



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA.

TÍTULO: Elaboración de un prototipo de crema con posible actividad antibacteriana para tratar la infección por *S. aureus* a partir del extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete L.* en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN -Managua, julio-noviembre 2022.

Autores: Br. Kenet Alexi Montes.
Br. Rafael Iván Manzanarez.
Br. Josseline del Socorro Sánchez Martínez.

Tutor: Lic. Rolando Barillas.

Managua, agosto, 2023.

Dedicatoria.

A Dios por ser la fuerza que nos anima a seguir adelante cada día, por las bendiciones que nos otorga, nuestros padres, nuestros familiares y las amistades sinceras que pone en nuestro camino.

A nuestros maestros que han contribuido día con día a convertirnos en la mejor versión de nosotros mismos y por los conocimientos con los que nos han bendecido.

Y a nosotros mismos por siempre perseverar y alcanzar este objetivo y como diría C. S. Lewis *“Nunca se es demasiado viejo para fijar otra meta o soñar un nuevo sueño”*.

Rafael Manzanarez, Josseline Sánchez y Kenet Alexi Montes.

Agradecimiento.

Agradezco profundamente a mi familia por el apoyo incondicional en toda mi carrera profesional tanto como emocional y económico, agradezco la ayuda de mis compañeros y principalmente a mi futuro colega, Rafael Iván Manzanarez por estar conmigo en toda mi carrera universitaria, dedico rotundamente esta investigación monográfica a mi abuela Gloria Antonia Carrión Martínez por ser el pilar de todo mi esfuerzo y a mi hijo en camino Kayller Matías Montés Dávila quien me abrió los ojos para enfocarme más en mis prioridades, a mi pareja Sandra del Carmen Dávila Flores por siempre apoyarme en las buenas y en las malas y siempre estar para mi cuando más la necesitaba y por último y no menos importante, quiero agradecerme a mí mismo, por siempre ver adelante y nunca rendirme! "Lo hiciste Bien campeón"!

Kenet Alexi Montes.

Agradecimiento.

Agradezco a Dios quien me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante pero el principal agradecimiento es a mi Madre por ser el primordial promotor de mis sueños, por su esfuerzo, dedicación y por darme todo sin pedir nada a cambio, te mereces lo mejor de mí.

También agradezco a mis compañeros por permitirme trabajar con ellos y por qué a pesar de todo fuimos un gran equipo y a nuestro tutor por toda la ayuda brindada.

Y finalmente gracias a la vida por este triunfo.

Josseline del Socorro Sánchez Martínez

Agradecimiento.

A Dios por darme las fuerzas para seguir adelante y cuidar de mí durante toda mi vida y bendecirme con una madre que lo ha dado todo por mí, gracias por tu amor, tu apoyo, tus consejos. La vida entera no me alcanzaría para agradecerte todo lo que has hecho por mí, te amo y le agradezco a Dios cada día por la madre con la que me bendijo.

A mi tío que Blass Ceferino Altamirano que más que mi tío fue mi padre, un abrazo hasta el cielo y gracias por ayudarme a convertirme en quien soy hoy en día.

A mi pareja Belinda Martínez por todo el amor y el apoyo incondicional desde el día en que te conocí, gracias por ayudarme a centrarme en mis prioridades.

A mis hermanos por estar ahí siempre, gracias, Gabriela por enseñarme desde pequeño la importancia del conocimiento y a mi hermano por enseñarme a estar un paso delante de las cosas.

A mi amigo, compañero y futuro colega, Alexi Montes gracias por estos años de amistad, apoyo y perseverancia juntos ha sido un honor amigo mío.

Y finalmente pero no menos importante a mis maestros gracias por cada océano de conocimientos que me han transmitido.

Rafael Iván Manzanarez.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

Carta Aval del Tutor

Managua, martes 12 de julio 2023

Dirección del Departamento de Química y Comité Académico Evaluador.

Me dirijo a usted en carácter de Tutor de la tesis: **Elaboración de un prototipo de crema con posible actividad antibacteriana para tratar la infección por *S. aureus* a partir del extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete* L. en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN -Managua, julio-noviembre 2022.** , para optar al título de Licenciatura en Química farmacéutica de los Bachilleres: Br. Josseline del Socorro Sánchez Martínez, Br. Kenet Alexi Montes, Br. Rafael Iván Manzanarez.

Dando fe de la autenticidad del trabajo a fin de que encuentra listo para realizar su exposición ante un comité evaluador como requisito de culminación de la carrera en Química Farmacéutica.

Lic. Rolando Barillas Mendoza

Departamento de Química.

Tutor

Índice

1	Capítulo I: Aspectos generales	12
1.1	Introducción.....	1
1.2	Planteamiento del problema.....	2
1.3	Justificación.....	3
1.4	Objetivos de investigación.....	4
1.4.1	Objetivo general	4
1.4.2	Objetivos específicos	4
2	Capítulo II: Marco referencial.....	5
2.1	Antecedentes.....	6
2.2	Marco legal.....	8
2.3	Marco teórico.....	11
2.3.1	<i>S. aureus</i>	11
2.3.2	Formas de contagio de <i>S. aureus</i>	11
2.3.3	Infecciones cutáneas por <i>S. aureus</i>	11
2.3.4	Aspectos agronómicos del jícaro (<i>Crescentia cujete L.</i>)	12
2.3.5	Composición química.....	13
2.3.6	Composición química del extracto esencial de corteza de <i>Crescentia cujete L.</i> 13	
2.3.7	Partes empleadas para el tratamiento de enfermedades.....	14
2.3.8	Extracto etanólico de <i>Crescentia cujete L.</i>	15
2.3.9	Método de extracción con solventes volátiles.....	15
2.3.10	Cremas.....	15
2.3.11	Ventajas y desventajas de las cremas.....	16
2.3.12	Características de las cremas.....	17
2.3.13	Componentes de la crema.....	17
2.3.14	Método de elaboración de la crema.....	18
2.3.15	Excipientes para utilizar en el prototipo.....	18
2.3.16	Controles según la RTCA 11.03.56:09.....	19
3	Capítulo III: Hipótesis.....	20
3.1	Hipótesis.....	21

