

También se le conoce como base oleaginosa, son esencialmente libres de agua, incorporan preparaciones acuosas solo en pequeñas cantidades y con dificultad considerable. El efecto principal de este tipo de base es su efecto emoliente, retención sobre la piel durante largos periodos, mantiene la humectación en la piel y dificulta el lavado.

Ejemplos: petrolato USP, ungüento amarillo USP, petrolato blanco USP, aceite mineral.

b) Base de absorción

Se les conoce como bases emulsificables ya que inicialmente no contienen agua, pero tienen la capacidad de incorporarla para producir emulsiones de tipo O/W ò W/O que poseen la capacidad de absorber considerables cantidades de agua o soluciones acuosas sin cambios significativos en la consistencia. Mayormente son mezclas de esteroides de animales con petrolato, se combinan colesterol y/u otras fracciones de lanolina adecuada con petrolato blanco, como la eucerina y acuafor.

Ejemplo: petrolato hidrofílico USP.

c) Base emulsionada

Se utiliza en preparaciones dermatológicas y cremas cosméticas. Dependiendo de la emulsión esta base se clasifica como O/W ò W/O. Las emulsiones W/O no son acuolavables ya que el aceite está en la fase externa y las emulsiones O/W son acuolavables.

d) Base acuo-removible

Básicamente son emulsiones aceite en agua, se les puede incorporar grandes proporciones de fase acuosa en las bases acuo-removibles con ayuda de agentes emulsionantes adecuados. Este

tipo de base forma una película semipermeable en el sitio de aplicación luego de evaporarse el agua. Consiste en 3 componentes: fase oleosa, emulsificante y fase acuosa, es fácil de remover de la piel por su naturaleza hidrofílica.

2.2.2.6. Balance Hidrofílico Lipofílico (HLB) de la emulsión

El concepto fue introducido por William Colvin Griffin en 1949 y consiste en designar un número HLB a los agentes emulsionantes desde datos relativos que permitan dar estabilidad a la emulsión en la aplicación de la parte experimental. Griffin propuso este equilibrio como un método semiempírico que predice las propiedades del surfactante midiendo el grado de hidrofilia o lipofilia que a su vez proporcionará la estructura molecular de la emulsión.

Una emulsión se describe como una mezcla de dos sustancias que son inmiscibles donde una fase se dispersa dentro de otra. Dado a esta característica es importante hacer uso de un tensioactivo que a su vez abarca a los emulsionantes, cuya función es de mantener unidos a dos líquidos que son inmiscibles por su naturaleza química. Por consiguiente, poder mantener la estabilidad de la emulsión modificando las fuerzas de atracción entre moléculas, para la mayoría de los casos suelen disminuir la tensión superficial para que puede apreciarse mayor poder de humectación y se genere una emulsión sin disociación o separación de las fases.

El balance puede ser determinado usando cálculos basados en que algunas regiones de una molécula en particular tienen afinidad a un grupo ya sea lipófilo o hidrófilo incluso a ambos. Este ayuda a reconocer el tamaño y fuerza de los grupos hidrofílicos (polares) y lipofílicos (no polares) que posee la molécula de interés para lograr combinarse con determinado surfactante, dicho de otro modo, intenta estimar la atracción entre fases que presenta el emulsionante.

Para el valor del HLB corresponden, generalmente, dos tipos de emulsiones básicas: las de agua en aceite (w/o) y las de aceite en agua (o/w). Esta escala idea por Griffin permite clasificar a los tensioactivos; en 1954 utilizó el método para los tensioactivos no iónicos el cual se describe mediante una ecuación cuyo resultado determina los valores de HLB y para cada grupo existe un subgrupo en función a sus propiedades fisicoquímicas:

- Aquellos que resulten bajos que van del 1 al 9 son insolubles en agua, es decir, que poseen una tendencia lipófila, los emulsionantes entre 3 y 6 son ideales para emulsiones tipo W/O.

- Mientras que los cuentan con valores altos que van del 10 al 18 son insolubles en lípidos, y presentan una tendencia hidrófila, por tanto, ideales para emulsiones tipo O/W.

Tabla 1

Escala de la extensión de los valores de HLB para determinar qué tipo de molécula debe emplearse a la formulación

Escala de HLB		Aplicación general
Hidrófilo	1-3	Agentes espumantes
	3-6	W/O emulsificante
	7-9	Humectantes
Lipófilo	8-16	O/W emulsificante
	13-15	Detergentes
	15-18	Solubilizantes

Adaptación: propia. Fuente:

<https://www.researchgate.net/publication/329374062/figure/tbl1/AS:699805823164421@1543858118566/HLB-value-and-its-application-3.png>

Por otro lado, Bancroft postuló que el emulsificante forma una tercera fase, como una capa de interface que se une a ambas fases y ayuda a mezclarlas. Las aplicaciones del HLB requieren del conocimiento de los valores que se asignan a emulsificantes, humectantes, detergentes y solubilizantes, a su vez del manejo de la fórmula que permite predecir la cantidad de emulsificante a emplear en una formulación y la combinación de tensioactivos que se podría requerir.

2.2.2.6.1. Cálculos para determinar el HLB

Para realizar los cálculos de HLB se requiere conocer los datos de HLB de los componentes oleosos y los valores de HLB de los surfactantes que se utilizaran para la formulación de la emulsión. Estos valores se encuentran en tablas que pueden encontrarse en fuentes primarias. Para determinar el HLB de la fase oleosa y qué tipo de emulsión se obtendrá, se deben seguir una serie de pasos que se describirán a continuación:

- Se debe tener conocimiento previo de la cantidad de todos los componentes de la formulación.

- Se calcula el porcentaje total de la fase oleosa, sumando la cantidad de los componentes.
- Se divide la cantidad de cada uno de los componentes oleosos entre el porcentaje total de la fase oleosa anteriormente sumado.
- Multiplicar el HLB requerido de los componentes oleosos por los resultados obtenidos en la división, este resultará ser el HLB de la emulsión.
- Una vez que se tiene el valor de HLB se busca un surfactante que tenga un HLB entre el valor aproximado al que se obtuvo como HLB de la emulsión.
- La cantidad necesaria de surfactante se determina a través de la siguiente ecuación:

$$\%(A) = \frac{(X - HLB_B)}{HLB_A - HLB_B} * 100$$

$$\%(B) = 100 - \%(A)$$

- Otra ecuación utilizada para medir el HLB es:

$$HLB \text{ (fase oleosa)} = \sum \frac{(HLB_1 \times \%) + (HLB_2 \times \%)}{100}$$

2.2.3. Piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo el cual se une sin fisuras, de modo que puede cubrirlo de manera continua. En conjunto a las hebras capilares, uñas y glándulas tanto sebáceas como sudoríparas conforman el sistema tegumentario. “La superficie total de la piel oscila entre los 2500 cm² del recién nacido a los 18 000 cm² del adulto, en tanto que pesa aproximadamente 4,8 kg en el hombre y 3,2 kg en la mujer.” (Wikilson & Moore, 2013).

2.2.3.1. Funciones de la piel

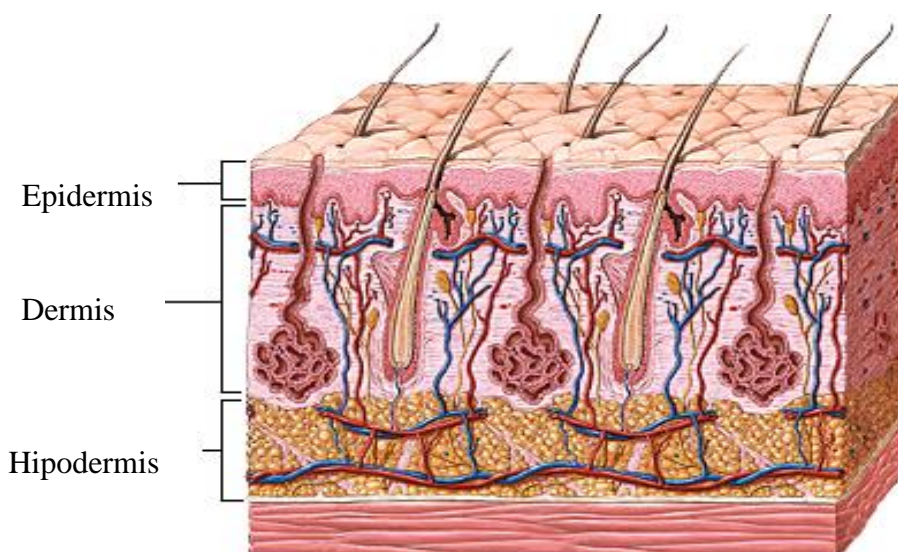
- **Protectora:** forma una barrera protectora contra la acción de agentes físicos, químicos o bacterianos, o microorganismos patógenos externos sobre tejidos más profundos. Actúa como filtro frente a las radiaciones ultravioleta.

- **Termorreguladora y sensorial:** contiene órganos especiales que suelen agruparse para detectar las distintas sensaciones, como el sentido del tacto y dolor, a su vez protege del frío y el calor manteniendo la temperatura corporal.
- **Secretora y excretora:** la piel también contiene cientos de glándulas sudoríparas por cada centímetro cuadrado cuyo centro de regulación del calor está situado en el cerebro. Segregan humedad que se evapora, enfriando la superficie corporal lo cual contribuye a mantener una temperatura corporal normal.
- **Balance hidroelectrolítico:** permite que se puedan mantener los fluidos corporales, de modo que reacciona para que no se acrecenté la pérdida de agua.
- **De relación:** también denominada de contacto, puesto que ella puede transmitir señales o caracteres sexuales debido al color, olor, apariencia y textura de la piel, las emanaciones de los olores (feromonas) es característica en cada individuo.

2.2.3.2. Capas o composición de la piel

Figura 1

Capas que conforman el tejido tegumentario o piel



Nota. La piel y sus partes (dermis, epidermis, hipodermis)

Fuente: medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8912.htm

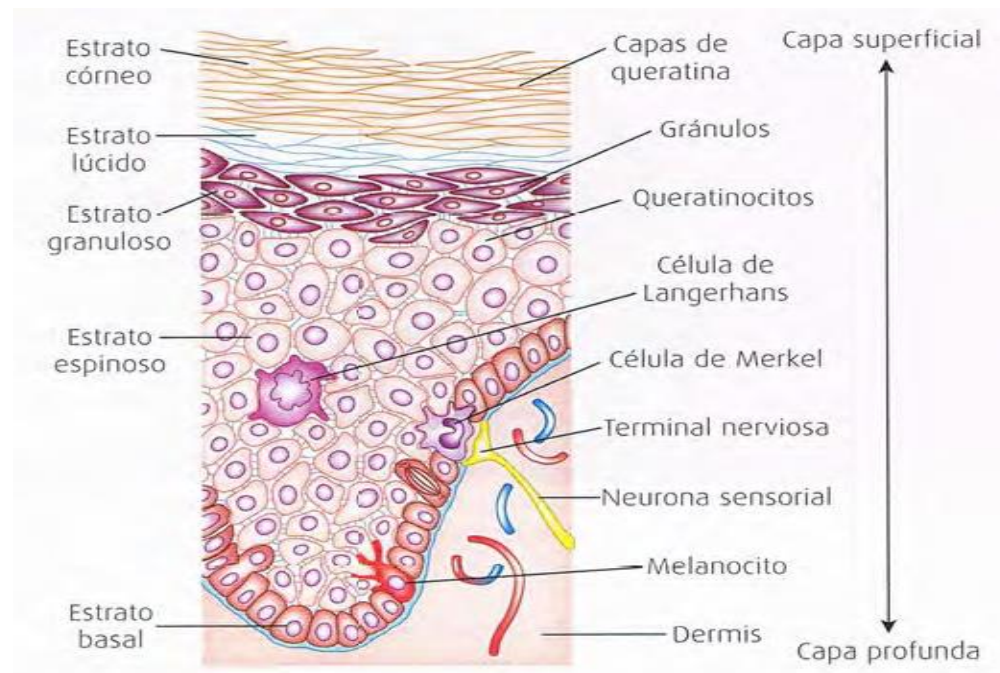
La piel está formada por tres capas diferentes:

• Epidermis

La capa externa se llama epidermis o cutícula, conformada por un tipo de epitelio plano estratificado y queratinizado. Cuenta con un mayor número de células cuyo ciclo de renovación es constante. Las células se forman en la capa basal (*stratum germinativum*) desplazándose hacia la parte más externa llamada cornea donde tras el envejecimiento y su muerte. Estas se aplanan y se aproximan a la superficie de la piel para su respectiva eliminación y sustitución por un nuevo grupo de células, procedentes de la capa basal, que están en constante división. Mide aproximadamente desde un 0.1 mm hasta 1 a 2 mm en las palmas y las plantas de los pies.

Figura 2

Epidermis, primer capa de la piel.



Nota. La epidermis contiene muchos tipos de célula a pesar de ello es la capa considerablemente más delgada.

Fuente:

https://cdn.goconqr.com/uploads/node/image/85060537/desktop_33c61bf4-8a7f-4f59-bea3-76c5e40959bf.png

Contiene un gran número y tipos de células entre ellas se encuentran:

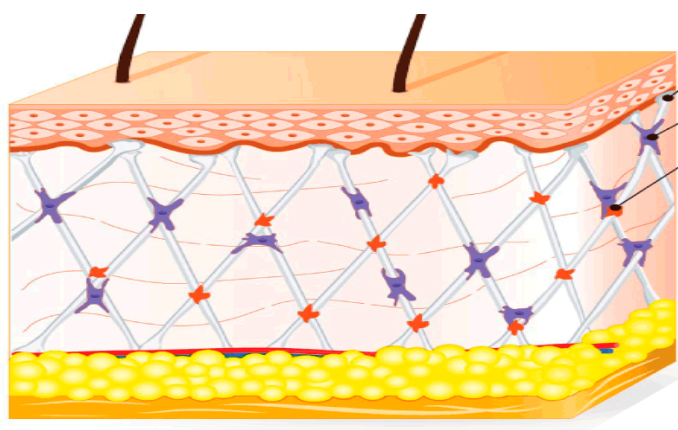
- Queratinocitos: constituyen alrededor del 90%, producen queratina, que proporciona la cohesión entre los tejidos, permite la permeabilización de la dermis.
- Melanocitos: presentes entre un 5 o un 10% y protegen al organismo de las radiaciones, sintetizan melanina, cuyo tamaño determina el tono o pigmentación de la piel.
- Células Langerhans: se encuentran en menor proporción entre 2 a un 5%, responsables de la primera línea de defensa inmune.
- Células de Merkel: son células sensoriales que ayudan a percibir el dolor, el tacto (texturas) y los cambios de temperatura.

•Dermis

La capa interna es la dermis que oscila entre 5 mm de grosor, está constituida por tejido conectivo descrito como una red de colágeno (>75%) y de fibras elásticas (elastinas y reticulina) que da estructura de soporte a la piel, resistencia y elasticidad, sirve de alimento para la epidermis. La matriz extracelular posee capilares sanguíneos, terminaciones nerviosas, responsables del tacto y la presión; lóbulos grasos, la base de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas, controlan la temperatura, excretando agua, sales, amoníaco, ácido úrico, urea y ácido láctico.

Figura 3

Dermis, segunda capa de la piel.



Nota. Es la capa que brinda soporte a todo el órgano como una estructura estable.

Fuente: <https://meditip.lat/wp-content/uploads/2018/11/Illustraci%C3%B3n-de-la-dermis.png>

La interface entre la dermis y la epidermis es bastante irregular que consiste en una sucesión de papilas, o proyecciones similares a dedos, que son más pequeñas en las zonas en que la piel es fina, y más largas en la piel de las palmas de las manos y de las plantas de los pies. En estas zonas, las papilas están asociadas a elevaciones de la epidermis que producen ondulaciones utilizadas para la identificación de las huellas dactilares.

- **Hipodermis**

Es la capa más interna, compuesta por tejido conectivo laxo que se fija como un anclaje, tejido adiposo (adipocitos). Conformado por papilas, cada una contiene o bien un lazo capilar de vasos sanguíneos o una terminación nerviosa especializada. Los lazos vasculares aportan nutrientes a la epidermis y superan en número a las papilas neurales, en una proporción aproximada de cuatro a uno. Este tejido funciona como almacén de energía, aislante térmico y protector ante choques mecánicos (contusiones).

Las glándulas sudoríparas están distribuidas por todo el cuerpo. Son numerosas en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, pero bastante escasas en la piel de la espalda. Cada glándula consiste en una serie de túbulos enrollados situados en el tejido subcutáneo, y un conducto que se extiende a través de la dermis y forma una espiral enrollada en la epidermis. Las glándulas sebáceas tienen forma de saco y segregan el sebo que lubrica y ablanda la piel. Se abren en los folículos pilosos a muy poca distancia por debajo de la epidermis.

Figura 4

Hipodermis, tercera capa de la piel.



Nota. Capa de grasa que aporta los principales nutrientes a la epidermis.

Fuente:

https://st4.depositphotos.com/6837222/21611/i/600/depositphotos_216115438-stock-photo-structure-of-the-human-skin.jpg

Por otro lado, la piel es el sitio de afectación inmediato ante la picadura de los mosquitos. Las sustancias tanto secretadas y excretadas por la piel también constituyen una forma de repelencia ante estos insectos. Sin embargo, algunas de estas son blancos atractivos de los mismos, es decir que ciertas feromonas producidas por las glándulas sudoríparas son llamativas para los mosquitos causando mayor cantidad de picaduras en unos individuos que en otros.

2.2.3.3. Generalidades del mosquito *Aedes aegypti*

Mosquito, diminutivo de la palabra mosco (*musca*). Se denomina con el nombre común de mosquito al aproximado de 2500 a 2700 especies de insectos dípteros (es decir, que por adaptación poseen dos alas membranosas y el otro par modificadas en balancines), pertenecientes a la familia Culícidos (*Culicidae*).

2.2.3.4. Taxonomía del mosquito *Aedes aegypti*.

La siguiente clasificación del mosquito *Aedes aegypti* corresponde a:

Tabla 2

Clasificación taxonómica del mosquito Aedes aegypti

Reino	<i>Animalia</i>
División (Phylum)	<i>Artrópoda</i>
Subdivisión (Subphylum)	<i>Mandibulata</i>
Clase	<i>Insecta</i>
Orden	<i>Díptera</i>
Suborden	<i>Nematóceras</i>
Familia	<i>Culicidae</i>
Subfamilia	<i>Aedinae</i>
Tribu	<i>Aedini</i>
Género	<i>Aedes</i>
Subgénero	<i>Stegomyia</i>
Especie	<i>A. aegypti</i>

Nota. La clasificación del mosquito *Aedes aegypti*.

Fuente: Revista Interesante (2005) Adaptación: Autores

2.2.3.5. Distribución geográfica del *Aedes Aegypti*

Los mosquitos del género *Aedes* y especie *aegypti* son predominantes en la región de las Américas, es quizás el mosquito más común en Europa y América. Habitan zonas climáticas tanto tropicales como polares árticas, incluso se han encontrado en tierras bajas y en las montañas altas en donde su existencia era poco probable. Su expansión o aumento poblacional está dado por el incremento de hábitat ideales para su reproducción constante.

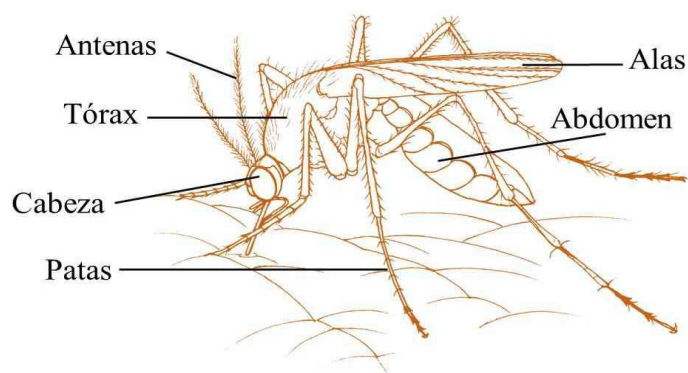
En el territorio nicaragüense se focalizan criaderos por la formación de charcas con agua de lluvia, acumulación de aguas residuales en las calles sumado al uso inadecuado del agua potable en diferentes zonas del país. Del mismo modo, por la explotación del recurso hídrico en cultivos agrícolas, es decir, sembradíos que requieren de abundante agua para su crecimiento.