4	Capítulo IV: Diseño Metodológico.....	22
4.1	Descripción del ámbito de estudio.....	23
4.2	Tipo de estudio (Farmacognosia y Tecnología Farmacéutica).	23
4.3	Población y muestra.....	23
4.3.1	Población.....	23
4.3.2	Muestra.....	23
4.3.3	Criterios.....	24
4.3.4	Operacionalización de las variables.....	25
4.4	Material y método.....	26
4.4.1	Materiales para recolectar información.....	26
4.4.2	Materiales para procesar la información.....	26
4.5	Método.	28
4.5.1	Obtención del extracto etanólico de corteza de <i>Crescentia cujete L.</i>	28
4.5.2	Determinación del Balance Hidrófilo - Lipófilo de la crema antimicrobiana.	30
4.5.3	Procedimiento para la elaboración de la crema antimicrobiana.	31
4.5.4	Controles según el RTCA 11.03.56:09.....	33
5	Capítulo V: Análisis de resultados	36
5.1	Análisis de resultados.....	37
5.1.1	Obtención del extracto de <i>Crescentia cujete L.</i>	37
5.1.2	Ensayo de compatibilidad del extracto etanólico con las bases.	38
5.1.3	Prototipo de crema antimicrobiana.	39
6	Capítulo VI : Conclusiones	50
6.1	Conclusiones.....	51
6.2	Recomendaciones.	53
6.3	Bibliografía.....	54
6.4	Anexos.....	59
1	Ficha técnica de los excipientes.....	59
2	Procedimiento de preparación de la materia prima.	69
3	Separación del extracto esencial de corteza de <i>Crescentia cujete L.</i>	70
4	Preparación de la crema antimicrobiana.	71
5	Controles según la RTCA y la USP.....	72

Índice de tablas

Tabla 1. Taxonomía de <i>Crescentia cujete</i> L.	12
Tabla 2. Composición cualitativa de la corteza de Júcaro.	14
Tabla 3. Ventajas y desventajas de las cremas.	16
Tabla 4. Procedimiento para el mezclado de las fases en la elaboración de la crema.	18
Tabla 5. Excipientes para utilizar en el prototipo.	18
Tabla 6. Operacionalización de las variables	25
Tabla 7. Materiales para la obtención de extracto etanolico de corteza de Júcaro.	26
Tabla 8. Materiales y equipo para la elaboración del prototipo con posible actividad antimicrobiana.	27
Tabla 7. Escala de HLB de Griffin.	31
Tabla 8. Formula cuantitativa de los prototipos	32
Tabla 9. Resultados de la obtención del extracto etanolico de corteza de júcaro.	37
Tabla 10. Resultados HLB prototipo 1.	39
Tabla 11. Resultados HLB de prototipo 2.	40
Tabla 12. Resultados HLB de prototipo.	40
Tabla 13. Características organolépticas prototipo 1.	41
Tabla 14. Características organolépticas prototipo 2.	41
Tabla 15. Características organolépticas prototipo 3.	42
Tabla 16. Valores de pH para los 3 prototipos.	43
Tabla 17. Resultados de extensibilidad prototipo 1.	46
Tabla 18. Resultados de extensibilidad prototipo 2.	46
Tabla 19. Resultados extensibilidad prototipo 3.	47
Tabla 20. Resultados de llenado mínimo prototipo 2.	48
Tabla 21. Resultados de llenado mínimo prototipo 3.	49

Índice de gráficos.

Gráfico 1. Valores de pH prototipo 1.....	44
Gráfico 2. Valores de pH prototipo 2.....	44
Gráfico 3. Valores de pH prototipo 3.....	45

Índice de ilustraciones.

Ilustración 1. Árbol de <i>Crescentia cujete</i> L. (Royal Botanic Gardens Kew, 2022).....	13
Ilustración 2. Fruto de <i>Crescentia cujete</i> L. (GUPTA, 2012).....	14

Abreviaturas.

g: Gramos.

h: Horas.

HLB: Balance Hidrófilo – Lipófilo

m: Metros.

min: Minutos.

mL: Mililitros.

mm: Milímetros.

mm²: Milímetros cuadrados.

O/W: Aceite en agua.

p.a.: Principio Activo.

pH: Potencial Hidrogeno.

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

RTCA: Reglamento Técnico Centro Americano.

S. aureus: *Staphylococcus aureus*.

USP: United States Pharmacopeia.

Vol.: Volume.

W/O: Agua en aceite.

1 Capítulo I: Aspectos generales

1.1 Introducción

S. aureus es una bacteria que suele encontrarse comúnmente en la nariz y la piel de personas sanas, aunque se encuentra en mayor porcentaje en pacientes hospitalizados y personal de salud. Generalmente estas bacterias no causan infecciones o si lo hacen causan infecciones cutáneas relativamente menores, sin embargo, en algunos casos pueden provocar infecciones cutáneas más agresivas que puedan terminar en patologías como forúnculos, impétigo celulitis y dermatitis exfoliativa estafilocócica. En algunos casos cuando logra llegar al torrente sanguíneo puede atacar órganos más distantes y provocar enfermedades potencialmente más mortales como tal es el caso de la endocarditis bacteriana.

La implementación de la tecnología farmacéutica para el desarrollo de nuevos medicamentos de origen fitoterapéutico es de vital importancia debido al interés de desarrollar medicamentos los cuales presenten menores reacciones adversas y por ende un alto perfil de seguridad, y gracias a su formulación a partir del extracto de la corteza del Jícaro el cual es una planta de uso medicinal que ha demostrado una alta efectividad para tratar enfermedades en la piel como el impétigo y la celulitis se espera obtener una forma farmacéutica útil para resolver los cuadros clínicos provocados por estas patologías y otras relacionadas a la infección con *S. aureus*.

Para la elaboración del prototipo de la crema con posibles propiedades antibacterianas frente a *S. aureus* se realizó un extracto etanólico a partir de la corteza de *Crescentia cujete L.* el cual luego se purifico a través del método de roto evaporación. con el fin de eliminar el solvente, luego de la elaboración del prototipo se aplicaron los controles de calidad establecidos en el Reglamento Técnico Centro Americano de productos naturales de uso humano (RTCA 11.03.56:09) y el control para establecer la seguridad en la aplicación de esta crema con el fin de tratar las enfermedades causadas por la infección con *S. aureus*.

1.2 Planteamiento del problema.

Las infecciones nosocomiales por *S. aureus* son una problemática a nivel mundial, afectan cualquier parte de la piel y pueden llegar a ser potencialmente mortales en algunos casos, su único nivel de contagio no es solo nosocomial y es por esto que es necesario contar con una terapia de fácil acceso y que presente poca o nula interacción tanto con la medicación de los pacientes hospitalizados así como reducir al máximo la aparición de reacciones adversas de quienes presenten complicaciones en la infección.

En Nicaragua se han realizado estudios de prevalencia de colonización nasal, se encontró que en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Bolonia fue de un 22.7%, y un 35.7% en el personal de salud parecido a los datos encontrados en estudios de otros países. (Maliaños, 2019) Por otra parte, en otro estudio se encontraron datos que indicaban que el sexo masculino era el que presentaba mayor prevalencia de *S. aureus* representando este un 72% de las infecciones nosocomiales en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca y como factor de riesgo el tener un catéter venoso central el cual representaba el 28% de estas infecciones. (Santamaría, 2019)

El no haber antecedentes de investigación que provea de un tratamiento de fácil y económico acceso a los pacientes es otra de las razones que comprueba que la aplicación de tecnología farmacéutica para la obtención de un esquema fitoterapéutico es de vital importancia para tratar la prevalencia de esta patología que es una de las más recurrentes a nivel nosocomial.

Es por esto por lo que nos planteamos la siguiente incógnita en nuestra investigación: ¿El prototipo de crema elaborada a partir del extracto etanólico de la corteza de *Crescentia cujete L.* como activo cumple con los requerimientos establecidos por la RTCA de medicamentos naturales de uso humano 11.03.56:09 para el posible tratamiento de la infección por *S. aureus* en personas?

1.3 Justificación

La presente investigación tiene como fin la elaboración de una crema con posible actividad antibacteriana a partir del extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete* L. con el objetivo de aportar una terapia alternativa a la población que presenta alguna forma de infección por *S. aureus*.

Por otra parte, el estudio tiene como intención seguir incentivando aún más el uso de plantas medicinales para tratar esas enfermedades que han aquejado a la población durante siglos. Al emplear plantas medicinales estamos fomentando el uso de terapias que por la etiología de su formulación poseen bajas probabilidades de reacciones adversas a corto, mediano y largo plazo, así como a su vez se provee al paciente de un tratamiento de buena calidad en base a estudios de acción fitoterapéutica como este.

La densidad poblacional del árbol de jícara según diversos autores se calcula entre 46 a 523 árboles por hectárea brindando esto una disponibilidad aceptable para obtención del extracto etanólico y que asegure un fácil acceso de los pacientes al tratamiento. (Pérez, 1986)

Esta investigación servirá como referencia a futuros investigadores que deseen realizar estudios de formulación para producir una forma farmacéutica con dicho extracto que aporte todas las características fitoterapéuticas de este y que por tanto beneficie a la población en general que haga uso de ella.

1.4 Objetivos de investigación.

1.4.1 Objetivo general

Elaborar un prototipo de crema con posible actividad antibacteriana para tratar la infección por *S. aureus* a partir del extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete L.* en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Química, UNAN -Managua, julio-noviembre 2022.

1.4.2 Objetivos específicos

- ✚ Preparar el extracto etanólico a partir de la corteza de *Crescentia cujete L.* mediante la técnica de maceración.
- ✚ Emplear el método de fusión para elaborar una crema a partir del extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete L.*
- ✚ Analizar las propiedades fisicoquímicas del prototipo de crema a través de los controles de calidad establecidos por el la USP y el RTCA de productos naturales medicinales para uso humano 11.03.56:09.

2 Capítulo II: Marco Referencial

2.1 Antecedentes

En 2020 (Guevara Valencia, Hernández Castillo, Camacho Morales, Cruz Cruz, & Bulas Mendoza, 2020) realizaron un estudio acerca de la actividad biológica de la corteza de *Crescentia cujete* L. en el que se realizó un tamizaje fitoquímico de la corteza del árbol en el estudio se utilizaron como solventes hexano, acetato de etilo, etanol, metanol y etanol-agua (70:30 v/v) y se caracterizaron los metabolitos secundarios con criterios de presencia y ausencia en cada extracto, posteriormente se realizaron pruebas de inhibición microbiana frente a diez microorganismos nosocomiales *C. tropicalis*, *C. koseri*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. aureus* y *S. epidermis*, en el que dentro de todos se obtuvo un importante efecto bactericida a partir del extracto metanólico para *P. aeruginosa* y una actividad bactericidas decisiva a partir del extracto etanólico frente a *S. aureus* muy por encima del testigo que fue una solución de ciprofloxacino. Se obtuvieron importantes resultados referentes a la actividad antimicrobiana de la corteza de *Crescentia cujete* L.

Tomando en cuenta la posible actividad antibacteriana se decidió elaborar un prototipo de crema y se utilizaron como referencia de resultados para los controles de la RTCA de medicamentos naturales de uso humano 11.03.56:09 y la USP para el control de extensibilidad tres prototipos de cremas llevados a cabo anteriormente en UNAN-Managua.

(Acuña, Chévez, & Ortíz, 2019) elaboraron una crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (*Zingiber officinale*) en sinergia con las hojas de mango (*Mangifera indica* L) obtenidos por el método de extracción discontinua, donde elaboraron tres lotes piloto y se sometió a los controles de la RTCA para medicinas naturales de uso en humanos y la UPS para el control de extensibilidad donde el mejor prototipo obtenido expresaba un valor de pH promedio de 4.9, características organolépticas aceptables, valores de llenado mínimo que van desde 59,998 g hasta 61,554 g cumpliendo con los criterios establecidos y estando dentro de los rangos propuestos de extensibilidad.

(Barberena & Hernández, 2020) realizaron una extracción de los aceites esenciales de *Origanum vulgare* L. y *Rosmarinus officinalis* L. obteniendo un rendimiento del 2.55% para el prototipo de una crema con propiedad cicatrizante, la cual era un prototipo de crema O/W con un HLB de 13.74 haciendo uso de emulsionantes respectivos a este tipo de formulaciones; obtuvieron características organolépticas deseadas, un pH promedio de 4.9, una extensibilidad promedia de

1,7090.0264 mm² y un promedio de llenado mínimo de 15.12 g que estaban dentro de las especificaciones establecidas todo esto alcanzado con el tercer prototipo.

(Romero & Rodríguez, 2020) llevaron a cabo la extracción de aceites esenciales de *Syzygium aromaticum* y *Cinnamomum zeylanicum* para el prototipo de una crema con propiedad antifúngica y en la cual obtuvieron 5 mL del primero y 8.3 mL del segundo respectivamente. Características organolépticas agradables en olor, tacto y color; un pH promedio de 5.06 un promedio de extensibilidad de 2492.329 mm² y un llenado mínimo de 15.317 g en su prototipo número 3. Llevando a cabo ensayos en algunos pacientes donde se demostró una cierta propiedad antifúngica al tratar el pie de atleta.

2.2 Marco legal.

El marco legal nos proporciona las bases sobre las cuales las instituciones construyen y determinan el alcance y naturaleza de la participación política y sus actos desarrollados en las investigaciones que en nuestro caso es relacionado a la ley 774 "Ley de la medicina Natural".

3.1.1 REGLAMENTO DE LA LEY No. 774 "LEY DE MEDICINA NATURAL, TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y PRODUCTOS NATURALES EN NICARAGUA"

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo I. Objeto. El presente Reglamento tiene por objeto establecer los procedimientos para la aplicación de la Ley No. 774, "Ley de Medicina Natural, Terapias Complementarias y Productos Naturales en Nicaragua", publicada en La Gaceta, Diario Oficial No. 10, el 18 de enero del 2012.

Artículo 2. Aplicación del Reglamento. Al Ministerio de Salud como institución rectora de la salud, le corresponde la aplicación de este Reglamento en los términos que determina la Ley No. 774, "Ley de Medicina Natural, Terapias Complementarias y Productos Naturales en Nicaragua."