2.2.3.6. Descripción morfológica del *Aedes Aegypti*

El tamaño adulto de los mosquitos varía según las especies, no miden más de 15 mm. La especie *Aedes aegypti* tiene un cuerpo delgado, esbelto cuya longitud es de 5 mm, las hebras son de mayor tamaño que el macho. Cuentan con tres pares de patas alargadas finas y anilladas. Las antenas en los machos son plumosas y en las hembras, filiformes. Tienen las alas cubiertas de escamas. Las primeras alas, largas y delgadas; el siguiente par, se asemeja a un par de balancines, pues, son las responsables del equilibrio de estos insectos.

Figura 5

Mosquito del género Aedes aegypti en su fase adulta.



Nota. Partes del *Aedes Aegypti* en su fase como mosquito adulto.

Fuente: <https://www.partesdel.com/wp-content/uploads/partes-del-zancudo.jpg>

2.2.3.7. Reproducción de los mosquitos

Para la mayoría de los organismos animales la reproducción ocurre justo después del crecimiento máximo, en el caso de estos artrópodos se presenta 24 horas después de haber entrado a la fase adulta. El macho puede aparearse y fecundar a la hembra en una sola copulación debido a que la hembra puede almacenar el semen en una especie de saco denominado espermateca.

Las hembras requieren del aporte de sangre para poder iniciar el ciclo reproductivo. Dicho de otro modo, deben ingerir sangre como necesidad inmediata de aminoácidos para la síntesis de proteínas lo cual dará lugar a una puesta de huevos exitosa. Sus piezas bucales forman una larga probóscide que permite perforar la piel y así succionar la sangre. En los machos las piezas bucales son rudimentarias, puesto que la dieta de los machos consiste en néctar, savia y jugos de frutas, generalmente, ricos en azúcares.

Figura 6

Mosquito hembra



Nota. Mosquito adulto hembra del género *Aedes aegypti* succionando sangre para lograr completar su ciclo reproductivo, previo a la ovoposición.

Fuente: https://image.freepik.com/foto-gratis/dengue-zika-mosquito-fiebre-chikungunya-aedes-aegypti-mordiendo-piel-humana-beber-sangre_17661-397.jpg

Las hembras atacan principalmente a los animales de sangre caliente. Cuando succionan la sangre inyectan en la herida un poco de su fluido salivar. Este fluido contiene anticoagulantes, vasodilatadores, antihistamínicos y otros compuestos capaces de causar hinchazón e irritación a su vez insertan los virus alojados en su aparato bucal. La posibilidad de contraer algún virus dependerá de la cantidad de picaduras y si el mosquito aloja el virus, aunque siempre supone ser un riesgo para la salud.

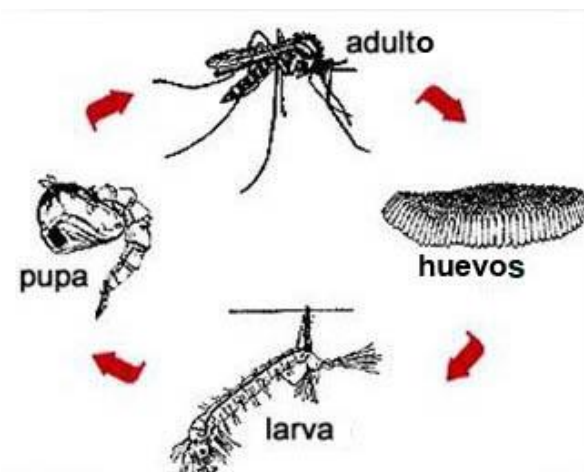
Los lugares de descanso corresponden a ropa y accesorios colgados, paredes, cielo raso, es decir, lugares oscuros, fríos y húmedos. Las hembras eligen un sitio idóneo donde puedan ovar (poner un nuevo paquete de huevos) después de haber transcurrido un lapso de tres a cuatro días desde la última ingesta de sangre.

2.2.3.8. Ciclo de vida de los mosquitos

Las larvas y pupas se desarrollan tanto en aguas contaminadas como limpias, por ejemplo, en pozos negros, desagües, pantanos, tanques, piscinas, agujeros de los árboles, floreros en casas y cementerios, neumáticos viejos, agua de lluvia acumulada en cunetas, canaletas y/u otros recipientes.

Figura 7

Ciclo de vida de los mosquitos *Aedes aegypti*



Nota. Para que pueda ocurrir un ciclo de reproducción el mosquito hembra debe ingerir sangre que le ayuda en la maduración de los huevos y la puesta de estos.

Fuente: <https://www.monografias.com/docs112/ciclo-biologico-aedes-aegypti-y-a-albopictus-diptera-culicidae/image002.jpg>

Tiene cuatro estadios de desarrollo: huevo, larva, pupa (estas descansan en el agua) y adulto. El ciclo puede completarse de 9 a 14 días en condiciones favorables, se alimentan de vegetales durante esta etapa y pueden respirar gracias a un sifón que se presenta en el extremo de su abdomen. Se transforman brevemente en adulto pasando por la fase de pupa sucesivamente pasan a ser adultos.

El mosquito adulto vive de 2 a 4 meses según condiciones ambientales. Los huevos quedan inactivos a temperaturas bajas o en periodos de sequía, esperando condiciones favorables para desarrollarse. Las fases acuáticas son atacadas por diversas especies de peces y larvas de escarabajos acuáticos, mientras que los adultos son depredados por arañas, libélulas, anfibios, aves, murciélagos, así como otras especies de insectos.

2.2.3.9. Arbovirus

Etimológicamente la palabra virus procede del latín *virus* que significa veneno, son formas de vida acelulares adaptadas compuestas por material genético (núcleo proteico) cubierto por una envoltura protectora llamada cápsida. Al carecer de vida independiente obligatoriamente parasitan las células de sus huéspedes para reproducirse en el interior de estas, en este proceso se da origen a muchas enfermedades tanto en seres humanos, animales como en plantas.

Se denomina *arbovirus* al grupo heterogéneo cuyo reservorio y vector de propagación son los artrópodos. Pueden ser ribovirus ya que pueden portar ácido ribonucleico (ARN) o desoxivirus por tener ácido desoxirribonucleico (ADN). Este tipo de virus pueden producir inflamación y degeneración del hígado lo cual desencadena una alteración del metabolismo de las proteínas y de las grasas.

2.2.3.10. Generalidades de las enfermedades ocasionadas por mosquitos

Se reconocen distintos tipos de enfermedades transmisibles por vectores, aquellos que por su índole son los responsables de transportar en sus organismos o en regiones específicas a virus o bacterias. El mosquito *Aedes aegypti* lleva el virus del dengue en las glándulas salivares y lo transmite a las personas mediante la picadura. También, puede ser transmisora del virus de diversas enfermedades virales como la fiebre amarilla, aunque se le atribuye en conjunto al género *Anopheles* la transmisión de la malaria, zika y chikungunya.

La propagación de los virus de la malaria, dengue, zika y chikungunya es más alta en zonas tropicales y subtropicales, y por turistas que viajan a zonas como Asia (región de origen), América

Latina y África. He ahí que deriva el nombre de enfermedades tropicales, suelen ser difíciles de controlar y de prevenir debido a que el clima predispone la reproducción constante de los mosquitos al igual que la pobreza y las condiciones de sanitarias deficientes de la región.

Los factores de riesgos determinantes de la transmisión pueden dividirse en micro factores y en macro factores, el primero, incluye a los huéspedes, agentes y vectores; el segundo, al ambiente, el estilo de vida de la población, el grado de salubridad, la situación tanto política, económica como social asimismo el sistema de salud y las políticas públicas que se ponen en práctica para mitigar el impacto de los primeros factores de riesgos.

2.2.3.10.1. Virus de la Fiebre del Dengue.

Dengue, enfermedad viral, epidémica-endémica, aguda febril, resultante del descuido ambiental, aunque se desconoce su reservorio. Su nombre deriva de la posición que adopta el paciente debido a los dolores agudos osteo-musculares afectando sobre todo el área lumbar, presenta un espectro sintomático que se divide en tres:

- Un síndrome viral o fiebre indiferenciada
- Dengue clásico o fiebre rompe huesos
- Dengue hemorrágico, el cual resulta de la reinfección con el virus.

El virus del dengue pertenece al género flavivirus surge y se transmite por mosquitos del género *Aedes*, esencialmente *Aedes aegypti* presenta muchas expresiones clínicas. Constituido por cuatro serotipos virales (Dengue 1, 2, 3 y 4) con similitudes estructurales y patogénicas. Están formados por partículas de 40 a 50 nm de diámetro, compuestos de: proteínas estructurales, ácido ribonucleico (ARN), y otras proteínas no estructurales.

Aproximadamente más de la mitad de la población mundial está en peligro de sufrir enfermedades transmisibles por vectores y un tercio ya ha padecido al menos por una ocasión uno de los tipos más frecuente de dengue. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo razona como uno de los principales problemas de salud de la humanidad ya que se ha extendido a otros países, y que aparte causa afectaciones sociales y económicas. Igualmente, estima que alrededor de 50 millones de personas se infestan con uno de los virus cada año.

2.2.3.10.2. Fiebre de la Malaria.

Se define a la malaria o paludismo como una enfermedad parasitaria que involucra fiebres altas intermitentes, escalofríos, síntomas seudogripales, anemia y sudoración. Según el documento *Fisiopatología del Paludismo*, esta enfermedad es causada por cuatro especies del género *Plasmodium* (P.) que pueden parasitar al hombre:

- *P. vivax*, es causante de la forma más leve llamada *malaria terciana benigna*.
- *P. malarie*, es responsable de la *malaria cuartana*.
- *P. falciparum*, es el más peligroso, ocasiona la *malaria terciana maligna* la cual una seria obstrucción de los vasos sanguíneos del cerebro.
- *P. ovale*, ocasiona una afectación poco común y similar a la malaria terciana benigna.

En este padecimiento el hombre funciona como depósito y huésped intermediario para el desarrollo de la esquizogónica (fase asexual del ciclo biológico de estos microbios) y el mosquito es el huésped definitivo porque en él se lleva a cabo la reproducción sexual del plasmodio. Los transmisores del paludismo son las hembras de los zancudos que son parte del género *Anopheles* (A.). Las especies de *Anopheles* más importantes como transmisores en Centroamérica son: *A. albimarus*, *A. aquasalis* y *A. gambiae*.

En la década de los años 50 era la enfermedad más desplegada en el mundo ya que afectaba a millones de personas y causaba muchas muertes cada año. Predomina esencialmente en las regiones tropicales y subtropicales. La susceptibilidad a esta enfermedad es amplia, por esto es muy importante poner atención en niños, principalmente en mayores de 3 meses de ambos sexos. En sujetos adultos la frecuencia es mayor en hombres que en mujeres.

2.2.3.10.3. Virus del Zika.

Es un flavivirus que se identificó por vez primera en macacos (Uganda, 1947) y la República Unida de Tanzania. Es causada por un virus transmitido principalmente por mosquitos del género *Aedes* que pican durante el día, y sobre todo el *Aedes aegypti* en las regiones tropicales, consiste en fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar y cefaleas. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas.

Se han registrado brotes de enfermedad por este virus en África, América, Asia y el Pacífico. Hasta la fecha, 86 países y territorios han notificado casos de infección por el virus de Zika transmitida por mosquitos. Aunque es un tema que se sigue investigando activamente, todavía no

hay vacunas para prevenir ni tratar la infección por el virus de Zika más que la recomendación de hacer uso de larvicidas e insecticidas para reducir las poblaciones de mosquitos y la propagación de la enfermedad.

2.2.3.10.4. Virus del Chikungunya.

El virus del Chikungunya se puede distinguir del dengue de modo que ambas afectaciones suelen confundirse puesto que suelen asociarse a la misma patología independientemente que sean producidas por el mismo vector, lo cual debe obviarse. Reconocer la sintomatología, diferenciando, aunque estas presentan dolor corporal general difuso, en el caso del Chikungunya la intensidad es mucho mayor localizándose en las articulaciones, y tendones.

Se transmite por la picadura de los mismos mosquitos que transmiten el dengue (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*) se asemeja en la sintomatología clínica con el dengue, cuesta diferenciarse del dengue en muchos de los casos sobre todos en zonas donde la frecuencia con que se presentan casos de dengue es muy alta.

Actualmente, no se conoce una cura para esta enfermedad los intentos por obtener una no han sido los esperados, sin embargo, se hace uso de un tratamiento alternativo que se centra en aliviar los síntomas (analgésicos), el virus después de habitar permanece en su huésped de forma remanente. “En el año 2013, la OPS/OMS recibió la confirmación de los primeros casos de transmisión autóctona del Chikungunya en América” (OMS, 2020).

2.2.4. Repelencia

2.2.4.1. Repelentes

Los repelentes son sustancias sintéticas o derivadas de plantas que se aplican de forma tópica, cuyo objetivo es alejar o evitar la proximidad de animales (principalmente insectos) a personas, del mismo modo, evita la proximidad de estos hacia objetos o lugares en específico.

2.2.4.2. Origen de los repelentes

La humanidad ha utilizado repelentes desde tiempos ancestrales, como por ejemplo el humo que emana por la quema de plantas para protegerse de distintos insectos y otros animales feroces, esta práctica destacaba entre las antiguas civilizaciones egipcias, griegas, romanas y algunas civilizaciones indígenas americanas.

Existe gran variedad de compuestos químicos que se pueden utilizar como repelentes, la gran mayoría de origen natural como el humo y otros botánicos comúnmente poseen esta propiedad. La

demostración más clara son las respuestas eficaces de las mismas plantas contra el ataque de insectos herbívoros, ya que eran menos atacadas y por ende más prósperas en su ecosistema. Se logra así una función insecticida contra plagas que atacan la agricultura como los gorgojos, de igual modo, las hormigas y mosquitos que afectan directamente en las urbanizaciones; esta acción se logra debido a su característica de sensación y aroma irritante/quemante según la sensibilidad olfativa del destinatario.

2.2.4.3. Descripción de los repelentes

La formulación y forma farmacéutica del repelente varía entre líquidos, cremas y lociones, esto irá en dependencia de la cantidad de producto y el propósito para el que son necesarios. Los ejemplos más comunes referente a su uso se reducen a utilizar cremas y lociones como repelentes de uso tópico para evitar picaduras de insectos u otros animales; y en líquido de concentración pura o combinada con otros líquidos para proteger espacios abiertos o cerrados y plantas de los molestos insectos y otros depredadores.

Al ser un producto repelente debe presentar características como:

- Distintos niveles de concentración (varía según principio activo, grado de exposición del usuario al producto, sensibilidad de los seres objetivos del efecto repelente).
- Olor suave para la percepción olfativa de las personas (según principio activo).
- Permanecer en el ambiente y/o la piel, durante un periodo de tiempo razonable (protección de las personas ante los insectos u otro ser contra el cual se utiliza el producto repelente).
- No causar irritación u otros efectos adversos en el beneficiario (evitar reacciones adversas que afecten la calidad y/o la salud de los humanos).

Se debe contemplar la relación costo-beneficio en visión de obtener el efecto repelente con la menor cantidad de repelente posible

2.2.4.4. Principios activos y forma farmacéutica de un repelente

Los productos repelentes pueden formularse en cremas, líquidos y lociones. Entre los componentes más utilizados están los del grupo permetrina y el DEET (N, N - dietil - 3 – metil-tolueno) aprobados por la OMS, este último es utilizado ampliamente en productos de uso tópico en humanos, se presenta en crema, loción para el cuerpo, y en spray para las superficies inertes como ropa, muebles, entre otros, siendo el DEET el principal elemento de los repelentes de

mosquitos en la actualidad su uso prolongado representa riesgo a la salud al promover daño neurológico en sus usuarios.

En los brotes epidemiológicos el uso de repelentes minimiza la exposición de la piel a la picadura del mosquito, los insecticidas pueden ayudar a reducir la población de mosquitos, tanto en las superficies como en alrededor de los contenedores donde los mosquitos aterrizan, así como en las aguas tratadas en contenedores para exterminar a las larvas.

2.2.5. Mecanismo de repelencia

El conocimiento que se posee acerca de los repelentes es el mínimo. Sin embargo, se estima que los compuestos activos con la propiedad repelente son capaces de interferir con los receptores olfativos de los insectos de modo que imposibilitan al insecto para captar a su potencial blanco. Según su naturaleza química cada sustancia repelente posee un mecanismo específico para interferir en la atracción del insecto hacia el hospedador.

Las plantas pueden contener compuestos capaces de repeler, tales como los fenoles, terpenos y/o alcaloides, se demuestra la efectividad o eficacia como la capacidad de repelencia de dicha planta. Estos componentes se procesan para crear una formulación repelente que permita que ejercer sus propiedades, por ejemplo, aquellos formulados con vía de administración tópica poseen la capacidad de mezclarse con los fluidos corporales, que en su conjunto crean una atmósfera que ayude a camuflar la piel y bloquear los sentidos receptores olfativos del insecto en cuestión.

Los químicos con la propiedad repelente son capaces de actuar como neurotoxinas o toxinas respiratorias, que interfieren directamente con los receptores olfativos del insecto. Dicho de otro modo, estos componentes bloquean las interacciones electrofísicas de las neuronas sensoriales olfatorias para evitar que se perciba el aroma, logrando así inhibir la percepción de los atrayentes tales como el ácido láctico y el CO₂ (Ditzen, 2008).

2.2.6. Elaboración del repelente antimosquitos.

Los repelentes ayudan en la prevención de enfermedades transmitidas por mosquitos debido a que a través de estos se puede proteger a la población y evitar más casos de enfermedades virales que muchas veces finalizan en muerte. Como alternativa a los sinnúmeros de repelentes comerciales de carácter sintético utilizados para la protección contra insectos, la base natural de esta formulación lo hace ser una solución inmediata menos nociva, donde la obtención de aceites

esenciales a partir de las cáscaras de limón mediante el método de extracción simple por arrastre de vapor.

2.2.7. Generalidades del limón *Citrus aurantifolia swingle*

2.2.7.1. Taxonomía del limón *Citrus aurantifolia swingle*

Corresponde a la especie *Citrus aurantifolia swingle*, recibe el nombre común de limón criollo se encuentra dentro de uno de los 161 géneros referentes a la familia de las rutáceas (*Rutaceae*), es decir, donde yacen los cítricos.

Tabla 3

Clasificación taxonómica del limón Citrus aurantifolia swingle

Reino	<i>Plantae</i>
División (Phylum)	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Subclase	-
Orden	<i>Sapindales</i>
Familia	<i>Rutaceae</i>
Subfamilia	<i>Citroideae</i>
Tribu	<i>Citreae</i>
Género	<i>Citrus o lemon key</i>
Especie	<i>aurantifolia swingle</i>
Nombre común	<i>Limón criollo o mexicano</i>

Nota. Taxonomía del limón

Fuente: Herbario Nacional, Nicaragua. Adaptación: Autores

2.2.7.2. Partes del fruto de limón *Citrus aurantifolia swingle*

El limón consta de una cáscara conformada por una capa delgada llamada flavedo y el albedo, además cuenta con las cavidades secretoras, el endocarpio que está conformado por las pulpas (pluricelulares jugosas) y semillas que se encuentran distribuidas en gajos.

Exocarpio o flavedo

Es la parte más externa compuesta por las cavidades secretoras que contiene a las vesículas oleaginosas donde se alojan los compuestos terpénicos que proporcionan el aroma característico

del furto, componentes principales de los aceites esenciales. También posee una serie de pigmentos capaces de cambiar la coloración del fruto, pasando de verde a amarillo durante el crecimiento y maduración (Grunauer Espinoza, 2009).