Artículo 3. Abreviaturas. Cuando en el presente Reglamento se haga alusión a la palabra "Ley", deberá entenderse que se refiere la Ley No. 774, "Ley de Medicina Natural, Terapias Complementarias y Productos Naturales en Nicaragua", y la palabra "Reglamento", al presente Reglamento.

De igual forma cuando se haga alusión al nombre "Dirección General de Regulación Sanitaria" debe entenderse que se refiere a "Dirección General de Regulación para la Salud", que es el texto utilizado en la Ley.

Artículo 4. Concepción de la medicina natural y terapias complementarias y respeto a la cosmovisión.

El Ministerio de Salud garantizará la aplicación, el respeto y mantendrá la concepción de la medicina natural y terapias complementarias expresada en los artículos 4 y 10 de la Ley, mediante la actualización de las guías clínicas, protocolos y normativas, conforme los nuevos conocimientos, descubrimientos, concepciones y actualizaciones científicamente validadas.

Artículo 5. Derecho al acceso a la Medicina Natural y Terapias Complementarias.

De conformidad con los artículos 5 y 6 de la Ley, el Ministerio de Salud promoverá el acceso y uso de los servicios de salud donde se brinde atención en medicina alopática, naturo-ortopática, tradicional ancestral, natural y terapias complementarias, de conformidad con las leyes que regulan cada una de estas especialidades.

Artículo 6. Responsabilidad de divulgar la medicina natural y otras terapias.

Como parte integrante de la Política Nacional de Salud que impulsa el Ministerio de Salud, se divulgará entre la población nicaragüense la atención en medicina alopática, naturo-ortopática, tradicional ancestral, natural y terapias complementarias. La población tiene derecho a elegir el método terapéutico, como parte del respeto a los derechos humanos de creencias, cosmovisión, costumbres y prácticas.

Artículo 7. Promoción para la aplicación de las prácticas.

El proceso de articulación y adaptación de los modelos de atención y gestión de la medicina convencional, tradicional/ancestral y la medicina natural estarán regidos por el modelo de atención en salud que implemente el Ministerio de Salud en los municipios del Pacífico, Centro y Norte del país y por los modelos de salud intercultural de las Regiones Autónomas del Atlántico de Nicaragua y otros modelos de salud Regional que se implementen.

Artículo 8. Promoción de la investigación y práctica de la Medicina Natural.

De conformidad con los artículos 9 y 21 de la Ley, el Ministerio de Salud promocionará la investigación y práctica de la medicina natural, las terapias complementarias y el uso de los productos naturales.

Artículo 9. Integración de organismos al Consejo Nacional de Salud.

El Ministerio de Salud deberá convocar a un delegado de las organizaciones, organismos, instituciones de la educación superior, fundaciones y gremios sin fines de lucro y de otras denominaciones, dedicadas o vinculadas al ejercicio de la medicina natural, terapias complementarias y productos naturales para integrar el Consejo Nacional de Salud.

CAPÍTULO III

AUTORIDAD Y SU ÁMBITO DE APLICACIÓN

Artículo 11. Ámbito de aplicación de las disposiciones del reglamento.

El desarrollo y práctica de la medicina natural, terapias complementarias serán regulados por las guías de práctica clínica o protocolos que dicte el Ministerio de Salud.

Las disposiciones en cuanto a los productos naturales del presente reglamento se aplican a los productos procesados industrialmente de uso medicinal que tradicionalmente han sido utilizados en forma empírica con fines terapéuticos, que demuestren estar exentos de riesgos para la salud humana a través de la sustentación bibliográfica, análisis químicos y pruebas toxicológicas, que se fabriquen, envasen o empaquen, almacenen, distribuyen y expendan, en todo el territorio nacional.

Artículo 15. Clasificación de productos naturales.

La Dirección de Farmacia, una vez elaborado el Vademécum natural, clasificara los productos naturales obtenidos de plantas, animales o minerales, que tengan indicaciones terapéuticas específicas, y que son objeto de registro sanitario. Los productos naturales elaborados mediante el régimen de fórmulas magistrales o preparados oficiales, no requieren registro sanitario.

Artículo 19. Elaboración de guías de práctica clínica o protocolos.

El Ministerio de Salud y sus distintas instancias permanentemente y de acuerdo al artículo 23 se apoyará en los organismos, asociaciones e instituciones educativas que desarrollan y velan por la medicina natural, terapias complementarias y productos naturales para las consultas respectivas sobre la elaboración de los protocolos o guías de práctica clínica de cada especialidad.

CAPÍTULO IV

DE LOS MECANISMOS DE PRESERVACIÓN DE LA FLORA, FAUNA Y OTROS INSUMOS NATURALES. VADEMECUM NATURAL DE NICARAGUA.

Artículo 20. Mecanismos para preservar la flora y fauna nacional.

De conformidad con el artículo 24 de la Ley, el Ministerio de Salud en coordinación con los Ministerios del Ambiente y Recursos Naturales y Agropecuario y Forestal, establecerán los mecanismos para una explotación racional de los recursos naturales utilizados en la práctica de la medicina natural, terapias complementarias y productos naturales, fundamentado en el desarrollo sostenible, con equidad y justicia social y tomando en cuenta la diversidad cultural del país y respetando los derechos reconocidos a las regiones autónomas de la Costa Atlántica y/o Caribe y Gobiernos Municipales.

En este marco legal referencial se mencionaron los capítulos y artículos relacionados a nuestra investigación monográfica que son aplicable a nuestro prototipo de una crema con posibles propiedades antibacterianas para tratar las infecciones cutáneas causadas por la bacteria *S. aureus*.

2.3 Marco teórico

2.3.1 *S. aureus*.

S. aureus es un patógeno importante en el ser humano. Durante su vida casi todos los seres humanos presentarán algún tipo de infección por *S. aureus*, la cual puede ser desde una intoxicación alimentaria o infecciones cutáneas leves hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida.

2.3.2 Formas de contagio de *S. aureus*.

Muchas bacterias se transmiten de persona a persona a través de las manos. El individuo con *S. aureus* en las narinas se frota la nariz, recoge los estafilococos en las manos y disemina las bacterias hacia otras partes del cuerpo o a otra persona, donde genera una infección. (Jawetz, Melnick, & Adelberg, 2016)

2.3.3 Infecciones cutáneas por *S. aureus*.

Una infección estafilocócica circunscrita aparece como un “grano”, infección del folículo piloso o absceso. Suele haber una reacción inflamatoria intensa, circunscrita y dolorosa que supura del centro y que cicatriza con rapidez cuando se drena el pus. La pared de fibrina y las células alrededor del centro del absceso tienden a impedir la diseminación de los microorganismos y no debe destruirse con manipulaciones o traumatismo. (Jawetz, Melnick, & Adelberg, 2016)

La infección por *S. aureus* también se debe a la contaminación directa de una herida, por ejemplo, infección de una herida posoperatoria por estafilococos o infección después de un traumatismo.