Piel o albedo

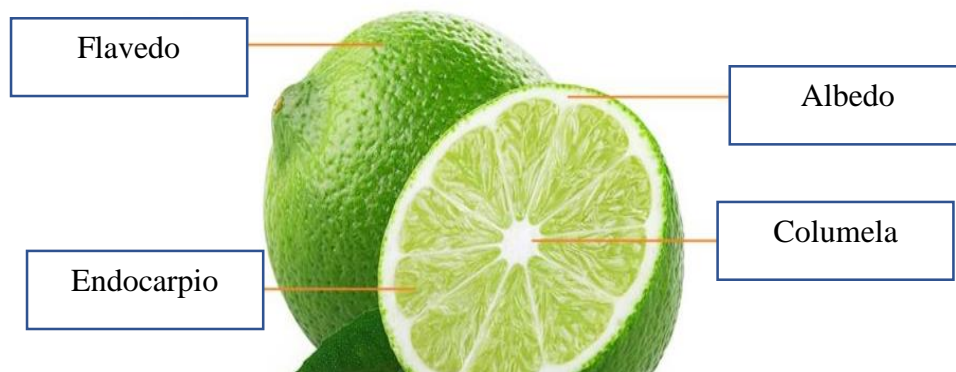
El flavedo está adherido al albedo (parte blanca constituida por pectinas) que brinda firmeza a la corteza. Estas se encargan también de proteger al fruto de la degradación y los rayos ultravioletas emitidos por el sol, dado que el jugo de limón, sobre todo la vitamina C es fotosensible.

Endocarpio

Se denomina endocarpio al aparte comestible de los cítricos, conocida también como pulpa, que corresponde entre un 65% al 70% del peso total de la fruta. El contenido de proteínas y lípidos es sumamente bajo en los cítricos. El principal constituyente del jugo de limón es el ácido cítrico que bien a suponer un 90% del contenido otros ácidos presentes en menor proporción son el málico oxálico y ascórbico.

Figura 8

Partes del limón (Citrus aurantifolia swingle)



Nota. Muchas de las especies de limones son útiles para la obtención de ácido cítrico y aceites esenciales sin distinción de sus partes.

Fuente: https://media-exp1.licdn.com/dms/image/C4D22AQFsXXQ9cZX3BA/feedshare-shrink_800/0/1623857405038?e=1627516800&v=beta&t=GxnbuKoiZn3CoR5brdSNqaxwIuUH_kZ-irqIA4yOsQ

En general el limón se describe como un fruto de coloración verdosa a ligeramente amarilla, contiene entre 8 a 12 gajos que contiene pelos endocarpianos llamados pulpa, posee una parte central conocida columela la cual puede variar de tamaño según la especie.

2.2.7.3. Distribución geográfica del limón *Citrus aurantifolia swingle*

El género *Citrus* proviene de la zona este del Himalaya, Pakistán y Birmania (oriente próximo) y fue llevado a España y al norte de África durante la edad media. En Europa Teofrasto describe una especie de *Citrus* introducida en el siglo III por los bizantinos; como son el naranjo amargo, el limonero y el naranjo dulce (Drouet, 1982). A principios del Siglo XII, el cultivo del limonero en Irán y Palestina, es descrito por IBOR JAMI como fruto de gran abundancia (1171-1193).

El limón *Citrus aurantifolia swingle* es nativo de Asia, cultivado en zonas tropicales y subtropicales alrededor del mundo, popularmente es conocido como limón mexicano. Debido a su poca resistencia a climas fríos, se han hecho modificaciones injertas en un patrón rustico para su adaptación climática, sin embrago, de preferencia su producción se da en áreas cálidas. Otras aseveraciones plantean la posibilidad de que el limonero actualmente sea un híbrido natural, es decir, el injerto espontáneo de dos especies silvestres, la lima y el cidro.

A nivel mundial se cultivan más de 1,5 millones de hectáreas de limonero que permiten obtener frutos todo el año, sin embargo, desde septiembre/octubre hasta casi febrero son los meses más convenientes para la obtención de aceite esencial de limón además por su riqueza en ácido cítrico y su respectiva utilidad genérica. En Nicaragua se reconocen como limonero injerto (sin semillas) y limonero criollo, se cosechan regularmente y aumentan considerablemente su producción en la temporada de invierno.

Es posible que el limón sea uno de los cítricos más consumido mundialmente, puede incluirse en dietas y resulta ser muy beneficioso si se consume diariamente. Debido a las diversas propiedades que lo distinguen sumado a su valioso contenido en vitaminas y ácidos de carácter provechoso a nivel industrial.

2.2.7.4. Descripción Botánica

El limonero es un árbol perennifolio, que en general, es de mediano tamaño (puede llegar a tener entre tres a seis metros de altura). Está completamente cubierto de follaje, su estructura está compuesta con ramas irregulares, armado con espinas gruesas, rígidas y filosas. Se encuentra entre las especies que producen frutos como los cidros, limas, limones, naranjas, mandarinas, limones

mandarinas, citronelas y bergamotas, esta última, es una especie de naranja con forma de pera, un árbol adulto en promedio puede producir 1200 o 2000 frutos por año.

Figura 9

Árbol de limonero (limón mexicano o criollo).



Nota. Apreciación de su aspecto en su edad adulta.

Fuente: <https://agrotendencia.tv/agropedia/el-cultivo-de-limon/>

Posee hojas, de 5 a 7.5 cm de largo, elíptico-ovaladas, crenadas, cuyos pecíolos poseen apéndices alados; flores blancas (en algunos casos púrpuras), que constan de cinco pétalos de grueso follaje con 2 cm de longitud, muchos estambres y un solo pistilo; frutos redondos ligeramente como bayas que miden de 3 a 6 cm con coloración verdoso amarillentos, cuya cascara

es esponjosa o coriácea, presenta abundante pulpa ácida, jugosa y segmentada; semillas pequeñas blanquecinas, ovaladas y amargas.

Figura 10

Flores, frutos y hojas de la especie de limón Citrus aurantifolia swingle



Nota. Limón en su temporada de producción.

Fuente: <https://agrotendencia.tv/agropedia/el-cultivo-de-limon/>

Tanto hojas como flores y frutos poseen una cantidad significativa de aceites, esencias volátiles y aromáticas de gran importancia industrial. Es característico en estos una riqueza en aceites esenciales, compuestos o derivados terpénicos, donde domina según la especie considerada: limoneno (linalool o nerol); también contienen monoterpenos como geranial y betapinenos.

La pulpa del fruto presenta grandes cantidades de ácidos orgánicos (cítrico y málico principalmente) y de vitamina C (ácido ascórbico). La hoja y el fruto además de las sustancias amargas contienen numerosos flavonoides útiles para la industria.

2.2.7.5. Propiedades medicinales del limón

Se le atribuyen alrededor de 101 propiedades medicinales a las diversas variedades limón, sin embargo, resaltan 3 propiedades dado que estas se han estudiados más a cabalidad y se tiene evidencia científica de su utilidad. Cabe resaltar que las propiedades del limonero están presentes

en toda la planta desde las hojas hasta los frutos (especialmente de los aceites esenciales de la cáscara y el jugo que se obtiene de este).

2.2.7.5.1. Antioxidantes

El limón es capaz de inhibir la actividad que ejercen los radicales libres. El limón cuenta con más de 30 componentes antioxidantes entre ellos la vitamina C, flavonoides, hesperidina y algunos betacarotenos. Ciertos estudios demuestran que los antioxidantes pueden prevenir el apareamiento de enfermedades degenerativas como la pérdida de la visión y las cataratas. Del mismo modo ayudan al *sistema cardiovascular* mejorando la elasticidad de las venas y limpieza de los capilares sanguíneos, reduciendo las posibilidades de padecer hipertensión aumentando la vida del colesterol de alta densidad.

2.2.7.5.2. Actividad antibacteriana (bactericida)

Se estima que la actividad antimicrobiana de los aceites esenciales (y el jugo de limón) se encuentra relacionada con sus componentes fitoquímicos (monoterpenos o sesquiterpenos) y sus derivados oxigenados, componentes principales de los aceites esenciales y que exhiben actividades antimicrobianas potenciales (REVICYT). Por otro lado, tiene propiedades antibacterianas, está indicado para contrarrestar la diarrea o como un tratamiento profiláctico, ayuda en la eliminación de parásitos estomacales y se le atribuyen propiedades para desintoxicar el hígado, riñones y vejiga.

2.2.7.5.3. Actividad antifúngica

Durante una prueba sobre alimentos contaminados con un tipo de hongo del tipo de aflatoxinas que se expusieron a 12 tipos de esenciales sin tener resultado aparente a excepción del aceite obtenido de hojas de limón el cual inhibió el crecimiento de *Aspergillus parasiticus*. También demostró actividad antifúngica frente a los hongos *Colletotrichum gloeosporioides* y *Rhizopus stolonifer*.

2.2.7.5.4. Combate enfermedades respiratorias

Ayuda a mejorar el sistema inmunológico debido a su alto contenido en vitamina C, puesto que incrementa la producción de glóbulos blancos responsables del sistema inmunológico. Tomar una infusión de hojas de limón produce resistencia contra enfermedades como la tos, gripe o resfriados.

2.2.7.5.5. Actividad bioinsecticida

Se evaluó la actividad bioinsecticida frente al gorgojo del maíz en condiciones de laboratorio, los estudios descritos en la REVICYT demostraron tener efectos tóxicos sobre *Sitophylus zeamais* de diferentes maneras, conduciendo también a un efecto de repelencia.

2.2.8. Aceites esenciales

A los componentes volátiles o sustancias aromáticas procedentes de partes de plantas que se aíslan a través de la destilación con vapor se les denomina *aceite esencial*. “El término *aceites esenciales* significa literalmente “aceites derivados de la esencia” de las plantas.” (Wade, 2012). Por lo general son líquidos solubles en alcoholes, éteres y otros aceites vegetales. Se agrupan en base a sus estructuras químicas: alcoholes, ésteres, aldehídos, cetonas, lactonas y óxidos.

“Químicamente, los aceites esenciales de plantas consisten en mezclas de terpenoides, pequeñas moléculas orgánicas con una inmensa diversidad de estructuras.” (McMurry, 2012). Esta mezcla de líquidos ricos en terpenos o terpenoides puede contener al menos dos o más unidades de isopreno, compuestos formados por cinco unidades de carbonos (isopentilo). Estos compuestos químicos son los responsables del aroma que se desprende de un gran número de plantas.

Figura 11

Aceite esencial



Nota. Los aceites esenciales son una mezcla rica en terpenos extraídos de materia vegetal.

Fuente: <https://mejorconsalud.as.com/wp-content/uploads/2015/12/aceite-de-oliva-y-lim%C3%B3n.jpg>

Según la norma AFNORNF T 75-006 (febrero 1998) se especifica la siguiente definición de aceite esencial:

- “Producto obtenido a partir de una materia prima vegetal, bien por arrastre de vapor, o bien por procedimientos mecánicos a partir del epicarpio de los *Citrus*, o por destilación en seco.
- Consecutivamente el aceite esencial se separa de la fase acuosa por procedimientos físicos que no originen cambios significativos de su composición como redestilación, aireación”.

Esta definición es restrictiva ya que excluye tanto los productos obtenidos por extracción con ayuda de disolventes como los obtenidos por cualquier otro procedimiento (gas a presión, enfleurage). Asimismo, distinguen a aquellos que se usan de forma oficial de los que se emplean en la industria cosmética.

2.2.8.1. Clasificación de los aceites esenciales

Los aceites esenciales se pueden clasificar en base a su origen y consistencia. La primera clasificación, hace referencia a su método de obtención; la segunda, a sus características o propiedades, por ejemplo, que se presenten como: líquidos volátiles, mezclas homogéneas o semisólidos amorfos.

2.2.8.1.1. Origen

- **Naturales:** son aquellos que se extraen directamente de la planta sin que sufran modificaciones significativas tanto físicas como químicas, haciendo que su rendimiento sea bajo y su producción resulte costosa.
- **Artificiales:** estos se obtienen mediante procesos en las que uno de los componentes del aceite es utilizado como compuesto enriquecedor del mismo, mezclando aceites de diferentes especies vegetales enriquecidos con un compuesto específico, por ejemplo, se enriquece con anetol a la esencia de anís.
- **Esenciales sintéticos:** se producen a través de síntesis químicas, es decir, que a partir de moléculas más simples presentes en la naturaleza (que se encuentran en el aceite) se pueden realizar modificaciones para producir más aceites. De modo que,

esto beneficia a la industria económicamente porque se puede producir en mayor cantidad el aceite a un costo menor.

2.2.8.1.2. Consistencia

- **Concreto:** extracto de olor característico, obtenido a partir de materias primas frescas de origen vegetal, por extracción con un disolvente no acuoso, seguida de eliminación de dicho disolvente por un procedimiento físico. En la práctica habitual se habla preferentemente de esencia concreta o, más sencillamente, de esencia.

Pomada Floral: materia grasa perfumada obtenida a partir de flores, bien por enfleurage en frío (difusión de los constituyentes olorosos de las flores en la materia grasa), o bien por enfleurage en caliente (digestión o inmersión de las flores en la materia grasa fundida).

- **Resinoide:** extracto con olor característico, obtenido a partir de materia prima desecada de origen vegetal, por extracción con ayuda de un disolvente no acuoso, seguida de la eliminación de dicho disolvente por un procedimiento físico. El término resinoide se emplea sobre todo en perfumería mientras que el de oleoresina de extracción se utiliza en aromatización alimentaria y en perfumería.
- **Absoluta:** es un producto de olor característico, obtenido a partir de una concreta, de una pomada floral o de un resinoide por extracción con etanol a temperatura ambiente. La disolución etanólica obtenida generalmente se enfría y filtra con el fin de suprimir las ceras; seguidamente el etanol se elimina por destilación.

2.2.8.2. Propiedades químicas de los aceites esenciales

La mayoría de los aceites esenciales presentan sus características organolépticas muy similares dadas de la siguiente manera:

- Sabor: aromático, ligeramente picante o amargo.
- Olor: fuerte característico y aromático.
- Coloración: cristalina y ligeramente tornando a amarillo tenue.

Por otro lado, los aceites esenciales son mezclas complejas de origen vegetal y de constituyentes muy variables que pertenecen, de manera casi exclusiva, a dos grupos caracterizados por orígenes biogénicos distintos: el grupo de los *terpenos* o *terpenoides* por una parte y el grupo de los

compuestos aromáticos derivados del *fenilpropano*, mucho menos frecuentes. También, pueden contener diversos productos procedentes de procesos de degradación que afectan a constituyentes no volátiles.

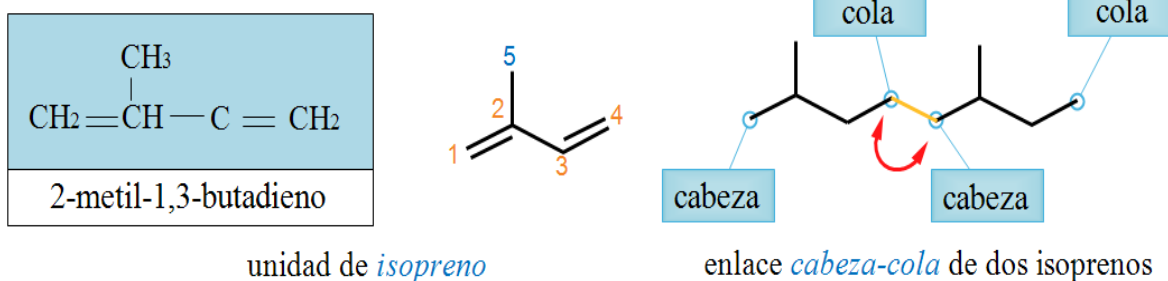
2.2.8.3. Terpenos

Los terpenos son químicamente una serie de compuestos lipídicos que se consideran polímeros del isopreno, un hidrocarburo doblemente insaturado. Diversos autores plantean las similitudes que comparten los terpenos naturales con estructuras que se obtienen por biosíntesis. Su función principal en la naturaleza consiste en brindar protección a las plantas de medios externos como plagas, animales herbívoros presentándose como sustancias amargas que inhiben la prelación, e insectos actuando como repelente, también son capaces de evitar que los cambios bruscos de temperatura interfieran con el desarrollo de la planta.

Gracias a ellos también se produce la coloración de la planta y el fruto, asimismo, el aroma característico de la planta cumpliendo así con papel importante que promueve la polinización. La estructura de los terpenos está dada por la regla del isopreno la cual enuncia que: la unión cabeza-cola de bloques estructurales de 5 carbonos denominados *isoprenos* permitirá la formación de estos compuestos orgánicos y aromáticos.

Figura 12

Estructura química del isopreno



Nota. Unidad de isopreno, componente estructural de los terpenos. Formación de un terpeno de 10 carbonos mediante el enlace de la *cabeza* de una unidad de isopreno con la *cola* de otra.

Fuente: Propia, autores.

2.2.8.4. Propiedades físicas de los aceites esenciales

Los aceites esenciales se originan en los tejidos secretores de las plantas, son líquidos a temperatura ambiente, volátiles, lo que les diferencia de los aceites conocidos como fijos, esporádicamente poseen color, tienen un olor fuerte y penetrante característico de la planta de la cual se extrajo. En general, su densidad es inferior a la del agua. Poseen un índice de refracción elevado y la mayoría desvía la luz polarizada.

Son liposolubles y solubles en los disolventes orgánicos habituales. Se pueden destilar con vapor de agua, son muy poco solubles o en ella; no obstante, son lo suficientemente solubles como para comunicarle un olor neto. Esta agua es «agua destilada floral». (Ph. fsa, IOF ed.).

2.2.8.5. Naturaleza química de los aceites

Se ha encontrado también que el porcentaje de ingredientes activos en el aceite esencial de muestras naturales, depende de la distribución geográfica y de las condiciones ambientales, como la temperatura, la precipitación, la altitud, las horas de sol, etcétera (Hossain *et al*, 2014).

2.2.8.6. Distribución de los aceites esenciales

Los aceites esenciales no se encuentran prácticamente más que en vegetales superiores a los que se les conoce como espermatofitas, que son aquellos que se reproducen por semillas. Los géneros capaces de elaborar los constituyentes que componen los aceites esenciales están repartidos en un número limitado de familias, ej.: *Myrtaceae*, *Lauraceae*, *Rutaceae*, *Lamiaceae*, *Asteraceae*, *Apiaceae*, *Cupressaceae*, *Poaceae*, *Zingiberaceae*, *Piperaceae*.

Los aceites esenciales pueden almacenarse en todos los órganos vegetales:

- En las flores (bergamota, nardo)
- En hojas (melisa, eucalipto, laurel)

Aunque sea menos habitual:

- En cortezas (canela)
- Leños (leño de rosa, sándalo)
- Raíces (vetiver), rizomas (cúrcuma, jengibre)
- Frutos (arañuela, anís verde, anís estrellado, cítricos)
- Semillas (nuez moscada)

Aunque, todos los órganos de una misma especie pueden contener aceite esencial, la composición de éste puede variar según su localización. Así, por ejemplo, en el caso del naranjo amargo (*C. aurantium L. ssp. aurantium, Rutaceae*) el pericarpio fresco del fruto (cáscara) proporciona el aceite esencial de naranja amarga, la flor produce esencia de Neroli y la hidrodestilación de la hoja, ramitas y pequeños frutos da lugar a esencia de petitgrain. La composición de estos tres aceites esenciales es diferente.

2.2.8.7. Localización de los aceites esenciales

Habitualmente, la síntesis y acumulación de los aceites esenciales se relaciona a la presencia de estructuras histológicas especializadas, frecuentemente localizadas sobre o en la proximidad de la superficie de la planta: células, pelos secretores, glándulas secretoras, canales secretores de la pieza vegetal de la cual se extraerá el aceite esencial.

2.2.8.8. Función de los aceites esenciales

La función biológica de los antes mencionados en los aceites esenciales sigue estando poco clara, es posible que tengan un papel ecológico determinado por el establecimiento experimental de su uso en las interacciones vegetales (como inhibidores de la germinación) y en interacciones vegetal-animal (protección contra los depredadores como insectos, hongos y atracción de polinizadores).

Debido a que su actividad biológica no se centra en una sustancia pura, sino en una mezcla de varios componentes, hace que influyan entre sí para proveer tales efectos pues recientemente, se reportó que los terpenos y los terpenoides son capaces de interactuar con la proteína transportadora de esterol (AeSCP-2) del *Aedes aegypti*, por lo que supone un nuevo y potencial blanco terapéutico frente el ataque de estos mosquitos.

2.2.8.9. Usos populares del aceite esencial

Su uso medicinal destacó desde antaño, anteriormente se desconocían muchas de las propiedades del limón y del aceite procedente de este. Actualmente tienen gran importancia en las industrias alimentarias, farmacéuticas y cosméticas. Se emplean, generalmente, para condimentar ciertos productos alimentarios procesados y/o enlatados; enmascarar el sabor característico del principio activo de un gran número de medicamentos; asimismo, como fragancia en cosméticos de belleza y astringente en medicados.

2.2.8.10. Almacenamiento de los aceites esenciales

Se recomienda utilizar envases de vidrio topacio, completamente llenos, herméticamente cerrados en frío a una temperatura de 10 °C y protegidos de la luz.

2.2.8.11. Toxicología de los aceites esenciales

También, es necesario resaltar que algunos aceites esenciales, aunque por su origen son conocidos como no tóxicos, en dosis muy elevadas si pueden presentar toxicidad, principalmente a nivel del sistema nervioso central y otras reacciones adversas como irritación o alergias tóxicas, sin embargo, aún son de alto provecho en las industrias farmacéuticas, alimenticias y en perfumerías. El porcentaje de uso de los aceites recomendado por las normas ISO 9235:2013, por ejemplo, es de 3% en productos alimenticios y un 5% en productos cosméticos. Aunque se debe analizar, es decir, los niveles de toxicidad que presenta el aceite en particular.

2.2.8.12. Composición química del aceite esencial de limón

El aceite esencial de *Citrus aurantifolia swingle*. es una mezcla compleja de compuestos químicos clasificados en tres grupos principales: monoterpenos, sesquiterpenos y compuestos oxigenados. De estos se han identificado 43 componentes activos, siendo el *limoneno* el compuesto mayoritario tanto en cáscara, hojas y flores de estos cítricos, seguido en mucho menor proporción por γ -Terpineno, β -Pinoeno, Geranial, Sabineno, Neral y Mirceno, que en su conjunto influyen en la percepción del sabor y aroma característicos del limón.

Figura 13

Aceite esencial de limón



Fuente: https://www.hopelifeorganic.com/wp-content/uploads/2020/04/aceite-esencial-limon-10ml-100-puro-natural-biorganics-D_NQ_NP_971656-MLM25811279963_072017-F.jpg

El limoneno particularmente, puede obtenerse a partir de cáscaras de lima y de limón u otros cítricos, que generalmente son desechos de la industria o el área gastronómica, puede catalogarse como un compuesto renovable, fácil de conseguir y relativamente barato, aprovechable para una amplia gama de compuestos de valor agregado en productos comerciales, por ejemplo, en la industria farmacéutica tiene uso potencial como ingrediente activo de repelentes contra diversos tipos de insectos como gorgojos, larvas y mosquitos, sin los efectos tóxicos que normalmente presentan los insecticidas y repelentes sintéticos.

Según el artículo de la revista REVICYT la utilidad comercial de un aceite esencial es determinado por la actividad biológica y química de los ingredientes activos, en este caso se reunió información con gran variedad de referencias sobre la evaluación del aceite esencial de limón variedad *citrus aurantifolia swingle* respecto a su composición química y su actividad bioinsecticida.

Para otros casos y en condiciones de laboratorio, las formulaciones que contenían aceites esenciales microencapsulados no presentaron diferencias significativas en relación con la duración del efecto repelente en comparación con el DEET microencapsulado en una concentración mayor del 20%.

Todas las formulaciones microencapsuladas que contenían aceites esenciales o DEET presentaron un efecto repelente superior al 98% con una duración de 4 horas. Las formulaciones que contienen aceite esencial microencapsulado tienen un efecto repelente al 100% y duran 2 horas. El control de formulaciones sin aceites esenciales y de marcas comerciales que contienen aceite esencial de citronela, presentan un efecto repelente del 100% en solo 1 hora.







- Aissou *et al.* (2016) analizaron la posibilidad de transformar el limoneno en una plataforma agroquímica para la producción de una amplia gama de compuestos de valor agregado para ingredientes farmacéuticos, cosméticos e ingredientes alimentarios.

La presencia de limoneno en los medios de fermentación causa un efecto inhibitor sobre los microorganismos productores de etanol. Este monoterpeneo está presente como componente principal de cáscaras, bagazo, hojas y otras estructuras botánicas en todos los cítricos sobre todo en limón mexicano (*Citrus aurantifolia*) (Razzaghi *et al.*, 2009).

Tabla 4

Porcentaje de compuestos químicos presentes en la cáscara de limón Citrus aurantifolia swingle

Composición del aceite esencial de limón mexicano (<i>Citrus aurantifolia</i>)		
Cáscara, Hidrodestilación		
Componente	RI²	%
Pineno	-	-
α -Thujeno	925	0.70
α -Pineno	933	3.90
Sabineno	-	-
β -Pineno	982	10.20
Mirceno	992	0.60
Telineno	-	-
Limoneno	1021	38.5
p-Mentha-2,4(8)-dieno	1070	5.70
Terpineno	1093	1.30
Linalool	1103	3.10
exo-Fenchol	1118	0.20
<i>cis</i> -Óxido de limoneno	1136	0.50
<i>trans</i> -Óxido de limoneno	1140	0.70
(E)-Miroxide	1146	0.50
Borneol	1168	0.30
Terpin-4-ol	1177	2.70
α -Terpineol	1191	5.20
<i>n</i> -Decanal	1206	0.30
<i>cis</i> -carveol	1225	0.20
Nerol	1234	0.70
Neral	1246	2.50
Geranial	1261	0.80
Formato de nerilo	1276	2.80
Limoneno aldehído	1326	0.30
δ -Elemeno	1336	0.20
Acetato de nerilo	1361	3.40

Fuente: *Revista de Ciencia y Tecnología REVICYT, México.*

2.2.9. Tratamiento de la materia prima

Figura 14

Materia prima para la obtención del aceite esencial.



Nota. Se debe hacer uso de limones que se encuentren bajo los estándares de calidad.

Fuente: http://www.spa-puntacana.com/wp-content/uploads/2016/03/news_photo_04.jpg

Preparar la muestra es parte fundamental en el proceso de extracción de aceites esenciales, iniciando desde la recolección del fruto cítrico que debe ser meticulosa para no comprometer la integridad del mismo, ya que cualquier cambio en el pericarpio del limón influirá en la calidad y rendimiento del aceite esencial que se obtendrá, luego de su recolección, debe ser transportado al área donde se transformará, usualmente al ser grandes cantidades se descarga en pilas o balsas de agua para minimizar golpes y luego se eliminan sobrantes de restos de hojas y otras partes no deseadas lavándolos.

El manejo de la fruta se debe efectuar con mucho cuidado para evitar golpes ya que el rompimiento de las células puede representar cambios físico-químicos indeseables, como el favorecimiento de hongos contaminando el producto y pérdidas de aceite esencial, mientras no se han utilizado se almacenan en un lugar ventilado a la sombra, manteniendo la fruta seca y procurar procesarla lo antes posible, tomando en cuenta la temperatura fresca que se necesita en el área del proceso (23°C – 27°C).

La selección del fruto es sumamente importante debido a que el costo de la materia prima corresponde a más del 80% del costo industrial, la calidad del aceite esencial está muy relacionada

con la calidad de la fruta, por lo que se eligen aquellos frutos con un estado de maduración adecuado identificándolo con un color verde ligeramente amarillento.

También conlleva que tengan buen aspecto externo y tamaño uniforme, siguiendo estos índices se reconoce el cuidado que aporta el agricultor a la plantación, por ende, estos cítricos soportaran mejor la manipulación a la que son sometidos en cada fase del proceso de extracción.

2.2.10. Técnicas o métodos de extracción, separación y purificación

Existen diversas formas de aislar y purificar una droga de origen vegetal, estas técnicas sirven para separar selectivamente el producto de una reacción, o bien para eliminar la mayor parte de las impurezas presentes en la mezcla.

2.2.10.1. Métodos de extracción

La extracción consiste en transferir el compuesto desde una mezcla solida o liquida con otros compuestos hacia una fase liquida (generalmente, orgánica).

2.2.10.2. Clasificación de las técnicas o métodos de extracción

Entre las distintas técnicas de extracción de aceites se encuentran:

- **Simple o maceración**
- **Continua o percolación**
- **Continua mediante el proceso de Soxhlet**
- **Expresión o prensado:** se exprime el material vegetal, luego es filtrado y recolectado, se le conoce como prensado en frío.
- **Extracción con solventes volátiles:** se pone en contacto la muestra seca y molida con solventes como alcohol, cloroformo, obteniendo una esencia impura.
- **Enflorado o enfleurage:** el material vegetal, en este caso flores, es solubilizado por contacto con aceite vegetal y separado por otro medio físico – químico. Tiene bajo rendimiento.
- **Extracción con fluidos súper críticos EFS:** corresponde a hacer circular el material vegetal a través de un líquido súper crítico, las esencias son solubilizadas y arrastradas, donde el solvente se elimina por descompresión progresiva hasta alcanzar la presión y temperatura ambiente. Al final se obtiene una esencia pura, alto rendimiento, pero requiere un equipo costoso financieramente.

2.2.10.3. Métodos de separación para la obtención de aceites esenciales

Es una forma directa de separar la droga y para lograr obtener un principio activo a partir de una materia vegetal se requiere establecer de las condiciones adecuadas preliminares a la separación. La extracción de estos principios volátiles puede llevarse a cabo a través de diversos procedimientos. Únicamente se utilizan dos en la preparación de esencias oficinales:

- Destilación con vapor de agua de las plantas con esencia o de algunos de sus órganos.
- Por expresión. (segundo procedimiento).

2.2.10.3.1. Clasificación

- Sublimación
- Destilación
- Liberación fraccionada
- Cristalización fraccionada

La Farmacopea Europea precisa que el segundo procedimiento se recomienda para obtener las esencias de los frutos del género *Citrus*, sin embargo, el método por hidrodestilación es altamente eficaz por lo que se deja a criterio y recursos disponibles de la persona que lleva a cabo el proceso de extracción.

El limoneno al ser el principal constituyente del aceite de limón podría usarse como un índice funcional de madurez (Combariza *et al.*, 1994). Además, el Citral, representado por sus isómeros Neral y Geranial, contribuye significativamente a la calidad del sabor y el aroma del limón.

Los métodos utilizados para aceite esencial de calidad son variados, sin embargo, se especializan según el material del cual se desea obtener el principio activo o sustancia con actividad biológica de interés.

- **Destilación de arrastre con vapor:** el calentamiento del agua permite el cambio en el estado de agregación, lo que favorece que empiecen a evaporizarse o liberarse los componentes del aceite esencial de planta de interés que previamente debió ser seleccionada con base en sus características taxonómicas.

En este caso, el aceite esencial en cuestión corresponde a taninos, monoterpenos, sesquiterpenos y compuestos oxigenados, por lo que el mecanismo de extracción para evitar que la sustancia se degrade.

2.2.10.4. Destilación por arrastre con vapor

Es una técnica, que se usa para la purificación o aislamiento de compuestos orgánicos con puntos de ebullición elevados mediante una destilación a baja temperatura casi siempre inferior a 100 °C para evitar la degradación de las moléculas que por defecto son termolábiles y fotosensibles, es decir, que este proceso depende de las capacidades diferentes de las sustancias para formar gases. Esto permite la separación de sustancias insolubles en agua y ligeramente volátiles de otros que no lo son.

Dado que es la técnica de separación química de mayor empleo a nivel industrial y académico formativo debido a su alta rentabilidad (bajo costo de asequibilidad), obtención de alto rendimiento del aceite esencial, fácil aplicación y rápido procedimiento por el cual se pueden extraer los distintos tipos de aceites esenciales.

2.2.10.4.1. Fundamento de la técnica

“Se presenta una mezcla constituida por dos líquidos inmiscibles (A y B) cuya presión de vapor total es igual a la suma de las presiones de vapor que tendrían, a esta temperatura, ambos componentes sin mezclar. Dicho de otro modo, que cada componente ejerce su propia presión de vapor sin que interfiera la presión del otro resultando: $(P_T = P_A + P_B)$.” Ocurre que la mezcla hervirá a aquella temperatura en la cual la presión de vapor total sea igual a la presión externa, la cual es constante durante el proceso de destilación, pero menor que la temperatura de A y B.

2.2.10.4.2. Ley de Dalton de las presiones parciales

La ley enuncia que: la presión total de una mezcla de gases es la suma de la presión parcial de sus componentes.

$$P_{\text{total}} = P_{\text{gas 1}} + P_{\text{gas 2}} + P_{\text{gas 3}} \dots$$

Donde la presión parcial de cada gas es la presión que el gas ejercería si fuera el único gas en el recipiente. Esto se debe a que suponemos que no hay fuerzas de atracción entre los gases.

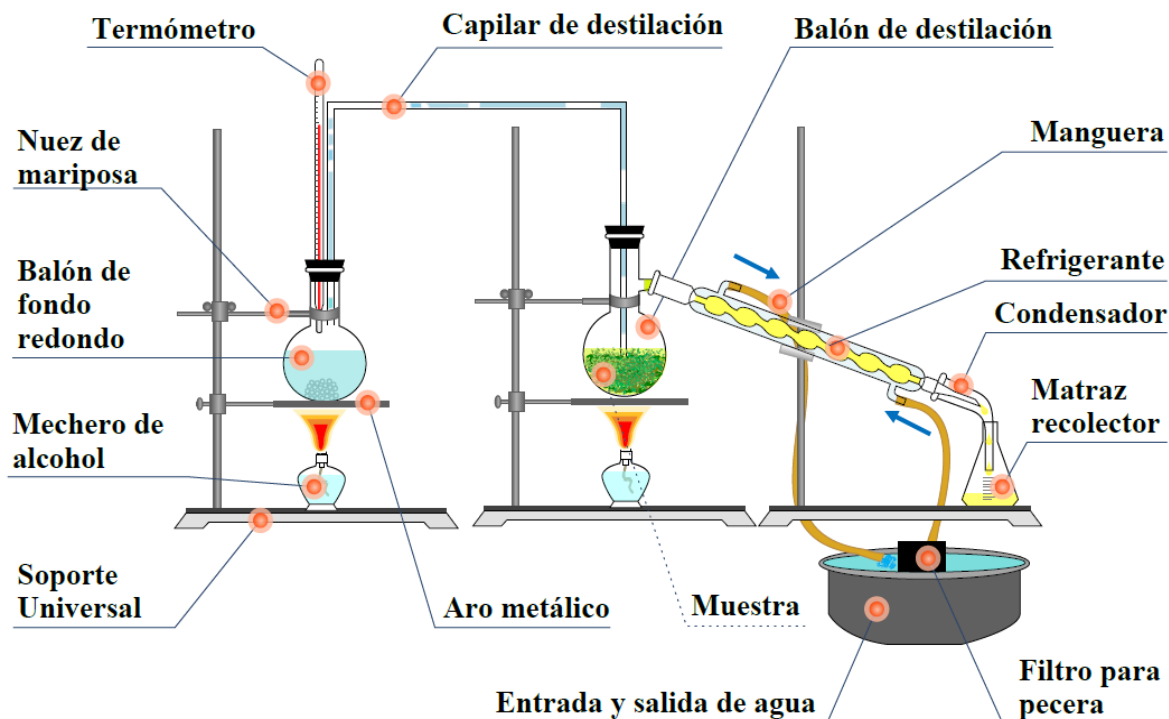
2.2.10.4.3. Montaje de destilación

El montaje de destilación está conformado por tres soportes universales que sirven para sujetar los balones y el refrigerante respectivamente, el primero sostiene con la nuez al balón (que contiene

el agua) el cual se expone a calor con el mechero Bunsen, y el otro sostiene al que contiene la muestra que también se expone al calor el cual se conecta con el anterior a través de los capilares de vidrio que permite el paso del vapor de agua, se une al refrigerante donde ocurre el proceso de condensación permitiendo que el aceite caiga en el recipiente recolector.

Figura 15

Técnica de hidrodestilación o destilación por arrastre con vapor de agua.



Nota. Se debe mantener un control en la temperatura para evitar reflujos o se queme la muestra.

Fuente: Propia, elabora por los autores de la monografía.

El conocimiento sobre la toxicidad de los reactivos empleados en la destilación o cualquier otra práctica ayuda a la prevención de cualquier tipo de accidente que pueden resultar de la combinación de estos con compuestos incompatibles o por una manipulación no adecuada. A través de ello se procura evitar que ocurra contacto directo con la humanidad (como inhalación, salpicaduras en la piel, ojos) asimismo limitándose los niveles de exposición de trabajo con estos. Es necesario que se tome en cuenta la recomendación del Equipo de Protección Individual (EPI) que debe usarse al momento de manipular los reactivos.

2.2.11. Preformulación

Los estudios de preformulación sirven para determinar si la forma de dosificación que se pretende elaborar es la adecuada. Es útil para desarrollar investigaciones cuyo objetivo es determinar la compatibilidad que hay entre las sustancias que componen un medicamento. Se requiere del conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, bioquímicas y biofarmacéuticas del principio activo acorde a ello seleccionar los excipientes idóneos, es decir, aquellos que no presenten interacciones y por lo tanto no reduzcan la estabilidad del producto. El proceso de selección debe ser previo a la etapa de formulación para prever los posibles gastos del proceso operacional.

Otro aspecto importante que debe abordarse en una preformulación es la capacidad que tienen una sustancia de llegar al punto de acción, es decir, ejercer el efecto deseado desencadenando la respuesta biológica en el organismo. Se encuentra estrechamente relacionada al control de calidad puesto que incluye la elección de los excipientes que sean compatibles con el principio activo, así como el proceso de fabricación y el envase que cuente con los requisitos previos que se han determinado para la formulación como tal.

2.2.11.1. Principio activo

Se define como principio activo a la sustancia pura, responsable de las acciones y efectos farmacológicos que posee la droga y por lo tanto de uso terapéutico, que pueden servir para la elaboración de medicamentos.

2.2.11.2. Excipientes

Se denomina excipientes a los ingredientes contenidos en una formulación o medicamento cuya funcionalidad por ejemplo es saborizar, diluir, aglutinar, ayudar a conservar o desintegrar a los principios activos. También son necesarios para darle consistencia e incluso forma al medicamento, de cierto modo cumplen la función de dar volumen al y regular en ocasiones la actividad farmacológica y adecuarlos para su presentación final.

2.2.11.3. Selección de excipientes

Los excipientes deben seleccionarse de acuerdo a las compatibilidades que estos tengan con el principio activo. También, según su categoría funcional y se debe tomar en cuenta los porcentajes permitidos en las formulaciones de acuerdo a la vía de administración.

2.2.11.4. Selección del envase

El envase debe garantizar la protección y/o la estabilidad del fármaco, la trazabilidad del medicamento, es decir, que se asegura la legítima procedencia del producto y las etapas de producción del mismo. Los envases deben encontrarse de acuerdo a los requisitos de almacenamientos independientes tanto de los excipientes como del principio activo sujetos a la formulación, tomando en cuenta la presentación (forma farmacéutica), características físico-químicas y biológicas.

2.2.11.5. Especificaciones

Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen características organolépticas y propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas. Tomando en cuenta que para que un medicamento pueda ser usado requiere ser eficaz, seguro (puede presentar ciertos niveles de toxicidad que el hombre puede soportar sin mayores riesgos) y de calidad verificable que pueda garantizar identidad, pureza, potencia, concentración, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad del producto.

2.2.11.6. Controles según el RTCA 11.03.47:07

Dado que la función principal del Reglamento Técnico Centroamericano si bien es descrito por los mismos entes responsables de dicho reglamento este debe: “implementar prácticas de higiene y de operación durante la industrialización y brindar las medidas necesarias para convertir un producto a granel en uno terminado” Por lo cual, se describen instrucciones y condiciones que permitan avalar que el producto cumple con los requisitos establecidos y se apruebe su comercialización, por ejemplo, se le deben hacer las siguientes evaluaciones:

- *Características organolépticas*
- *Llenado mínimo*
- *Valoración, potencia o concentración del (o los) principio(s) activo(s)*
- *Recuento microbiano*
- *pH*
- *Identificación de principio(s) activo(s)*

- *Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas*

Del mismo modo se describen pruebas específicas para un producto determinado.