Las infecciones de la piel provocadas por estafilococos incluyen lo siguiente (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2022):

- ✚ **Forúnculos:** son el tipo de infección por estafilococo más común. Se trata de una acumulación de pus que se forma en un folículo piloso o una glándula sebácea. La piel que se encuentra por encima de la zona infectada suele enrojecerse e hincharse. Si un forúnculo se revienta, probablemente el pus se drenará. Los forúnculos aparecen, con mayor frecuencia, debajo de los brazos o alrededor de la ingle o de los glúteos.
- ✚ **Impétigo:** Esta erupción cutánea contagiosa, a menudo dolorosa, puede ser causada por estafilococos. El impétigo suele presentar ampollas grandes que pueden secretar líquido y formar una costra de color miel.
- ✚ **Celulitis:** es una infección de las capas más profundas de la piel. Produce enrojecimiento e hinchazón en la superficie de la piel. También se pueden formar llagas o áreas de supuración de secreciones.
- ✚ **Dermatitis exfoliativa estafilocócica:** Las toxinas liberadas por los estafilococos pueden provocar dermatitis exfoliativa estafilocócica. Esta afección, que afecta principalmente a bebés y niños, se caracteriza por fiebre, sarpullido y a veces ampollas. Cuando la ampolla se revienta, la capa superior de piel se desprende. Queda una superficie roja y en carne viva que parece una quemadura.

2.3.4 Aspectos agronómicos del jícara (*Crescentia cujete L.*)

Tabla 1. Taxonomía de *Crescentia cujete L.*

Nombre científico	<i>Crescentia cujete L.</i>
Clase	<i>Equisetiopsida C. Agardh</i>
Subclase	<i>Magnoliidae Nývák ex. Takht</i>

Superorden	<i>Asteranae Takht</i>
Orden	<i>Lamiales Bromhead</i>
Familia	<i>Bignoniaceae Juss</i>
Género	<i>Crescentia L.</i>
Nombre científico	<i>Crescentia cujete L</i>
Nombres comunes	Jícaro, totumo, mate, morro etc.

Fuente: (Salazar & Luiggi, 2017)

Esta planta se caracteriza principalmente por poseer una altura máxima de 10m y el tronco hasta 2 cm de diámetro con unas ramas extendidas. Hojas de espatuladas a oblancioladas de 6 – 15cm de largo, flores grandes.



Ilustración 1. Árbol de Crescentia cujete L. (Royal Botanic Gardens Kew, 2022)

2.3.5 Composición química.

Según Cáceres (1996) la pulpa cruda del fruto de (*Crescentia cujete L.*) contiene ácidos orgánicos (cianhídrico, clorogénico, cítrico, crecientico, tánico, tratanico) alcaloides cuaternarios, polifenoles y cromóforos lipófilos. (Olivares, 2018)

2.3.6 Composición química del extracto esencial de corteza de *Crescentia cujete L.*

Tabla 2. Composición cualitativa de la corteza de Jícaro.

Metabolito Secundarios presentes o ausentes en el extracto etanólico	
Alcaloides	+ + +
Glucósidos cardiotónicos	+ +
Cumarinas volátiles	-
Taninos	+
Saponinas	-
Iridoides	+ +
Triterpenos y esteroides	+
Derivados antracénicos libres	-
Azucares reductores	+ +
Antocianinas	+ + +
Leucoantocianinas	+ + +
Glicósidos cianogénicos	+ + +
(+++) presencia cuantiosa; (++) presencia notable; (+) presencia leve y (-) ausencia	

Fuente: (Guevara Valencia, Hernández Castillo, Camacho Morales, Cruz Cruz, & Bulas Mendoza, 2020)



Ilustración 2. Fruto de *Crescentia cujete* L.
(GUPTA, 2012)

2.3.7 Partes empleadas para el tratamiento de enfermedades.

El fruto del jícaro conocido comúnmente como “Güira” se utiliza para la elaboración de jarabe para el dolor de pecho y catarrros rebeldes. En países de Latinoamérica se usa la corteza del árbol de jícaro y una mezcla de aceite de carbón para curar heridas leves causadas por fricción y se

aprovechan las hojas para hacer un cocimiento para lavado vaginal después del ciclo menstrual de las mujeres.

La pulpa del fruto de jícaro es una de las partes que el ser humano toma provecho por sus cualidades descubiertas de manera empírica; esta parte del árbol es utilizado como medicina doméstica, ya que se dice que posee propiedades como laxantes, emolientes, expectorantes y astringentes. Es un ingrediente muy nutritivo por lo que es muy común encontrar refrescos de Jícaro en la mesa de los nicaragüenses.

2.3.8 Extracto etanólico de *Crescentia cujete* L.

Para la elaboración del prototipo de crema con posible actividad microbiana frente a *S. aureus*, se utilizó un extracto etanólico obtenido de la corteza de *Crescentia cujete* L. este fue preparado con alcohol al 96% para obtener el mejor rendimiento posible de los metabolitos activos presentes en la corteza del jícaro.

2.3.9 Método de extracción con solventes volátiles.

Es un método moderno de extracción de aceites esenciales. La materia prima seca y molida se pone en contacto con solventes, como el alcohol u otro solvente volátil. (IQR, 2020)

Luego de macerar la muestra con el solvente se deja cubierta por este durante un periodo de tiempo de una semana a más en función de cuanto rendimiento se desee obtener, luego de tener el extracto de materia y solvente se separan generalmente haciendo el uso de filtros. A este extracto se le aplica una destilación al vacío en este caso haciendo uso de un rotaevaporador para obtener el producto absoluto que será rico en metabolitos activos y por tanto que contendrá los metabolitos secundarios que deseamos.

2.3.10 Cremas.

Las cremas se encuentran englobadas dentro del grupo de las preparaciones semisólidas, destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o de dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen. (Vila Jato, 2001)

En la USP 40, se especifica que la cremas generalmente, contienen más de 20% de agua y sustancias inflamables y por lo general menos de 50% de hidrocarburos, ceras o polioles como vehículos para el fármaco y de forma general las clasifica en lavables y no lavables.

De forma general todos los preparados semisólidos se encuentran englobados en una definición genérica de “semisólidos” pero a menudo por sus propiedades físicas, químicas y por su consistencia más o menos blanda se clasifican en: pomadas, cremas, geles y pastas las cuales pueden ser:

- ✚ Hidrófobas: La fase continua o externa es la fase lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O.
- ✚ Hidrófila: La fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo O/W, tales como jabones sódicos o de trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados y polisorbatos, a veces combinados en proporciones convenientes con emulgentes tipo W/O.

2.3.11 Ventajas y desventajas de las cremas.

Según (Coronel, 2017) las ventajas y desventajas de las cremas se pueden agrupar de la siguiente manera.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de las cremas.

Ventas	Desventajas
Son bien toleradas	Incompatibilidad con numerosos principios activos
Fácilmente lavables	Tendencia a la desecación
Fácil aplicación	Si se aplica una fuerza externa se deforma con facilidad
Poseen buena adherencia lo que hacen que permanezca en la superficie	Se desperdicia producto al aplicar de más
Ideales para lesiones (secas hiperqueratósicas)	Si existe una lesión abierta aumenta el riesgo de toxicidad

2.3.12 Características de las cremas.

- ✚ Deben ser bien tolerados y no manifestar acciones que los inhabiliten (irritantes, sensibilizantes).
- ✚ Tienen que ser inertes frente al principio activo que incorporan (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento.
- ✚ Han de ser lo suficientemente estables frente a los factores ambientales como para garantizar su conservación.
- ✚ Deben presentar una consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel o las cavidades mucosas se realice con facilidad y, además, puedan dispensarse en tubos.
- ✚ En determinados casos (pomadas oftálmicas) se requiere que sean estériles.
- ✚ Deben ceder adecuadamente el principio activo que incorporan.
- ✚ En la medida de lo posible, tienen que presentar caracteres organolépticos no desagradables. (Vila Jato, 2001)

2.3.13 Componentes de la crema.

- ✚ **Agente espesante:** Es un agente o una mezcla de agentes que incrementa la viscosidad o firmeza de una preparación, en especial para las cremas. (United States Pharmacopeial Convention, 2017)
- ✚ **Agente emulsificante:** Son excipientes usados en preparaciones tópicas para impartir lubricación, facilidad para untar, textura y suavización de la piel, así como para contrarrestar el potencial efecto desecante/irritante de los surfactantes en la piel y por tanto mejoran la extensibilidad. (United States Pharmacopeial Convention, 2017)
- ✚ **Humectante:** Los agentes humectantes incrementan las propiedades de dispersión y penetración de un líquido mediante la reducción de su tensión superficial. (United States Pharmacopeial Convention, 2017)
- ✚ **Conservante:** Son aquellos que se encargan de mantener el recuento microbiano dentro de los estándares establecidos y por tanto aumentando la vida útil de un medicamento. En el caso de las cremas suelen utilizarse dos agentes conservantes: uno lipófilo y otro hidrófilo. (Vila Jato, 2001)

2.3.14 Método de elaboración de la crema.

Método de fusión.

La preparación de las cremas se realiza generalmente a temperatura superior a la temperatura ambiente. La fase grasa se calienta a la temperatura de fusión de sus componentes, generalmente alrededor de 70-72 °C. La fase acuosa se calienta a la misma temperatura. De este modo, la operación de mezcla íntima de las fases se consigue con más facilidad.

Tabla 4. Procedimiento para el mezclado de las fases en la elaboración de la crema.

MÉTODO	PROCESO	OBSERVACIONES
Directa	Adición directa de la fase interna sobre la externa	Útil para emulsiones con una proporción baja de fase interna (O/W)

2.3.15 Excipientes para utilizar en el prototipo.

Tabla 5. Excipientes para utilizar en el prototipo.

Componente	Función	Concentración en uso tópico
Aceite esencial <i>Crescentia cujete L.</i>	Principio activo	1
Aceite mineral	Agente espesante	1-32%
Carboximetilcelulosa sódica		0.5-0.1%
Ácido esteárico	Agente emoliente	1% - 10%
Alcohol cetílico		2% - 5%
Ácido benzoico	Conservantes	0,1-0,50%
Metabisulfito de sodio		
Tween	Emulgente	1-15%
Glicerina	Humectante	1-10%

Propilenglicol		2% - 5%
Agua destilada	Fase acuosa	Cantidad suficiente

Fuente de información sobre excipientes: (Instituto Europeo de Dermocosmética, 2022)

2.3.16 Controles según la RTCA 11.03.56:09.

✚ Características organolépticas.

Se debe proveer una descripción cualitativa del medicamento. Los criterios de aceptación deben incluir el aspecto final aceptable de la forma farmacéutica terminada y del envase. El examen visual debe identificar los cambios de color, textura, olor entre otros. (United States Pharmacopeial Convention, 2017)

✚ Extensibilidad.

La extensibilidad se define como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se le somete a la acción de pesos crecientes en intervalos fijos de tiempo, es una manera de verificar que la elaboración de una determinada preparación ha sido correctamente reproducida y su capacidad de ser extendida en condiciones fijadas a temperatura ambiente. (Fernandez Montes, 2003)

✚ pH.

El pH de los medicamentos de aplicación tópica deberá analizarse. Algunos medicamentos de aplicación tópica contienen cantidades muy limitadas de agua o fase acuosa, por lo que no siempre se requiere la medición de su pH. Esta prueba por lo general depende de la formulación, por lo tanto, no se incluye en la monografía oficial del medicamento, pero forma parte de la especificación del fabricante para el medicamento.

✚ Llenado mínimo.

La prueba de llenado mínimo asegura que la cantidad de material llenado en el producto cumple con la cantidad declarada. Consiste en minimizar el impacto del aire atrapado en los productos donde el contenido declarado se expresa en volumen, la determinación del llenado se lleva a cabo usando el peso a partir del cual se calcula el volumen.

3 Capítulo III: Hipótesis

3.1 Hipótesis.

El prototipo en crema de uso tópico a partir del extracto etanólico de *Crescentia cujete L.* cumple con las normas y controles establecidos por la RTCA 11.03.56:09 enfocado en productos medicinales naturales para su uso en humanos y el control de extensibilidad según la USP.

4 Capítulo IV: Diseño Metodológico.

4.1 Descripción del ámbito de estudio.

El desarrollo de este prototipo se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica del departamento de Química ubicado en el pabellón 11 del Recinto Universitario Rubén Darío RURD – Facultad de Ciencias e Ingenierías de la Universidad Nacional Autónoma de Managua UNAN-Managua.

4.2 Tipo de estudio (Farmacognosia y Tecnología Farmacéutica).

De acuerdo con el nivel de profundidad de conocimiento que tratamos de obtener con este estudio es de tipo experimental, porque estudiamos comportamientos controlando intervenciones y analizando resultados en diferentes condiciones con el fin de establecer efectos predecibles que ofrecen elementos para el establecimiento de normas y controles. (Piura, 2008)

De acuerdo con el tiempo en que se producen los hechos el estudio es de tipo prospectivo debido a que la información se va registrando a medida que va ocurriendo los hechos programados para observar.

La línea de investigación que sigue es tecnología farmacéutica y farmacognosia aplicando conocimientos y habilidades para la elaboración del prototipo, así como en la obtención del extracto etanólico de la corteza de *Crescentia cujete L.*

4.3 Población y muestra.

La especie seleccionada para la obtención del extracto etanólico fue la corteza de *Crescentia cujete L.* se eligió un ejemplar adulto en una casa del barrio Batahola Sur, se desprendió una rama a partir de la cual se obtuvo una corteza libre de daño biológico.

4.3.1 Población.

Un árbol adulto de *Crescentia cujete L.* ubicado en un hogar de Batahola Sur.