2.2.11.6.1. Pruebas o ensayos para las formulaciones en crema según USP

Según la calidad del producto

- *Descripción*
- *Impurezas*
- *Identificación*
- *Valoración*

Según pruebas específicas del producto

- *Uniformidad de unidades de dosificación*
- *Esterilidad*
- *Contenido de conservante antimicrobiano*
- *Límites o recuento microbiológico*
- *Contenido de agua*
- *pH*
- *Esterilidad*
- *Contenido de antioxidantes*
- *Tamaño de partícula*

2.2.12. Formulación

Se denomina *formulación farmacéutica* al proceso por el cual se combinan o mezclan diferentes sustancias de origen químico sean estas sintéticas, semisintéticas o de origen natural. Es a través de la formulación en la que el principio activo acorde con las compatibilidades que tenga con excipientes, que favorezcan su acción farmacobiológica y ayuden a mantener sus características sea combinado para producir un medicamento final.

Al igual que en la preformulación deben considerarse factores como el tamaño de partícula, el polimorfismo, el pH y la solubilidad. De modo que se garantice que el principio activo sea mezclado con excipientes relativamente inactivos, que estos permitan que el medicamento sea consistente y cumpla los parámetros de calidad. También, durante la formulación se prepara al medicamento para que se le realicen estudios de estabilidad con el objeto de conocer que tanto afectan los factores ambientales (temperatura, humedad, luz, aire) al medicamento como tal.

2.2.12.1. Desarrollo de formulación

Tabla 5

Concentraciones de uso de los excipientes de la crema – repelente

Excipientes o componentes	Niveles concentración en uso tópico (%)	Variable asociada	Categoría funcional
Aceite esencial de limón (<i>citrus aurantifolia swingle</i>)	< 5	Fija	Principio activo
Alcohol cetílico	2 – 5	X	Agente emoliente
Polisorbato 80	1 – 15	X	Agente emulsionante
Cera blanca	1 – 5	X	Agente espesante
Propilenglicol	15	X	Agente humectante
EDTA	0.02 – 0.3	X	Antimicrobiano
Laurilsulfato de sodio	0.5 – 2.5	X	Conservante
Esencias	1-3	X	Aromatizante
Agua destilada	c.s.p.	c.s.p.	Disolvente

**Nota.* Datos extraídos de las tablas de concentración de uso del manual de excipientes.

2.2.12.2. Preparación o métodos establecidos para elaborar una crema

- **Método de trituración:** usado para mezclas de polvos finos, donde generalmente hay más principios activos que excipientes por lo que se agregan por dilución geométrica.

- **Levigación:** es conocida como molienda en húmedo, donde se humecta con una base previa semisólida o líquida al polvo grueso al cual debe aplicarse mucha fuerza o hacer uso de cizalla de granulación para evitar la arenosidad.

El método más utilizado para elaborar una crema consiste en:

- **Preparación de la fase oleosa:** Se deben calentar de acuerdo a sus puntos de ebullición y mezclar los excipientes oleosos sin adición de disolventes.
- **Hidratación de los excipientes de la fase acuosa:** Los emulsionantes y estabilizantes se mezclan y calientan y solubilizan en agua.
- **Formación de la emulsión:** Las dos fases se mezclan bajo agitación vigorosa y constante durante un tiempo apropiado.

CAPITULO III

HIPÓTESIS



3.1. Hipótesis

3.1.1. Hipótesis nula

La formulación propuesta para la elaboración de la crema a base de aceite esencial de flavedos de limón *Citrus aurantifolia* permite obtener un efecto o actividad repelente deseado frente a mosquitos *Aedes Aegypti*, principales vectores del Dengue.

3.1.2. Hipótesis alterna

La formulación propuesta para la elaboración de la crema a base de aceite esencial de flavedos de limón *Citrus aurantifolia* no permite obtener un efecto o actividad repelente deseado frente a mosquitos *Aedes Aegypti*, principales vectores del Dengue.

CAPITULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO



4.1. Descripción del ámbito de estudio

El proceso experimental se llevó a cabo en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua), específicamente en las instalaciones del Recinto Universitario “Rubén Darío” bajo la dirección de la Facultad de Ciencias e Ingeniería que comprende al Departamento de Química. En el área de los laboratorios de Química se realizó el proceso de extracción de aceite esencial de limón y la fase de elaboración de la crema repelente en Laboratorio de Tecnología Farmacéutica ubicado en el pabellón 11.

4.2. Tipo de estudio

La presente investigación pertenece a la línea ‘**Tecnología Farmacéutica**’ cuyo tema de interés es el **Desarrollo galénico de nuevos productos farmacéuticos**. En la que se plantea la elaboración de un repelente el cual tiene por principio activo el aceite esencial obtenido a partir de cáscaras de limones (*Citrus aurantifolia swingle*) mediante la técnica de extracción simple de vapor de agua, con el objeto de que su aplicación mitigue el porcentaje de la propagación de la problemática en estudio.

Presenta un nivel **experimental** con un método **analítico e investigativo**, porque explica la ley de causa y efecto desmembrándose de un todo (tras una picadura de zancudo un posible contagio de Dengue, por ende, la fabricación del repelente resulta ser un mecanismo de prevención) asimismo es **prospectivo** dado que proyecta datos de fuentes primarias, tipo **transversal** ya que las variables solo se miden una vez y es **descriptivo** debido al énfasis que se hace del fenómeno clínico el cual esta mediado por las circunstancias temporales y la posición geográfica del terreno donde se realiza la investigación.

4.3. Universo y muestras

Se colectó un ejemplar incompleto de hojas y frutos de interés para su previa identificación taxonómica, dichas muestras se llevaron al Herbario Nacional ubicado en las instalaciones de la Universidad Centroamericana UCA.

4.3.1. Población

La cantidad en gramos de flavedo que se puedan obtener de 50 limones (*Citrus aurantifolia swingle*), recolectados del árbol procedente del jardín de la casa de habitación de una de las autoras de la monografía.

4.3.2. Muestra

. La cantidad de 300 gramos de flavedos destinados al proceso de separación mediante la destilación por arrastre con vapor de agua para obtener aceite esencial.

4.3.2.1. Criterios de inclusión.

- Limones que se encuentren sanos, libres de hongos o plagas (mosca blanca) durante el proceso de selección posterior a la colecta.
- Limones en el que su estado de madurez sea promedio dado que afecta el porcentaje de aceites que se puedan extraer ya que se ha presentado degradación de los mismos, de modo que tengan una pigmentación verde con tendencia ligeramente amarilla.

4.3.2.2. Criterios de exclusión.

- Los limones que por defecto se hayan magullado y puedan haber perdido cantidades del material de interés.
- Aquellos fragmentos de cáscara que durante el corte o separación entre el flavedo y albedo se hayan contaminado o se hayan expuesto a cualquier tipo de agente que afecte el contenido propio del aceite.

4.4. Variables

4.4.1. Variable independiente

- Específicas del producto repelente
- Concentración
- Reacciones adversas
- Factores ambientales
- Temperatura ambiental
- Luz

4.4.2. Variable dependiente

- Actividad y tiempo de repelencia

4.4.3. Operacionalización de las variables

Variable		Definición conceptual	Indicadores	Unidad de medida	Escala
Independientes	Reacciones Adversas	Efectos negativos del uso del tratamiento.	Toxicidad	Leve Intermedia Grave	Razón
	Concentración	Es la relación que existe entre la cantidad de soluto con respecto a la del solvente.	% m/v	g/MI	5 %
	Luz	Según la RAE la luz es una onda electromagnética percibida por el ojo humano, irradiada por una fuente luminosa (sol, lámpara, entre otros).	Luz visible	lm/m	Exposición a la luz.
	Temperatura ambiental	Grado de calor o frío que se manifiesta en el ambiente.	Grados Celsius	°C	(20 – 30) °C
Dependientes	Acción y tiempo de repelencia.	Acción y efecto de repeler y combinada con el tiempo en que la formulación pueda brindar protección y/o tenga efectos considerables en los mosquitos (como camuflaje de la piel).	Eficacia o nivel de beneficio.	Alta Intermedia Baja	Razón

4.5. Materiales y método

Los materiales y métodos se describen como instrumentos necesarios tanto para el procesamiento de información como para la obtención de los resultados y operacionalización de los datos hacer que estos sean comprensibles para el lector o parte interesada en la información. Como base para este tipo de experimentación se requirió de hacer un proceso de selección de los métodos y de los materiales. En este caso, los materiales sumamente necesarios para llevar a cabo una extracción de aceite esencial y la elaboración de la crema-repelente.

4.5.1. Herramientas para la recolección de información

Las herramientas que se utilizan para recopilar la información son instrumentos de uso común y cotidiano de fácil acceso con un procesamiento ágil y seguro.

- Papel
- Lápiz

4.5.2. Programas y equipos utilizados para el procesamiento de datos

- Computadoras (Personal Computer/Laptops).
- Sistema Windows 10 Pro.
- Microsoft Office Word 2019 64 bits. Versión 1808. 10730. 20102.
- Microsoft Office Power Point 2019 64 bits. Versión 1808. 10730.20102.
- Microsoft Office Excel 2019 64 bits. Versión 1808. 10730. 20102.
- Adobe Acrobat X Pro
- Adobe Photoshop CS6
- Edraw Max 7.2

4.5.3. Materiales de laboratorio

4.5.3.1. Cristalería, equipo y reactivos empleados en el proceso de extracción del aceite de limón (*Citrus aurantifolia swingle*)

4.5.3.1.1. Cristalería

Tabla 6

Cristalería empleada para la extracción del aceite esencial de limón

Cristalería	Marca	Capacidad	Material
Balón	Pyrex	500 mL	Vidrio
Balón	Pyrex	250 mL	Vidrio
Perlas de ebullición	-	-	Silicon
Tapones de corcho	-	-	Corcho
Refrigerante	Pyrex	40/40	Vidrio
Codos para refrigerante	Pyrex	40/40	Vidrio
Capilares de destilación	-	-	Vidrio
Embudo de decantación	Pyrex	250 mL	Vidrio
Embudo de decantación	Pyrex	500 mL	Vidrio
Matraz Erlenmeyer (recolector)	Pyrex	50 mL	Vidrio
Probeta	-	10 mL	Vidrio
Goteros	-	-	Plástico
Mangueras	-	-	Plástico
Pizetas	-	1000 mL	Plástico
Pinzas	-	-	Metal
Agitadores de vidrio	-	-	Vidrio
Espátulas	-	-	Metal

Termómetro	-	-	Vidrio
Mortero y pilón	-	-	Porcelana
Mecheros de Bunsen	-	-	Vidrio
Soporte universal	-	-	Metal
Nuez	-	-	Metal
Trípode	-	-	Metal
Rejillas de asbesto	-	-	Metal
Envase contenedor	-	-	Plástico
Vidrio reloj	-	-	Vidrio

4.5.3.1.2. Equipo

Tabla 7

Equipo empleado para la extracción del aceite esencial de limón

Equipo	Marca	Capacidad	Unidad de medida
Balanza	Fisher Science Education	300	G
Balanza Analítica	Adventurer Ohaus	1	Kg
Baño María	J.P. Selecta	640	W
Filtro interno para acuario	Kinston iQ:201F	500	L/h

4.5.3.1.3. Reactivos

Tabla 8

Reactivos utilizada en la extracción del aceite de esencial de limón

Nombre	Fórmula química
Dicloroetano (solvente)	$C_2H_4Cl_2$
Agua destilada	H_2O
Sulfato de sodio (anhidro)	Na_2SO_4

4.5.4. Cristalería, equipo y reactivos empleados en el proceso de la formulación de la crema repelente

4.5.4.1. Cristalería

Tabla 9

Cristalería empleada para la elaboración de la crema

Cristalería	Marca	Capacidad	Unidad de medida
Beaker	Pyrex	500	MI
Beaker	Simax	100	
Beaker	Pyrex	50	
Beaker	Fisherbrand	250	MI
Beaker	Pyrex	600	MI
Espátula	-	-	-
Goteros	-	-	MI
Probetas	Pyrex	100	MI
Probeta	Pyrex	25	MI
Probeta	Pyrex	10	MI
Vidrio reloj	-	-	-
Agitador de vidrio	-	-	-

4.5.1.2. Equipo

Tabla 10

Equipo empleado para la elaboración de la crema

Equipo	Marca	Capacidad
Agitador eléctrico de hélice	Heidolph RZR2020	50 W 2000 rpm
pHmetro	Milwaukee	pH 55
Estufa	Windmere	1100 W
Balanza semi-analítica	Gibertini	510 g

4.5.5. Método

4.5.5.1. Tratamiento de la muestra

4.5.5.1.1. Previo a la destilación

- Se determinó la calidad de las cáscaras de limones según sus características descartando aquellas que tuvieran gusanos o mordeduras, manchas o pigmentos oscuros o blanquecinos indicio de plagas generalmente mosca blanca.
- Se cortaron las cáscaras seleccionadas con una tijera en pequeños trozos (bastante finos para poder obtener mayor compactación en el balón), el proceso también puede consistir en rallarlas.

4.5.5.1.2. Separación del aceite esencial de limón mediante destilación con vapor de agua.

- Se lavó el equipo de destilación previamente con detergente y abundante agua.
- Se secaron los materiales para proceder a las instalaciones.
- Se adecuaron los capilares de destilación al montaje de destilación.
- Se montó el equipo de destilación, se hizo un lavado para eliminar posibles residuos.
- Se llenó con agua destilada $\frac{3}{4}$ partes del primer balón.
- Se introdujo la muestra al segundo balón y se humedeció un poco con agua destilada.
- Se llenó el refrigerante con agua, el cual se conectó a un *sistema que reduce el gasto o bien el consumo de agua a través de una bomba (filtradora de agua)*.
- Se adicionaron 2.5 mL de dicloroetano en el matraz de recolección del aceite esencial limoneno, no se hizo separación de metabolitos.
- Se aplicó calor a ambos balones (manteniendo una temperatura de entre 70° a 90° C) y se esperó hasta que inició la destilación.
- Se trasvasó lo recolectado en el matraz al embudo de separación, este se dejó reposar por 24 horas para tener una mejor separación entre el agua y el aceite. Luego se desechó el agua en un Beaker y se continuó la recolección, se repitió este proceso el segundo día de experimentación.

- Una vez completado el tiempo de destilación se añadió 1 mL más de dicloroetano y se agitó enérgicamente, luego se dejó reposar por 5 minutos.
- Posteriormente, se añadió 3 g de sulfato de sodio anhidro.
- Se midió la cantidad de aceite recolectado y luego se almacenó en un frasco de vidrio, ámbar.
- Se desmontó el equipo, se lavaron los materiales, se montó el equipo nuevamente y se hizo un nuevo lavado.

4.5.5.1.3. Cálculo del porcentaje de rendimiento del aceite esencial de flavedos de limón.

Tomando en cuenta la densidad del aceite se determina la masa obtenida por unidad de volumen destilado.

Despejando la fórmula de la densidad

$$\rho = \frac{m}{V} \therefore m = \rho \left(\frac{g}{mL} \right) * V(mL)$$

La densidad del aceites es de $0.859 \frac{g}{mL}$ y la cantidad destilada es de 15 mL por lo que se calcula una masa en gramos de aceite de:

$$m = \left(0.859 \frac{g}{mL} \right) * (15mL)$$

$$m = 12.885 g$$

Por tanto, se estima que el rendimiento porcentual del aceite es de:

$$R = \frac{g \text{ de aceite obtenido}}{g \text{ de ingreso de flavedo}} * 100$$

$$R = \frac{12.885g}{300g} * 100$$

$$R = 4.295\%$$

4.5.5.2. Elaboración de la crema

Formulación de la crema cantidad de excipientes y principio activo para una muestra de 100 gramos de crema repelente.

Tabla 11

Cantidad en gramos de los excipientes de la crema – repelente para tres pruebas cuantitativas

Excipientes o componentes	Cantidad (g)			Categoría funcional
	P1	P2	P3	
Aceite esencial de limón (<i>citrus aurantifolia swingle</i>)	6	4	5	Principio activo
Alcohol cetílico	16	17	15	Emoliente
Polisorbato 80	5	5	5	Emulsificante
Cera blanca	2	2.5	2	Agente espesante
Propilenglicol	11	10	10	Humectante
EDTA	0.5	0.5	0.5	Antimicrobiano
Laurilsulfato de sodio	2,2	2.5	2	Surfactante
Esencia de limón	3	4	2	Aromatizante
Esencia de citronela	2	2	1	Aromatizante
Agua destilada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	Solvente

Nota. Los pesajes de la prueba 3 (P3) pueden ser los únicos que pueden apreciarse en la sección de anexos, dado que a medida que se analizaba resultaba ser la formulación más estable cualitativa y cuantitativamente.

4.5.5.2.1. Cálculo de HLBC de la emulsión

Como parte del proceso de preformulación se debe determinar o calcular el Balance Hidrofilo-Lipofilo de la crema.

De acuerdo al proceso de cálculo se tiene que: Una vez identificados los componentes oleosos de la formulación para las tres pruebas de la cual solo se toma en cuenta la *prueba numero 3* debido a las propiedades que posee que serán descritas posteriormente.

Tabla 12

Cantidad de los excipientes oleosos y su HLB respectivo para las tres pruebas

Excipiente	Cantidad (g)			HLB
	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	
Alcohol cetílico	16	17	15	15
Cera blanca	2	2.5	2	12

- Se suman los componentes oleosos:

Tabla 13

Suma de los componentes oleosos por cada muestra a elaborar

Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3
$(16 + 2)g = 18g$	$(17 + 2.5)g = 19.5g$	$(15 + 2)g = 17g$

- Luego se calcula el porcentaje de los componentes oleosos, sabiendo que los 17 gramos representan el 100%
 - Alcohol cetílico

Tabla 14

Porcentaje del alcohol cetílico para las tres pruebas de formulación

Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3
$18g \rightarrow 100\%$	$19.5g \rightarrow 100\%$	$17g \rightarrow 100\%$
$16 \rightarrow X\%$	$17 \rightarrow X\%$	$15 \rightarrow X\%$
$X\% = \frac{16}{18} * 100$	$X\% = \frac{17}{19.5} * 100$	$X\% = \frac{15}{17} * 100$
$X\% = 88.8888\%$	$X\% = 87.1794\%$	$X\% = 88.2352\%$

- Cera blanca

Tabla 15

Porcentaje del alcohol cetílico para las tres pruebas de formulación

Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3
18g → 100%	19.5g → 100%	17g → 100%
2 → X%	2.5 → X%	2 → X%
$X\% = \frac{2}{18} * 100$	$X\% = \frac{2.5}{19.5} * 100$	$X\% = \frac{2}{17} * 100$
X% = 11.1111%	X% = 12.8205%	X% = 11.7647%

- Se procede a utilizar la ecuación para estimar el HLBc correspondiente a la formulación:

$$HLBc = \sum \frac{(A\% * HLB_A) + (B\% * HLB_B)}{100}$$

Tomando en cuenta los datos siguientes:

Tabla 16

Porcentaje y HLB de los excipientes para determinar el HLBc de la emulsión

Excipientes	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	HLB
Alcohol cetílico	A% = 88.8888	A% = 87.1794	A% = 88.2352	15
Cera blanca	B% = 11.1111	B% = 12.8205	B% = 11.7647	12

Prueba 1

$$HLBc = \sum \frac{(88.8888\% * 15) + (11.1111\% * 12)}{100} = 14.6666$$

Prueba 2

$$HLBc = \sum \frac{(87.1794\% * 15) + (12.8205\% + 12)}{100} = 14.6470$$

Prueba 3

$$HLBc = \sum \frac{(88.2352\% * 15) + (11.7647\% + 12)}{100} = 13.4705$$

Tabla 17

HLBc calculado correspondiente a las pruebas estimadas

Pruebas	HLBc calculado
1	14.6666
2	14.6470
3	13.4705

Finalmente se obtiene que para la prueba número 3 se obtiene un HLB de 13.4705

Para la elaboración de la crema se toma como ejemplo lo siguiente:

Con base en que se establece que, si el principio activo es lipófilo la fase externa debe ser acuosa, por ello se hace uso de la base de Beeler

La crema Base de Beeler tomada de referencia en la formulación con ligeras modificaciones como la adición de un agente quelante y uno antimicrobiano, o conservante. Alí, la describe como una emulsión de fase externa acuosa aceite-en-agua (o/w), cuyo emulgente consiste en laurilsulfato sódico, que es de tipo aniónico. Presenta características organolépticas de color blanco y olor jabonoso.

4.5.5.2.2. Procedimiento

Se toma como referencia el protocolo de la elaboración de una crema establecido por la USP y la enciclopedia de formulación magistral.

- Básicamente deben fundirse el alcohol cetílico y la cera blanca a la temperatura de fusión del componente que tenga mayor temperatura de fusión, generalmente, debe ser a 70 °C. Esto conforma la fase oleosa de la emulsión.

- Se deben disolver en agua los excipientes solubles en esta, el laurilsulfto de sodio y el propilenglicol y se calienta la solución a la misma temperatura en un baño de agua. Debe mantenerse una temperatura entre 50 a 70 °C.
- Fundida la fase oleosa, se sacan ambas del baño de agua y se añade la acuosa a la oleosa en pequeñas porciones, agitando vigorosamente, de preferencia con un agitador eléctrico de hélice con un tiempo prudente o hasta enfriamiento. Ver ANEXOS.
- Se realizan los controles indicados para este tipo de formulación establecidos por el RTCA.
- Luego se envasa la crema y se hace control de llenado mínimo según corresponda.

CAPITULO V
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE
RESULTADOS



5.1. Análisis y Discusión de Resultados

5.1.1. De la extracción del aceite esencial

Durante el proceso de extracción de aceite esencial se requirió de realizar la colecta, en la que se escogieron a los limones con mejor aspecto físico y libre de plagas, de este modo se garantiza que la materia prima está en buenas condiciones, es decir, es favorable para la destilación. Consecuentemente, se hizo el lavado previo al corte o separación de la cáscara del fruto para que el flavedo quede libre y optimizar la pureza de la muestra. Al pesar la cantidad establecida de flavedo que corresponde a un aproximado de 300 g de flavedo y 86,87 g de hojas de limón se procedió a realizar la extracción del aceite de limón.

5.1.1.1. Peso de las muestras de flavedo y hojas de limón

Tabla 17

Pasaje del flavedo de limón

Muestra (M)	Cantidad pesada
M ₁	50.0135 g
M ₂	50.0540 g
M ₃	50.0571 g
M ₄	50.0499 g
M ₅	50.0154 g
M ₆	50.0438 g

Para el destilado de aceite con hojas de limón se pesó la siguiente cantidad de muestra (que cumple con las normas de higiene y calidad):

Tabla 18

Pasaje de las hojas de limón

Muestra (M)	Cantidad pesada
M ₁	86.87 g

5.1.1.2. Destilación de aceite de limón

Tabla 19

Destilación con arrastre de vapor de agua

Tiempo de destilación		
Destilación de flavedo	Día 1	Día 2
Hora de inicio	1:48 p.m.	9:45 a.m.
Hora final	5:14 p.m.	1:46 p.m.
Primer destilado	2:21 p.m.	10:49 a.m.

Durante la destilación del primer día se dificultó realizar el control de temperatura para la ebullición, debido a limitantes con la cristalería. Sin embargo, se mantuvo el calor del mechero de forma constante a una distancia determinada. Mientras que en el segundo día se logró hacer regulación de la temperatura ya solucionado el problema técnico esta se mantuvo en 99 °C para mejores resultados de destilación. Lo cual demuestra que el control de temperatura a pesar de ser necesario, la ausencia de este, no afecta de manera significativa al proceso de destilación.

Tabla 20

Destilación con arrastre de vapor de agua

Tiempo de destilación	
Destilación de hojas	Día 2
Hora de inicio	2:55 p.m.
Hora final	5:16 p.m.
Primer destilado	3:30 p.m.

Se mantuvo la temperatura a 99 °C durante todo el periodo de la destilación, la cantidad de destilación fue poca por que se trató de una muestra de menor a la del flavedo. En su apariencia se logró mayor coloración del aceite, sin embargo, este no lucía límpido resultando poco útil para la elaboración de la crema repelente.

Nota: Se decidió añadir un destilado de hoja con el propósito de resaltar la elección de la parte vegetal de la cual se desea extraer el aceite y la correcta forma en la que se realiza dicho proceso. En este caso la afectación de la limpidez del aceite de hojas de limón está dada desde el tratamiento de la muestra por la finura de las hojas. Entre más pequeño el corte de las hojas es más notorio la aparición de pequeñas partículas con apariencia esponjosa en el destilado. Esto solo conduce a la elección del destilado con mejores propiedades físico químicas para la elaboración de la crema.

5.1.1.3. Cantidad de destilado

De la aproximación a 200 gramos de flavedos de limón se destilaron en un promedio de cuatro horas seguidas en un primer día de laboratorio donde se lograron obtener 10 mL de aceite. Durante el segundo día se obtuvieron de 100 gramos de flavedos alrededor de 5 mL de aceite de limón. Para el caso de destilación de aceite de hojas la destilación fue menor por menos cantidad de materia vegetal a destilar obteniendo 2 mL de aceite.

5.1.1.4. De las propiedades del aceite esencial

Tabla 21

Propiedades del aceite esencial de limón

Propiedades físico-químicas del aceite esencial de limón			
Propiedad	Resultados	Especificación	Observación
Color	Amarillo tenue	Amarillo tenue	Aceptable
Olor	Característico a limón	Limón	Cumple
Aspecto	Sustancia líquida oleosa, límpida y volátil.	Sustancia oleosa.	Cumple
Densidad	0.859 g/mL	0.859 g/mL	Cumple
pH	4.3	4 – 5	Cumple

El aceite esencial extraído de los flavedos de *Citrus aurantifolia swingle* se aprueba como principio activo, ya que presentó características mediante las cuales cumple las especificaciones previamente determinadas con objetivo para ser repelente de mosquitos. Se obtuvo 15 mL de aceite esencial de flavedos de *Citrus aurantifolia swingle*, de color amarillo tenue y con un marcado aroma característico del limón criollo. Con un rendimiento porcentual del 4.2%, con respecto a una cantidad de 300 gramos de flavedo de limón.

A pesar de los errores aleatorios durante el proceso de su extracción como:

- Fugas de gas al momento de encender los mecheros.
- Falta de reactivos específicos de primera elección para la separación del producto, por lo que se tuvo que emplear reactivos alternos para el proceso de decantación, de modo que es más difícil separar el agua del aceite con dicloroetano.

5.1.2. De la selección de los excipientes

Tabla 22

Selección de los excipientes de acuerdo a la compatibilidad para la elaboración de la crema

Excipientes	Compatibilidad con el aceite esencial de limón		Propiedades
	Si	No	
Alcohol Cetílico	Si		Emoliente
Cera blanca	Si		Espesante
Ácido esteárico		No	-
Propilenglicol	Si		Humectante
Laurilsulfato de sodio	Si		Surfactante
Agua destilada	Si		Solvente
Metilparabeno		No	-
EDTA	Si		Conservante
Tween 80	Si		Emulsionante
Glicerina		No	-
Esencia de limón	Si		Aromatizante
Esencia de citronela	Si		Aromatizante

Se calculó el HLBC de la crema en cuestión, obteniendo como materia prima el alcohol cetílico en función de emoliente; la cera blanca como espesante; el polisorbato 80 como tensioactivo; el EDTA como conservante quelante y regulador de pH. Se escogen estos principios tanto para brindar una mejor consistencia y textura como para lograr la emulsificación de la crema. También

por su compatibilidad con el principio activo previamente seleccionado, para durante la fase de elaboración no se presenten reacciones no deseadas y se eviten pérdidas de materia prima.

De las pruebas de formulación de la crema repelente antimosquitos

Tabla 23

Controles para las pruebas como muestreo para la formulación final de la crema repelente

Controles		Especificación	Prueba 1	Prueba 2
Características organolépticas	Color	Blanca o crema (beige).	Aceptable	Aceptable
	Olor	Característico	Aceptable	Inaceptable
	Textura	Crema emulsión	Cumple	No cumple
Llenado mínimo		(28.5 – 31.5) g	Cumple	Cumple
pH		7	No cumple	No Cumple
Consistencia		Semisólida	Cumple	No cumple
Extensibilidad		-	-	-
Lavabilidad		Desgaste < 70 µm	No cumple	No cumple
Irritabilidad		De leve a moderada.	No cumple	Cumple
Untuosidad		-	-	-

Prueba 1

Cálculos realizados para 30 gramos de crema, se utilizaron aproximadamente 18.9 mL de agua destilada en total, con tiempo de mezclado de 35 minutos, resultando una crema con olor característico a limón, presentó irritabilidad alta luego de 10 minutos de su aplicación, al obtener este dato automáticamente se descarta su uso.

Prueba 2

Cálculos realizados para 100 gramos de crema, se utilizaron aproximadamente 100 mL de agua destilada en total, con tiempo de mezclado de 50 minutos, resultando una crema con olor muy

fuerte a limón, presentó licuación de sus fases debido al exceso de agua agregado al 3er día de almacenado, obteniendo una textura inconsistente se descarta su uso.

De la elaboración de la crema repelente

Tabla 24

Controles en proceso de la crema repelente de mosquitos

Controles en proceso para la crema al 5% de aceite esencial de limón				
Controles		Resultado	Especificación	Observación
Características organolépticas	Color	Blanco	Blanca o ligeramente crema (beige).	Aceptable
	Olor	Característico	Característico	Aceptable
	Textura	Crema emulsión fluida	Crema emulsión	Aceptable
Llenado mínimo		M ₁ = 30.003 g	(28.5 – 31.5) g	Cumple
		M ₁ = 30.044 g		Cumple
		M ₁ = 30.139 g		Cumple
Ph		7	7	Cumple
Consistencia		Semisólida	Semisólida	Aceptable
Extensibilidad		-	-	-
Lavabilidad		Desgaste < 70 µm	Desgaste < 70 µm	Moderada
Irritabilidad		No	De leve a moderada.	Aceptable
Untuosidad		-	-	-

Cabe resaltar que se realizaron varias muestras previas a las últimas muestras de las cuales se pudo observar que se debe tener cuidado con la cantidad de agua que se debe adicionar a la formulación. El exceso de agua provoca licuación de la crema y que esta tenga una apariencia poco estética.

Por otro lado, se hizo una prueba con un porcentaje moderado de aceite esencial ya que se conocen estudios en los que se comprueba científicamente que los porcentajes altos no son efectivos en la repelencia, su irritabilidad y su límite de uso de acuerdo a las asociaciones químicas hacen más prometedor utilizar un porcentaje medio en la formulación.

Los controles correspondientes según RTCA que se le realizaron a la crema repelente que tiene por base extractos (aceite esencial) de flavedo de limón *Citrus aurantifolia swingle*, como:

- características organolépticas
- llenado mínimo de envase
- pH
- identificación del principio activo

Presenta en la mayoría de los controles un grado de aceptación, de modo que cumple con estos. Según las especificaciones establecidas para el producto en análisis, puede considerarse que esta formulación va acorde con estos parámetros.

Se considera que la crema con un porcentaje de 5% de aceite de flavedo de limón está dentro de los rangos de aprobación sin exceder ni limitar ninguno de ellos, por lo que su uso meramente de carácter externo está aceptado.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES



6.1. Conclusiones

Se elaboró una crema repelente de mosquitos a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*) que demuestra ser una alternativa rentable y un medio ecológico, puesto que, la materia prima de la cual se obtiene el aceite se considera de desecho y generalmente no es usada con ciertas excepciones. Es una alternativa para controlar la transmisión de enfermedades causadas por el vector *Aedes aegypti* a través de la disminución de dicha incidencia. Gracias a la actividad repelente del aceite esencial que se extrajo mediante la técnica de arrastre con vapor de agua, se presume la potencial utilidad en la reducción del número de contagios.

La actividad biológica que posee el limón (*Citrus aurantifolia swingle*) es muy amplia y abarca a todas las partes de la planta desde las flores, hojas, fruto, jugo hasta la semilla. Cuenta con propiedades antifúngicas, antibacterianas, asimismo, es útil para el tratamiento de ciertos tipos de enfermedades respiratorias. Por otro lado, se distingue su actividad repelente antimosquitos dado que el limón es rico en compuestos terpénicos los cuales son el constituyente principal del aceite esencial que resulta ser un mecanismo de defensa para la planta frente a animales predadores insectos y plagas, de igual modo funcionar como atrayentes para la polinización.

Debido a la propiedad de repelencia que posee el aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*) procedió a extraerse mediante la técnica de destilación simple o de arrastre con vapor de agua. Esta técnica es una de las más utilizadas y factibles a pequeñas escalas a su vez provee un proceso limpio y una extracción considerable con un rendimiento porcentual que varía entre 2 a 5%. Considerado que el aceite esencial de limón tiene esta propiedad se considera como un principio activo que puede utilizarse fácilmente en conjuntos con otros componentes para formular una crema con actividad repelente a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*) que sea efectiva en comparación a los repelentes tradicionales.

El aseguramiento del uso de buenas prácticas de manufactura, implica una selección adecuada de materia prima (tomando en cuenta las incompatibilidades entre los componentes), llevar a cabo los procedimientos y pruebas detalladas en las normativas oficiales del RTCA y USP que conlleva esta formulación farmacéutica. Esta se hizo a dos concentraciones teniendo por conocimiento que al 5% es más efectiva y se mantiene el límite de uso de los aceites esenciales en productos tópicos. Siempre es importante asegurar la calidad del producto final, de modo que cumpla con las especificaciones establecidas y sea apto para su uso y ejerza su propiedad de repelencia natural.

6.2. Recomendaciones

Se recomienda a estudios futuros acorde con resultados obtenidos y las conclusiones que:

1. Realizar análisis y evaluación del producto obtenido según las pautas plasmadas en la presente investigación monográfica.
2. Extraer el aceite esencial de las cáscaras a través de otro mecanismo de separación y/o extracción como presión mecánica “compresión” o maceración en frío y comparar la cantidad con respecto a la hidrodestilación.
3. Hacer uso de dos o tres tipos de reactivos para lograr una mayor separación entre el aceite y el agua más residuos y cerciorarse de que no queden residuos de estos en el aceite.
4. Regular y calcular bien la cantidad de agua que se adicionara para elaborar la crema evitando así licuaciones del producto y pérdida de excipientes y principio activo.
5. Tomar siempre en cuenta la importancia de la compatibilidad entre excipientes y principios activos.

6.3. Bibliografía

1. Coronel, O. A., Castillo, A. M., Acosta, L. E., & Flores, V. G. (Marzo de 2019). ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE LIMA (citrus limon) Y LIMON MEXICANO (*citrus aurantifolia*). (D. F. Salas, Ed.) *REVICYT*, 1(2), 53.
2. Manzanares, R. A., (2019). *Sistematización de insecticidas botánicos registrados y no registrados en Nicaragua*. Universidad Nacional Agraria, Mangua, Nicaragua.
3. Alvarado, B. A., Rosales, B. X., & Machado, B. H. (2016). *EVALUACION IN VIVO DE LA ACTIVIDAD REPELENTE DE SEMILLAS azadirachza indica (NEEM) CONTRA aedes aegyptus VECTOR DE IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA LABORATORIO DE ENTOMOLOGÍA MÉDICA-MINSA JULIO DICIEMBRE, 2015*. Managua.
4. Chellappandian, M., Srinivasan, P. V., Nathan, S. S., Kharti, S., & Hunter, W. B. (2001). *Botanical essential oils and uses as mosquitocids and repellents against Dengue*. USA: Science Direct.
5. Coronel, O. A., Castillo, A. M., Acosta, L. E., & Flores, V. G. (Marzo de 2019). ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE LIMA (citrus limon) Y LIMON MEXICANO (*citrus aurantifolia*). (D. F. Salas, Ed.) *REVICYT*, 1(2), 53.
6. McMurry, J. (2012). *Química orgánica* (octava edición ed.). México D. F.: Cengage Learning Editors, S.A. de C.V.
7. Wade, L. (2012). *Química orgánica* (Séptima edición ed., Vol. II). (M. A. Lanto Arriola, & V. Gonzalez y Pozo, Trads.) México: Pearson Educación de Mexico, S.A. de C.V.
8. Robineau, L. G. (2005). *FARMACOPEA VEGETAL CARIBEÑA*. República Dominicana: e-caribe.
9. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/farmacopea_vol_iv/files/assets/basic-html/page238.html

10. The United States Pharmacopeial Convention. (2015). *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA* (Vol. Vol. 3). Mayo, 01, Estados unidos de America: Impreso en los Estados Unidos de América por Port City Press, Baltimore. Recuperado el 28 de Marzo de 2019

ANEXOS



Anexo A. Clasificación e incidencia de enfermedades transmisibles por vectores (2017- 20).

Imagen 1

Clasificación del virus del Zika según las oficinas regionales de la OMS para Latinoamérica,



Cuadro 1. Clasificación para el virus de Zika (VZIK)^{1,2} 10 de marzo de 2017

	Oficina Regional de la OMS	País/territorio/zona subnacional	Total
Categoría 1: Zona de primera introducción o reintroducción con transmisión activa del virus	AFRO	Angola; Cabo Verde; Guinea-Bissau	3
	AMRO/OPS	Anguila; Antigua y Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belice; Bolivia (Estado Plurinacional de); Bonaire, San Eustaquio y Saba (Países Bajos); Brasil; Colombia; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; Ecuador; El Salvador; Estados Unidos de América; Guayana francesa; Granada; Guadalupe; Guatemala; Guyana; Honduras; Islas Caimán (Reino Unido), Islas Turcas y Caicos (Reino Unido); Islas Vírgenes (EE.UU.); Islas Vírgenes (Reino Unido); Jamaica; Martinica; México; Montserrat; Nicaragua; Panamá; Paraguay; Perú; Puerto Rico; República Dominicana; Saint Kitts y Nevis; San Bartolomé (Francia); San Martín (Francia); San Martín (Países Bajos); Santa Lucía; San Vicente y las Granadinas; Suriname; Trinidad y Tabago; Venezuela (República Bolivariana de)	47
	SEARO	Maldivas	1
	WPRO	Fiji; Islas Marshall; Islas Salomón; Micronesia (Estados Federados de); Palau; Papua Nueva Guinea; Samoa; Samoa (EE.UU.); Singapur; Tonga	10
	Subtotal		61

Fuente: Organización Mundial de la Salud (2017).

Imagen 2

Incidencia de casos de Dengue a nivel mundial para el año 2021.

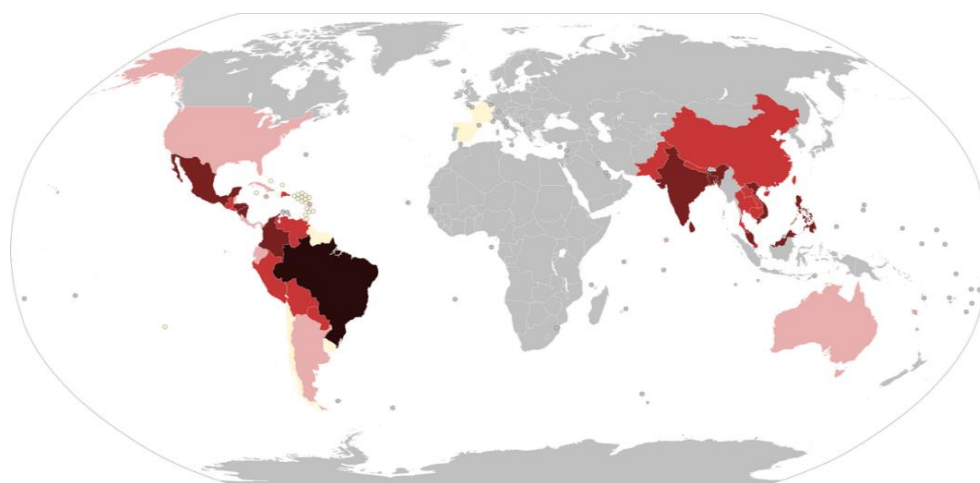


Imagen 3

Boletín informativo de las enfermedades transmisibles con mayores casos de incidencia para el periodo de la semana 21 del año 2020

Eventos y enfermedades Sujetas a Vigilancia Epidemiológica Nicaragua , Hasta Semana Epidemiológica 21 - 2020

PATOLOGIAS	ACUMULADO HASTA SE 21				OBSERVACIÓN
	CASOS		TASA		
	2019	2020	2019	2020	
Dengue Sospechoso ↓	26722	25332	40.94	38.81	Se observa una disminución del 5.20% con respecto al año anterior.
Dengue Confirmado ↓	916	684	1.40	1.05	Se observa una disminución del 25% con respecto al año anterior.
Chikungunya Sospechoso ↓	66	7	0.13	0.01	Se observa una disminución del 92% con respecto al año anterior.
Chikungunya Confirmado	0	0	0.00	0.00	-
Zika Sospechoso ↓	52	8	0.10	0.02	Se observa una disminución 80% con respecto al año anterior.
Zika Confirmado	0	0	0.00	0.00	-
Malaria (Vivax y Falciparum) ↑	5336	13960	8.17	21.39	Se observa un aumento del 161% respecto al año anterior.