4.3.2 Muestra.

La muestra corresponde a 93.890 g de corteza seca de *Crescentia cujete L.* para la obtención del extracto etanólico y elaboración de la crema con posible actividad antimicrobiana el cual fue obtenido en el patio de un hogar de Batahola Sur en Managua.

4.3.3 Criterios.

4.3.3.1 Criterio de inclusión.

- ✚ Corteza seca de *Crescentia cujete* L.
- ✚ Corteza sin ningún tipo de daño estructural o contaminación.

4.3.3.2 Criterios de exclusión.

- ✚ Parte del tallo del árbol que no sea específicamente corteza.
- ✚ Corteza dañada o que presente algún crecimiento micótico u otro tipo de contaminación.

4.3.4. Variables.

4.3.4.1. Variable independiente.

- ✚ Método de extracción con etanol.
- ✚ Prototipo de crema con posible actividad antimicrobiana.

4.3.4.2. Variable dependiente.

- ✚ Rendimiento del extracto etanólico.
- ✚ Controles de calidad según la RTCA 11.03.56:09 y USP 40.

4.3.4 Operacionalización de las variables.

Tabla 6. Operacionalización de las variables

Tipos de variables	Concepto	Indicador	Escala de medición
Independientes			
Método de extracción con etanol.	Es un método moderno de extracción de aceites esenciales. La materia prima seca, molida y macerada se pone en contacto con el etanol para obtener un extracto etanólico al ser reducido con el rotaevaporador.	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Solvente ✚ Tiempo ✚ Temperatura ✚ Cantidad de extracto obtenido 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Etanol. ✚ 3 semanas. ✚ 80 °C ✚ mL
Prototipo de crema con posible actividad antimicrobiana.	Es el piloto que se realiza para la evaluación de las propiedades fisicoquímicas de la combinación de los principios activos y excipientes para el posterior desarrollo de un prototipo.	Controles fisicoquímicos	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Controles físicos: características organolépticas, extensibilidad, llenado mínimo ✚ Controles químicos: pH
Dependientes			
Rendimiento del extracto obtenido.	El porcentaje del extracto obtenido respecto a la fracción de materia utilizada en función del volumen obtenido luego del proceso de extracción.	% m/m	Porcentual g/g
Controles de calidad.	Son las pruebas realizadas a el prototipo para garantizar que las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica cumplen con los parámetros establecidos por los entes reguladores para dicha forma farmacéutica.	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Controles de calidad según la RTCA 11.03.56:09 ✚ USP 40. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Parametros establecidos por la RTCA: características organolépticas, pH, llenado mínimo. ✚ Parámetro medido según USP 40: Extensibilidad

Fuente: Propia.

4.4 Material y método.

4.4.1 Materiales para recolectar información.

- ✚ Libros, revistas y artículos científicos.
- ✚ Páginas web.
- ✚ Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.56:09) de plantas medicinales.
- ✚ United States Pharmacopeia, USP 40 vol 1,2.

4.4.2 Materiales para procesar la información.

- ✚ Microsoft Office 365.

Tabla 7. Materiales para la obtención de extracto de corteza de Jícara.

Materiales para realizar la obtención del extracto esencial de <i>Crescentia cujete</i> L.		
Cristalería	Equipos e instrumentos	Medios y Reactivos
Beaker de 1000 mL	Horno de convección	Cintas pH
Mortero y pilón	Balanza analítica	Alcohol 96%
Beaker de 500 mL	Rotaevaporador	Agua destilada
	Papel filtro	

Tabla 8. Materiales y equipo para la elaboración del prototipo con posible actividad antimicrobiana.

Materiales para realizar la formulación de crema antimicótica		
Cristalería	Equipos e instrumentos	Medios y Reactivos
Probeta 100 mL	Termómetro	Agua destilada
Beakers 100, 250 mL	Balanza analítica	Aceite mineral
Agitador de vidrio	Agitador mecánico	Carboximetilcelulosa sódica
Espátula	Hotplate con agitador	Ácido esteárico
Piseta 500 mL	Medidor de pH	Alcohol cetílico
Gotero	Papel aluminio	Acido benzoico
Vidrio reloj		Metabisulfito de sodio
		Tween
		Glicerina
		Propilenglicol

4.5 Método.

Se obtuvo el extracto etanólico de corteza mediante el método de extracción con solventes, dejando en un frasco ámbar la muestra previamente secada y reducida a partes más pequeñas mediante el proceso de molienda. En el apartado del prototipo de la crema se utilizó el método de fusión en el cual se prepararon ambas fases de la crema y luego se incorporó una a la otra para proceder a homogenizar la mezcla y luego se realizaron los controles correspondientes.

4.5.1 Obtención del extracto etanólico de corteza de *Crescentia cujete L.*

Preparación y acondicionamiento de la muestra.

- **Recolección.**

Se recolectaron las muestras de un árbol de Jícara ubicado en un hogar del barrio Batahola Sur al desprender una rama para no causar daño biológico.

- **Selección.**

Se descartaron las partes de la muestra que tuvieran alguna especie de daño estructural, demasiada humedad o algún tipo de contaminación.

- **Secado de la muestra.**

Se secó durante un periodo de diez días a la temperatura ambiente, protegida de la luz, posteriormente se transportó protegida de la luz y se utilizó el horno de convección (marca) que se encuentra en el laboratorio 101, se preparó el horno a una temperatura de 38 ° C y se colocó la muestra sobre papel aluminio en este durante un periodo de 5 horas al día, durante dos días para obtener una muestra mucho más seca.

- **Reducción del tamaño.**

Se cortó y se maceró para hasta obtener un tamaño de partícula menor.

✚ Procedimiento para la preparación del extracto etanólico.

- Se procedió a limpiar y preparar el área de trabajo en el LAFQUA utilizando alcohol al 70% para desinfectar el área.
- Se lavaron los materiales y cristalería a ocupar incluyendo el frasco donde se almacenaría la muestra.
- Se utilizó un densímetro para determinar los grados de alcohol del alcohol etílico a utilizar, el cual confirmo los 96 ° de alcohol etílico que declaraba el producto.
- Se pesaron 93.890 g de corteza seca y acondicionada de *Crescentia cujete L.*
- Se endulzó el frasco ámbar donde se almacenaría la muestra con alcohol.
- Se introdujo la cantidad pesada de la muestra en el frasco y se agregaron 550 mL de alcohol, se tapó y se rotulo.
- Se almacenó en el LAFQUA durante un periodo de tres semanas.

✚ Procedimiento para la obtención del extracto etanólico.