Fuente: Ministerio de Salud, Nicaragua (2020)

Imagen 4

Casos de Dengue en América se considera una pandemia que debe ser contralada.



☰ Menú | 🔍

Casos de dengue superan los 1,6 millones en América, lo que pone de relieve la necesidad del control de mosquitos durante la pandemia

23 Jun 2020

La mayoría de los casos fueron en Brasil (65%), seguido por Paraguay (14%), Bolivia (5%), Argentina (5%) y Colombia (3%). También se reportaron altas tasas de incidencia en Honduras, México y Nicaragua

Washington D.C., 23 de junio de 2020 (OPS)– Más de 1,6 millones de casos de dengue se han notificado en los primeros cinco meses de 2020 en las Américas, algo que pone de relieve la necesidad de seguir con las acciones para eliminar los



☰ Menú | 🔍

La mayoría de los casos de dengue en las Américas fueron en Brasil, con 1.040.481 casos, representando el 65% del total. Otros países con un número significativo fueron Paraguay, con 218.798 casos, Bolivia, con 82.460 casos, Argentina con 79.775 casos y Colombia con 54.192 casos. También se reportaron altas tasas de incidencia de dengue en Honduras, México y Nicaragua, con menores números en otros países de Centroamérica y el Caribe.

La actualización indica que la pandemia por COVID-19 pone una carga importante en los sistemas de salud. A pesar del impacto de COVID-19, existe una necesidad crucial de mantener los esfuerzos para abordar el dengue y otras arbovirosis en el marco de la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y el control de arbovirosis de la OPS, que incluye acciones de manejo,

Anexo B. Certificación de identificación del limón empleado como materia prima.



CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN

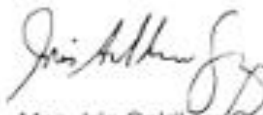
El Herbario Nacional de Nicaragua - IICN a petición de la Srita. **María Esperanza Benavides Silva** 001-300198-0009R y la Srita. **Elena Tomasovna Hernández Ialovaia** 161-210996-0000H, hace constar que la siguiente identificación en base a criterios botánicos pertenece a la especie: ***Citrus aurantifolia* Swingle**
Nombre común: **Limón criollo, Limón mexicano. Del grupo Key lime**

A solicitud de la parte interesada y para los fines que estime conveniente, extendiendo la presente en la ciudad de Managua, a los diecinueve días del mes de noviembre del año dos mil veinte.

Sin más a que referirme me despido.

Atentamente,




Msc. Iris Saldivar Roméz
Herbario Nacional
IICN

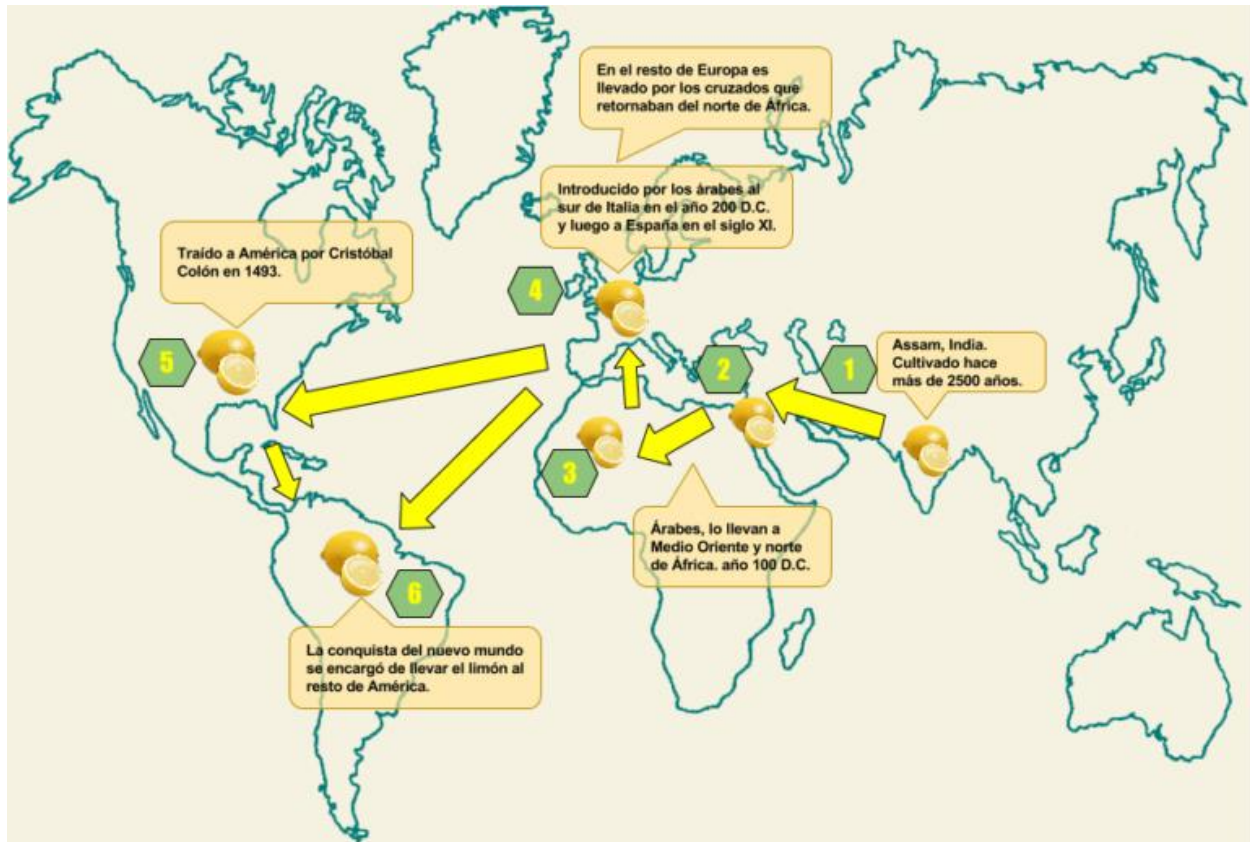
Instituto Interdisciplinario de Ciencias Naturales
PBX: (505) 2278-3923 al 27 ext. 1040
inst.inter.cienciasnaturales@uca.edu.ni
www.uca.edu.ni



Anexo C. Distribución poblacional del crecimiento de plantaciones de limón alrededor del mundo.

Imagen 1

Plantación de limoneros, y como se originó la distribución y comercialización del fruto.



Anexo C. Propiedades medicinales de los cítricos.

Imagen 1

Propiedades medicinales del limón



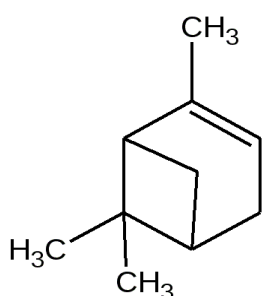
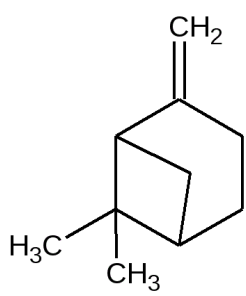
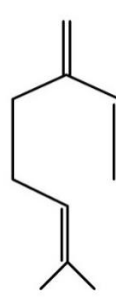
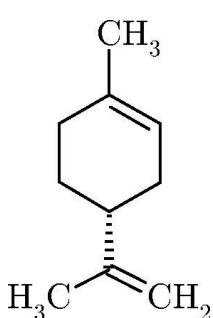
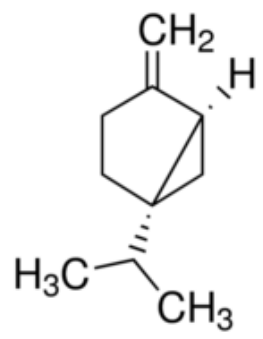
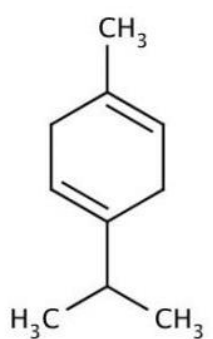
Anexo D. Valores requeridos de HLB para diferentes aceites y cremas.

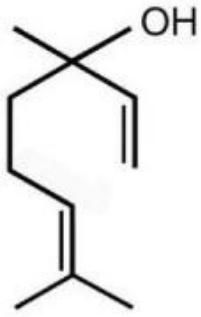
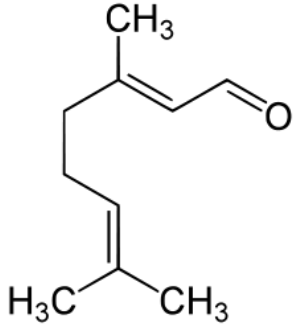
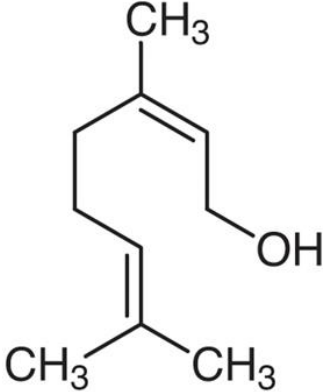
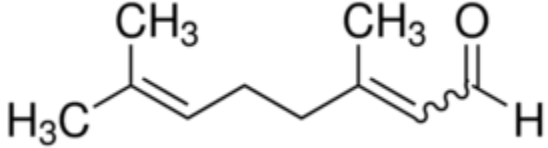
Fase Oleosa	W/O	O/W
Acido estearico	3	17
Alcohol cetilico	6	13
Lanolina	8	15
Vaselina filante	4	10.5
Vaselina líquida	4	10
Aceite de oliva	2.5	-
Manteca de cerdo	3	-
Cera de abejas	5	14
Cera de Carnauba	6	-
Parafina sólida	4	8
Esperma de ballena	6.5	-
Aceite mineral	5	12
Aceite de semilla de algodón	5	10

<http://4.bp.blogspot.com/>-

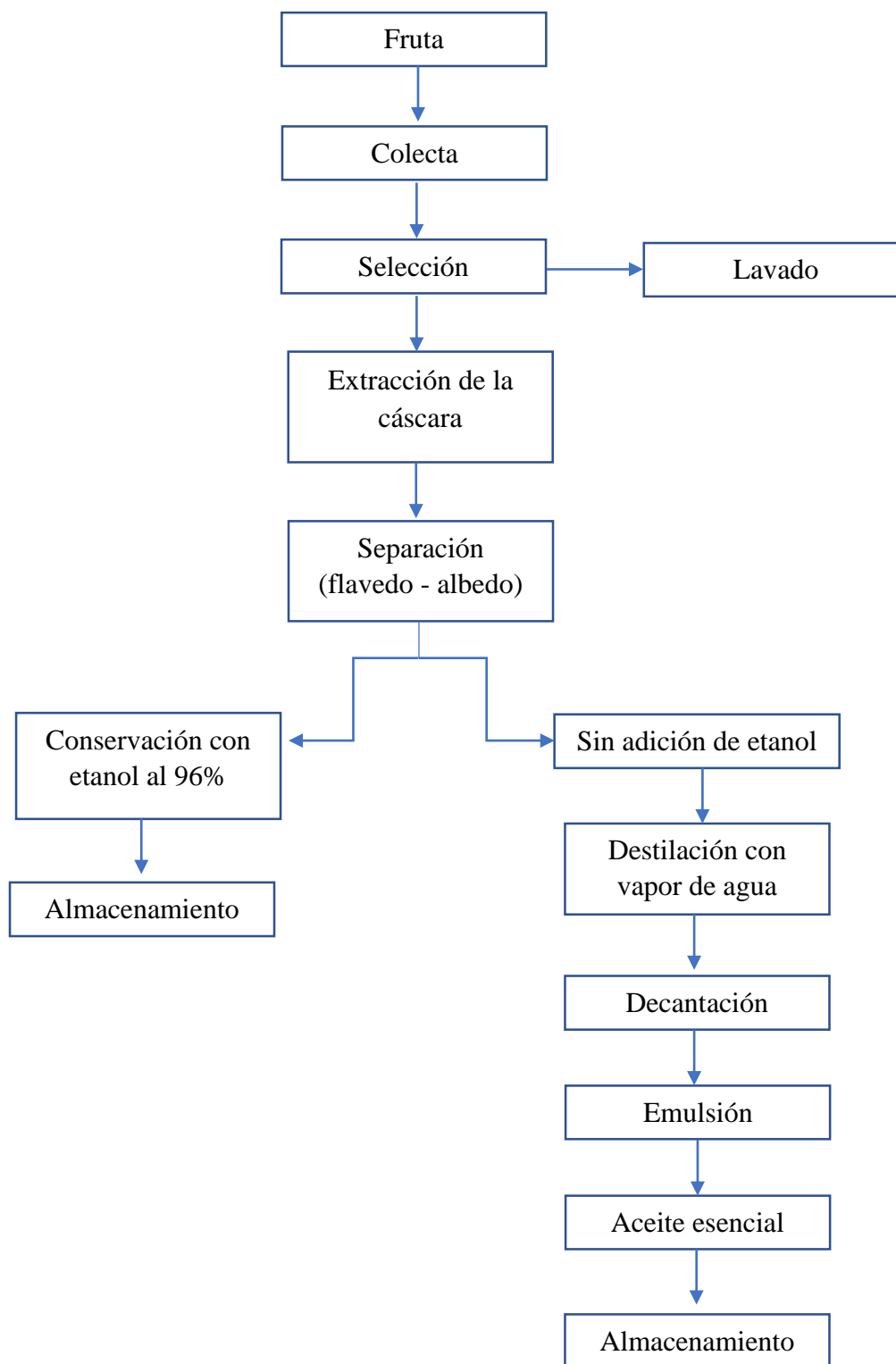
[ZrRp_0vIQaw/VOeom5JVXwI/AAAAAAAAADr8/YtTHfi4fnJA/s1600/HLB6.png](http://4.bp.blogspot.com/ZrRp_0vIQaw/VOeom5JVXwI/AAAAAAAAADr8/YtTHfi4fnJA/s1600/HLB6.png)

Anexo E. Estructuras químicas de los componentes del aceite esencial de limón

<p>Alfa-pineno</p>  <chem>CC1=CC2(C)CC1C2</chem>	<p>Beta-pineno</p>  <chem>CC1=CC2(C)CC1C2=C</chem>
<p>Mirceno</p>  <chem>CC(C)=CC=CC=C</chem>	<p>Limoneno</p>  <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)=C</chem>
<p>Sabineno</p>  <chem>CC1=CC2(C)CC1C2=C</chem>	<p>Terpineno</p>  <chem>CC(C)C1=CC=CC=C1</chem>

<p style="text-align: center;">Linalool</p>  <p>The chemical structure of Linalool is a 1,3,5-hexatriene derivative. It features a six-carbon chain with double bonds at the 1, 3, and 5 positions. There is a hydroxyl group (-OH) attached to the 3rd carbon and an isopropenyl group (-CH=C(CH₃)₂) attached to the 1st carbon.</p>	<p style="text-align: center;">Genaral</p>  <p>The chemical structure of Genaral is a branched aldehyde. It consists of a six-carbon chain with a double bond between the 2nd and 3rd carbons. There is a methyl group (-CH₃) attached to the 2nd carbon and an aldehyde group (-CHO) at the 6th carbon. The 3rd carbon is also branched with two methyl groups (-CH₃).</p>
<p style="text-align: center;">Nerol</p>  <p>The chemical structure of Nerol is a branched alcohol. It features a six-carbon chain with double bonds at the 1 and 3 positions. There is a hydroxyl group (-OH) at the 5th carbon, a methyl group (-CH₃) at the 2nd carbon, and an isopropenyl group (-CH=C(CH₃)₂) at the 1st carbon.</p>	<p style="text-align: center;">Citral</p>  <p>The chemical structure of Citral is a branched aldehyde. It consists of a six-carbon chain with double bonds at the 2 and 5 positions. There is a methyl group (-CH₃) at the 2nd carbon, another methyl group (-CH₃) at the 5th carbon, and an aldehyde group (-CHO) at the 6th carbon.</p>

Anexo F. Esquema del procesamiento de la materia prima y destilación del aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*).



Anexo G. Extracción del aceite esencial de limón *Citrus aurantifolia swingle*

Imagen 1

Colecta y selección de la materia prima.



Imagen 2

Preparación de materia prima, limpieza y corte.



Imagen 3

Corte de la cáscara de limón.



Imagen 4

Separación del flavedo del albedo.



Imagen 5

Pesaje de flavedos de Citrus aurantifolia swingle

5.a. Muestras de flavedo de limón



5.b. Pesaje del flavedo de limon en el LAFQA



Imagen 6

Montaje de equipo de destilación de arrastre con vapor de agua y limpieza de equipo de destilación.



Imagen 7

Proceso de destilación de flavedos de limón



Imagen 8

Regulación del flujo de vapor para evitar reflujos durante la destilación.



Imagen 9

Ebullición y entrada de vapor al matraz con muestras de flavedos de limón (muestra de 100 gramos).



Imagen 10

Primer gota de destilado de la emulsión de aceite que sera decantado.



Imagen 11

Recolección del destilado despues de casi 1 de destilación.



Imagen 12

Finalizacion de destilado de los flavedos de limón, se destilo en un periodo de 3 horas consecutivas



Imagen 13

Residuo solidos del flavedo de limón posterior a la destilación con color ligeramente cafe.



Imagen 14

Reposo de la emulsion previo a la decantacion durante 24 horas.



Imagen 15

Adicion de diclorometano y sulfato de sodio (anhidro) a la emulsion destilada de flavedos de limón.



Imagen 16

Durante el reposo de la emulsión se debe proteger de la luz.



Imagen 17

Proceso de decantación de la emulsión de flavedos de limón Citrus aurantifolia swingle



Imagen 18

Aceite, que por efecto de las densidades de ambas sustancias queda en el embudo. luego se trasvasa.



Imagen 19

Residuos del destilado.

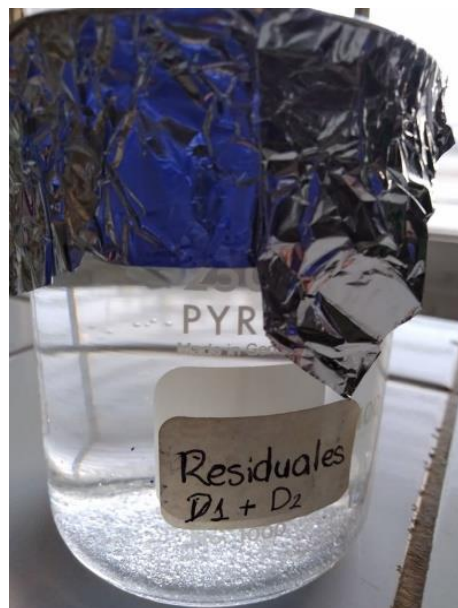


Imagen 20

Recolecta de 15 mL de aceite esencial de flavedo de Citrus aurantifolia swingle



Imagen 21

Prueba de control de pH al aceite esencial de limón con potenciómetro.



Imagen 22

Frasco ambar con capacidad de 30 mL para almacenamiento del aceite esencial extraído de los flavedos de limón.



Anexo H. De los reactivos para la separación de la emulsión o destilado colectado.

Ficha técnica de los reactivos empleados para la separación del destilado.

Diclorometano

Descripción: líquido incoloro de aroma levemente dulce, con peso molecular de 84.933 *g/mol*.

Solubilidad: es soluble en agua 13 *g/L* a 20 °C

Uso: solvente

Propiedades físico-químicas:

- pH: neutro
- Punto de ebullición: 40 °C
- Densidad: 1.33 *g/mL*
- Punto de fusión: -95°C

Incompatibilidad: metales alcalinos, aluminio, ácido nítrico, plástico, caucho, acero.

Toxicidad: efecto narcótico, somnolencia. DL50 de exposición oral y cutánea >2.000 mg/kg

Seguridad: no explosivo, no comburente.

Sulfato de sodio (anhidro)

Descripción: sólido cristalino (blanco o blanquecino), con peso molecular de 142.04 *g/mol*.

Solubilidad: es soluble 4.74 *g/mL* a 0 °C

Uso: desecante

Propiedades físico-químicas:

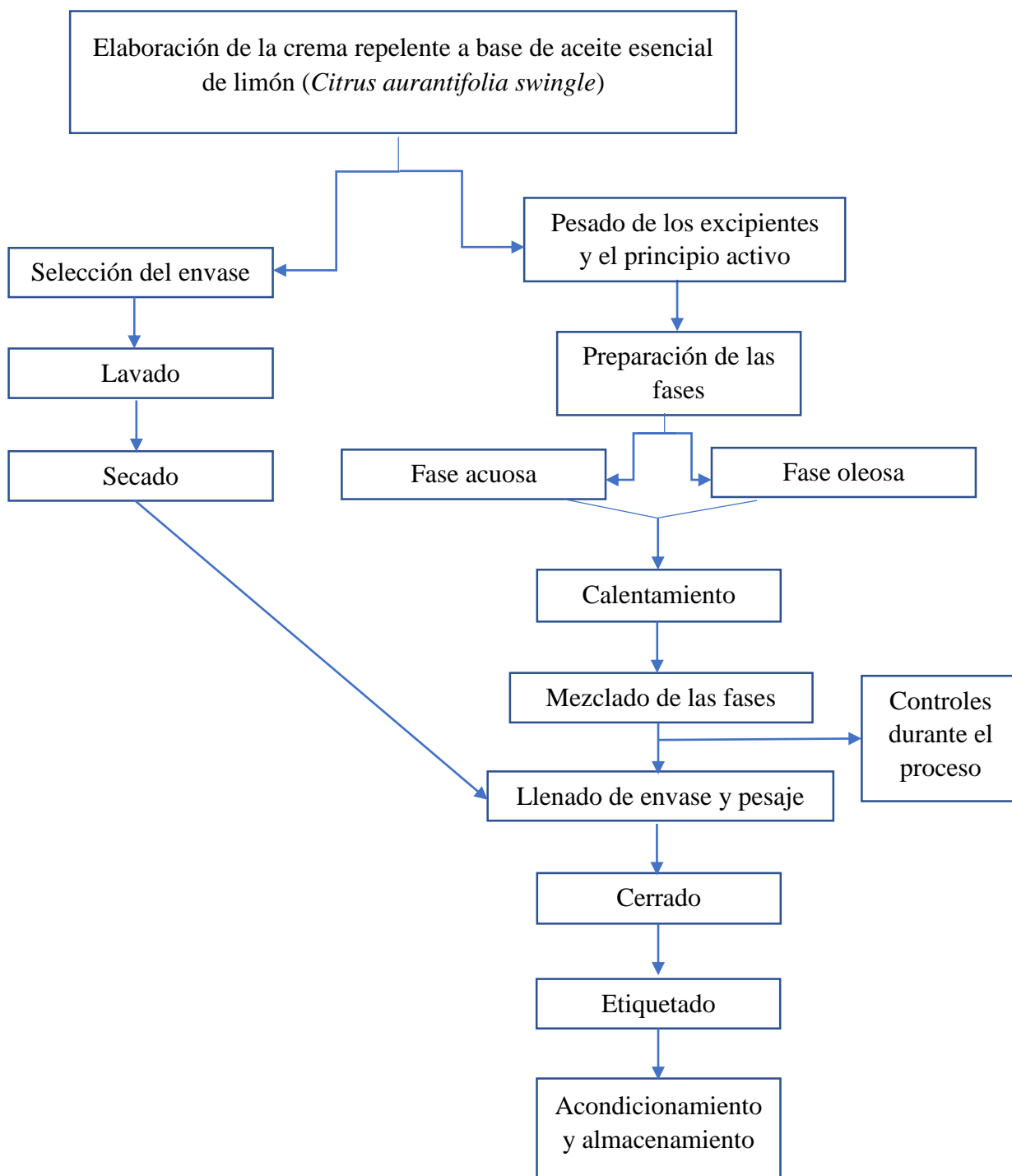
- pH: 9
- Punto de ebullición: 886°C
- Densidad: 2.86 *g/mL*
- Punto de fusión: 115.7 °C

Toxicidad: es bastante tóxico, se recomienda usar guantes y no exponerse a largos periodos.

Incompatibilidad: ácidos, agentes oxidantes, proteínas.

Seguridad: se permite la exposición de 350 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal diariamente.

Anexo I. Procedimiento para elaborar la crema repelente a base de aceite esencial de flavedos de limón (*Citrus aurantifolia swingle*).



Anexo J. Elaboración de la Crema Repelente de flavedo de *Citrus aurantifolia swingle*.

Imagen 1

Aceite esencial de limón (citrus aurantifolia swingle)



Imagen 2

Alcohol cetílico



Imagen 3

Polisorbato o Tween 80

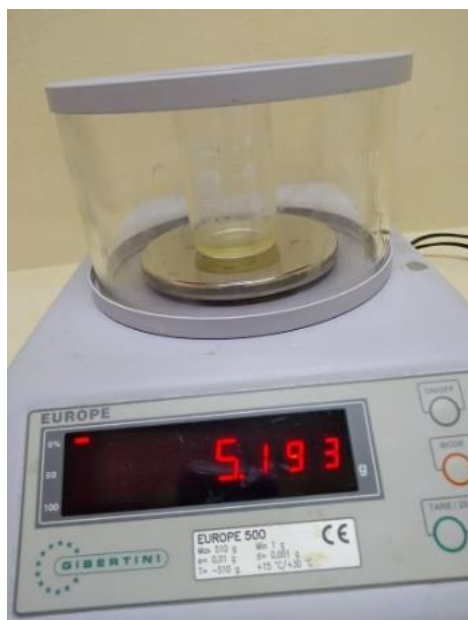


Imagen 4

Cera blanca



Imagen 5

Propilenglicol



Imagen 6

EDTA



Imagen 7

Laurilsulfato de sodio



Imagen 8

Esencias de limón y citronela



Imagen 9

Pesaje estimado de los excipientes que corresponde a la concentración de uso en productos topicos.



Imagen 10

Preparacion de la fase oleosa de la formulación a una temperatura no mayor a 70 °C.



Imagen 11

Control de la temperatura de la fase acuosa a 60 °C

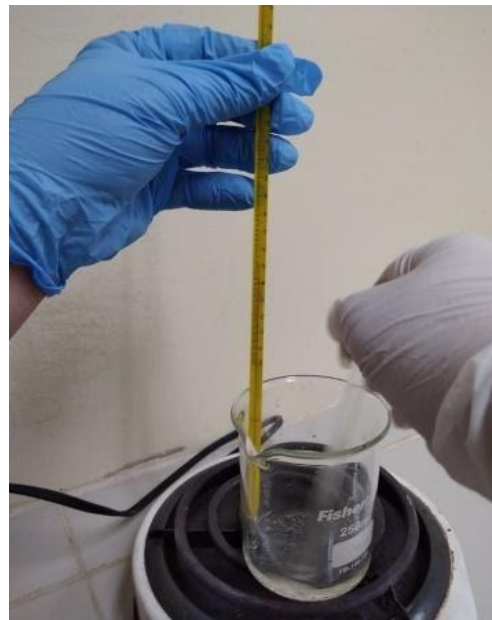


Imagen 12

Mantenimiento de la temperatura en 60 °C



Imagen 13

Mezcla de ambas fases con agitación constante y vigorosa.



Imagen 14

Posterior al enfriamiento de la crema



Imagen 15

Aspecto de la crema repelente



Imagen 16

Lavado de la cristalería posterior a la finalización de la elaboración de la crema repelente.



Anexo K. De los excipientes usados para la elaboración de la crema repelente a bases de aceite esencial de flavedos de limón.

Ficha técnica de excipientes y principio activo del repelente.

Alcohol Cetílico
Descripción: se presenta como cera, copos blancos, cubos, olor característico débil y sabor suave.
Solubilidad: es soluble en etanol al 95% y éter.
Usos farmacéuticos: emoliente, absorbente de agua en preparaciones tópicas como emulsiones, cremas, ungüentos y lociones.
Concentraciones de uso en productos tópicos: 2 - 5
Cantidad presente en la formulación: 15 (5%)
Propiedades físico-químicas:
<ul style="list-style-type: none">• pH:• Densidad: 0.908 g/mL• Punto de ebullición: (316 – 344)°C• Punto de fusión: (45 - 25)°C
Incompatibilidades: agentes oxidantes fuertes.

Cera (blanca)
Descripción: trozos o láminas de color blanquecino o pardo claro, olor débil característico, con calor se vuelve blanda, maleable e insípida.
Solubilidad: insoluble en agua, soluble en etanol, en aceites grasos y aceites esenciales
Uso farmacéutico: agente espesante y endurecedor de cremas y pomadas, permitiendo incorporación de agua y ajusta el punto de fusión de los supositorios.
Concentraciones de uso en productos tópicos: 1 - 5
Cantidad presente en la formulación: 2 g
Propiedades físico-químicas:
<ul style="list-style-type: none">• pH: 6.0• Densidad: (0,958 – 0,970) g/mL• Valor de HLB: 5 %• Punto de fusión: 61°C - 65°C
Incompatibilidades: agentes oxidantes

Laurilsulfato de Sodio

Descripción: cristal, escama o polvo de color blanquecino, de crema a amarillo; sabor amargo, ligero olor a ácidos grasos.

Solubilidad: muy soluble en agua, solución opalescente insoluble en cloroformo y éter.

Uso farmacéutico: emoliente, absorbente de agua en emulsiones supositorios, cremas, ungüentos, lociones.

Concentraciones de uso en productos tópicos: 0.5 – 2.5

Cantidad presente en la formulación: 2

Propiedades físico-químicas:

- Humedad: 45%
- Valor de HLB: 40%
- Densidad: 1.07 g/mL
- pH: 7 – 9.5

Incompatibilidades: reacciona con agentes tensioactivos catiónicos, ácidos diluidos, calcio y iones de magnesio.

Agua destilada

Descripción: líquido transparente incoloro e inodoro

Solubilidad: miscible con casi todos los disolventes inorgánicos. No presenta riesgos químicos ni físicos.

Uso farmacéutico: disolvente en composiciones químicas y como refrigerante para radiadores, planchetas y en destilaciones.

Concentraciones de uso en productos tópicos: c.s.p,

Cantidad presente en la formulación: c.s.p,

Propiedades físico-químicas:

- pH: 6.0 -6.5
- Punto de ebullición: 100 °C
- Densidad: 1.09 g/mL
- Punto de fusión: (45 - 25) °C

Incompatibilidades: tricloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo.

Aceite esencial de limón

Descripción: liquido amarillo tenue, olor característico a limón

Solubilidad: insoluble en agua a 20 °C

Uso farmacéutico: repelente de mosquitos, aromaterapia

Concentraciones de uso en productos tópicos: 3 – 5 %

Cantidad presente en la formulación: 5%

Propiedades físico-químicas:

- pH: 4.5
- Punto de ebullición: 177°C - 178°C
- Densidad: 0.84 g/mL
- Punto de fusión: (-74)°C

Incompatibilidad: glicerina, metilparabeno, luz y aire.

EDTA (sal disódica)

Descripción: solido cristalino o incoloro e inodoro.

Solubilidad: poco soluble en agua y en disolventes orgánicos comunes.

Uso farmacéutico: repelente de mosquitos, aromaterapia, agente conservante y secuestrante o quelante.

Concentraciones de uso en productos tópicos: 0.2-0.3 g

Cantidad presente en la formulación: 0.2 g

Propiedades físico-químicas:

- pH: 2.8 (10g/L)
- Punto de ebullición: -
- Densidad: -
- Punto de fusión: 220 °C

Incompatibilidad: glicerina, metilparabeno, luz y aire.

Polisorbato 80

Descripción: éster oleato de sorbitol y sus anhidros están copolimerizados, es un líquido oleoso de color amarillo a ámbar

Solubilidad: soluble en agua, acetato de etilo y alcohol.

Uso farmacéutico: surfactante hidrofílico para la emulsificación de aceite en agua

Concentraciones de uso en productos tópicos: 1 - 15

Cantidad presente en la formulación: ver tabla de cantidad de excipientes

Propiedades físico-químicas:

- pH: 5-7
- Punto de ebullición: > 100 °C
- Densidad: 1.08 g/mL
- Punto de fusión: > 113 °C

Incompatibilidad: glicerina, metilparabeno, luz y aire.

Anexo L. Controles en proceso que se le realizan al producto final.

Imagen 1

Control del pH de la crema, se disuelve un gramo de crema en 10 mL de agua destilada.



Imagen 2

A una temperatura de 19.9 °C la crema presenta un pH de 7.0, por tanto, es neutra.

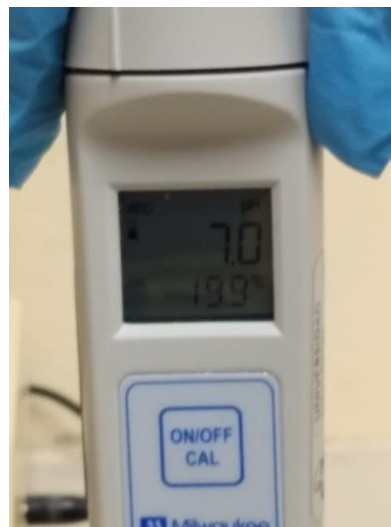


Imagen 3

Pesaje de la crema (C1) con un peso dentro de las especificaciones establecidas.



Imagen 4

Pesaje de la crema (C1) con un peso dentro de las especificaciones establecidas.



Imagen 5

Pesaje de la crema (C1) con un peso dentro de las especificaciones establecidas.



Imagen 6

Cerrado del envase que contiene las cremas repelentes.



Imagen 7

Prueba de extensibilidad de una crema.

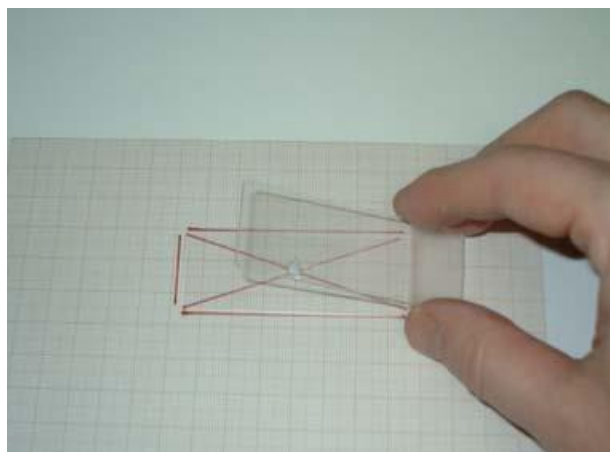


Imagen 8

Se debe colocar una pesa sobre la placa de vidrio para observar el radio o diámetro de extensión de la crema.

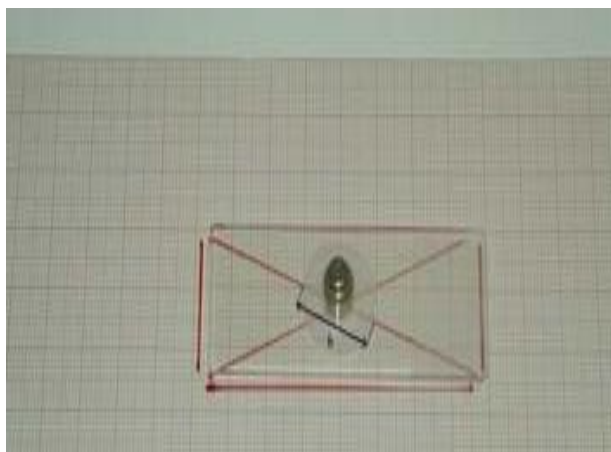


Imagen 9

Prueba de untuosidad con una sensación refrescante y de fácil aplicación, la crema es una emulsión del tipo (o/w).



Anexo M. Pruebas o controles en proceso que se realizan a una formulación farmacéutica semisólida

Tabla 1

Lavabilidad de las cremas.

Clase 1	Desgaste de $< 5 \mu\text{m}$ con 200 pasadas
Clase 2	Desgaste $\geq 5 \mu\text{m}$ y $< 20 \mu\text{m}$ con 200 pasadas
Clase 3	Desgaste $\geq 20 \mu\text{m}$ y $< 70 \mu\text{m}$ con 200 pasadas
Clase 4	Desgaste $< 70 \mu\text{m}$ con 40 pasadas
Clase 5	Desgaste $\geq 70 \mu\text{m}$ con 40 pasadas

Anexo N. Etiqueta de la crema-repelente a base de aceite esencial de flavados del limón.



Ingredientes:
(EDTA, aceite esencial Citrus Aurantifolia S.
Propilenglicol, Alcohol cetílico, tween 80, Cera
blanca,LSNa+, Agua destilada.)

Fecha Elab: Mayo 2021- Fecha Cad: Mayo 2024

Managua-Nicaragua

Anexo O. Fórmulas empleadas en la elaboración de la crema repelente.

De la crema

- Balance Hidrofílico Lipofílico

$$\text{HLB (Fase oleosa)} = \sum \frac{(\text{HLB}_1 \times \%) + (\text{HLB}_2 \times \%)}{100}$$

- Extensibilidad

$$E = A = \pi \frac{d_1 \times d_2}{4}$$

- Peso Promedio

$$\text{Peso Promedio} = \frac{(T_1 + T_2 + T_3 \dots)}{x}$$

Del aceite

- Densidad

$$\rho = \frac{m}{v}$$

- Porcentaje de rendimiento

$$\% R = \frac{\text{g de aceite obtenido}}{\text{g de muestra}} \times 100 = 5$$

Glosario

Aedes aegypti: m. mosquito culícido que puede ser portador y transmisor del virus del dengue y de la fiebre amarilla.

Anopheles: adj, zool. Se dice de los mosquitos cuyas hembras son transmisoras del parásito productor de las fiebres palúdicas.

Arbovirus: m. grupo de virus que contiene una cadena sencilla de ARN y que se multiplica en vertebrados y artrópodos, estos por lo general como vectores de transmisión.

Artrópodo: (Del gr. ἄρθρον, articulación, y -πόδο). adj. Zool. Se dice de los animales invertebrados, de cuerpo con simetría bilateral, cubierto por cutícula, formado por una serie lineal de segmentos más o menos ostensibles y provisto de apéndices compuestos de piezas articuladas o artejos; p. ej., los insectos, los crustáceos y las arañas.

Díptero: (Del lat. *diptēros*, y este del gr. δίπτερος). Zool. Dicho de un insecto: que solo tiene dos alas membranosas, que son las anteriores, con las posteriores transformadas en balancines, o que carecen de alas por adaptación a la vida parasitaria, con aparato bucal dispuesto para succionar. || Zool. Taxón de estos animales.

Endemia: f. permanencia en una región de una enfermedad que afecta en gran parte de la población y que o está siempre presente o reaparece en épocas determinadas.

Epidemia: f. enfermedad que se propaga durante algún por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas.

Flavivirus: son virus envueltos, de nucleocápside simétrica icosaédrica, su material genético pertenece al ARN monocatenario positivo.

Hematófago: (del gr. *haima*, sangre *hemato-* y *fago* que figura comer). adj. Dicho de un animal: que se alimentan de la sangre.

Insecto: (del lat. *insectus*, der. de *insecāre*, cortar, por las marcas en forma de incisión que presenta el cuerpo de estos animales). m. artrópodo de respiración traqueal con el cuerpo dividido distintamente en cabeza, tórax y abdomen, con un par de antenas y tres de patas. Los que poseen uno o dos pares de alas sufren metamorfosis durante su desarrollo.

Mosquito: m. del dim, de mosco insecto díptero, de tres a cuatro milímetros de largo, dos palpos en forma de pluma y una trompa recta armada interiormente con un aguijón; pies largos muy finos, y dos alas transparentes que con su rápido movimiento producen un zumbido agudo parecido al sonido de una trompetilla.

Plasmodium: m. plasmodio masa de citoplasma que contiene varios núcleos en una sola membrana.

Probóscide: (Del lat. *proboscis*, trompa.) aparato bucal de los insectos dípteros, generalmente se presenta en las hembras de los mosquitos.

Repelente: (del ant. part. act. de *repeler*, lat. *repellens*, *-entis*) p. a. de repeler. m. sustancia empleada para alejar a ciertos animales.

Vector: (Del lat. *vector*) Biol. Organismo que transporta un agente patógeno de individuo a otro.