- Se vertió el contenido del frasco donde se almaceno el extracto en un Beaker de 1000 mL a través de una gasa estéril para separar las partículas más grandes del extracto.
- Luego se procedió a trasvasar el extracto a otro Beaker de 1000 mL mientras con la ayuda de papel filtro se removían todo tipo de partículas sólidas.
- El extracto se depositó en un balón de 1000 mL que forma parte del Rota evaporador.
- Se procedió a realizar el montaje del Rota evaporador, se programó la temperatura a 80 ° C y 100 rpm.
- Se llevó a cabo el proceso de separación durante 1:15 minutos hasta haber separado el solvente y dejar solo el extracto de Jícara en el balón.
- El volumen obtenido de extracto fue de 10.3 mL.
- Se utilizó una tira de pH MColorpHast y arrojó un resultado de 5.2.

✚ Cálculo de la densidad del extracto etanólico de corteza de *Crescentia cujete L.*

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

$$\rho = \frac{\text{masa del extracto}}{\text{volumen del extracto}}$$

$$\rho = \frac{9.2 \text{ g}}{10.3 \text{ mL}}$$

$$\rho = 0.8932 \text{ g/mL}$$

✚ Se llevó a cabo el cálculo de rendimiento del extracto etanólico de corteza de *Crescentia cujete L.* mediante la siguiente formula.

$$R = \frac{\text{g de aceite obtenido}}{\text{g de materia prima}} \times 100$$

Tomando en cuenta la densidad relativa de *Crescentia cujete L.* la cual es 0.8932 g/mL.

4.5.2 Determinación del Balance Hidrófilo - Lipófilo de la crema antimicrobiana.

La crema antimicrobiana a partir del extracto etanólico de *C. cujete L.* se elaboró por el método de fusión, sin embargo, para elegir de manera correcta el emulgente correcto se realizaron previamente los cálculos para determinar cuánto se utilizará de cada excipiente, esto con el fin de establecer qué tipo de emulsión se preparará ya que se debe para conocer la interacción de los componentes grasos, emulgente y el agua, conocido como HLB (Balance Hidrófilo – Lipófilo).

El HLB determina qué tipo de emulsión se prepara si, Aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O) esto lo determina la estructura de la molécula emulgente y a esto responden muchas de las características de la emulsión. Se determina mediante:

$$HLB = \sum \frac{(HLB_1 * \%) + (HLB_2 * \%)}{100}$$

Siendo:

HLB₁=Balance Hidrófilo- Lipófilo del excipiente graso 1.

HLB₂=Balance Hidrófilo- Lipófilo del excipiente graso 2.

%=Cantidad de excipiente graso solido adicionada.

Tabla 9. Escala de HLB de Griffin.

Escala de HLB de Griffin	
Limites	Usos
0-3	Agente espumante
4-6	Agente emulsificante W/O
7-9	Agentes humectantes
8-18	Agentes emulsificantes O/W
13-15	Detergentes
10-18	Agentes solubilizantes


4.5.3 Procedimiento para la elaboración de la crema antimicrobiana.

En el prototipo de la crema se realizaron diversos controles según la RTCA y la USP para determinar si se cumplían y de esta forma determinar el prototipo correcto. El prototipo de la crema se realizó por el método de fusión preparando la fase oleosa y acuosa por separado y luego procediendo a mezclar ambas fases con agitación constante mientras se agrega la fase oleosa sobre la acuosa.

Tabla 10. Fórmula cuantitativa de los prototipos

Excipientes	Prototipo 2 (50g)	Prototipo 2 (100g)	Prototipo 3 (100g)
Extracto esencial de <i>Crescentia cujete L.</i>	1 mL	1 mL	1 mL
Ácido Cetílico	3	5	5
Ácido esteárico	7	14	9
Aceite mineral	-	-	10
Glicerina	-	-	5
Ácido Benzoico	0.1	-	-
Metabisulfito de Sodio	-	0.2	0.2
Carboximetilcelulosa sódica	0.5	1	-
Propilenglicol	2	4	4
Tween	2	4	10
Agua destilada	34.4	68.8	53.8

Luego de realizar los controles establecidos se determinó que el prototipo 3 es la más idónea para la formulación de la crema antimicrobiana.

 Preparación de la fase oleosa.

- Pesar los excipientes a utilizar.
- Posterior al pesado de los componentes grasos de la crema (el ácido esteárico, el alcohol cetílico y el aceite mineral) a una temperatura de 50-60 ° C en un Beaker de 250 mL, se procede a fundir el ácido esteárico y el alcohol cetílico.
- Una vez fundidos estos se agregó el aceite mineral el cual es el agente espesante.

- Se procedió a tomar una alícuota de un 1 mL con la pipeta del P.A que en este caso es el extracto esencial de *Crescentia cujete L.* y se agito hasta disolver de manera homogénea y mantenemos la temperatura mientras preparamos la fase acuosa.

✚ Preparación de la fase acuosa.

- En un Beaker de 250 mL se colocó la cantidad de agua establecida y se disolvió el agente conservante el cual es el metabisulfito de sodio a una temperatura de 60 ° C.
- Se procedió a disminuir la temperatura del Hotplate a 50 ° C y se agregó el tensioactivo el cual es el Tween 80 y se disolvió.
- Manteniendo la temperatura agregamos los agentes humectante glicerina y propilenglicol.

✚ Mezcla de ambas fases.

- Teniendo la fase acuosa preparada, comenzamos a agitarla con el agitador mecánico.
- Mientras agitamos agregamos la fase oleosa a la acuosa lentamente, pero de forma constante hasta verter toda la fase oleosa y luego mantenemos la agitación constante durante 15 minutos hasta homogenizar por completo la mezcla.
- Dejan enfriar y una vez se encuentre a temperatura ambiente proceder con los controles establecidos según el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.56:09.

4.5.4 Controles según el RTCA 11.03.56:09.

El reglamento técnico establece las pruebas físicas y químicas a realizar para garantizar la calidad del producto terminado estos controles son:

✚ Características organolépticas.

Determinación de olor: En esta prueba se utiliza el olfato para determinar el olor que presenta la crema.

Determinación de color: De forma visual se observa el color de la crema y se contrasta con una escala colorimétrica.

Aspecto: De manera visual se observa detenidamente el aspecto de la crema para poder establecer si presenta grumos, impurezas o partículas no homogenizadas.

Consistencia: Utilizando el tacto, se toma un poco de crema y con los dedos y también aplicándola sobre la piel se determina si existe la presencia de grumos, si hay humectación, sedimentación o precipitación de alguno de los excipientes, así como se ve la extensibilidad aparente de la crema y su evanescencia.

Pruebas de pH.

Esta prueba se realizó en un medidor de pH Crinson, donde según la RTCA se establece una razón de 1g por cada 10 mL de agua destilada como disolvente para proceder con la lectura. Se realizó la calibración del equipo con sus respectivas soluciones tampón cuyos valores a 25 °C son pH 4.01, pH 7.00, y pH 9.21.

Se procedió a diluir 5 g de muestra en 50 mL de agua destilada agitando hasta alcanzar una solución homogénea.

Se introdujo en la solución el magneto que provee una agitación moderada en la prueba esto para evitar precipitación o reagrupación de las moléculas y que interfiera con la prueba.

El electrodo se introdujo en la disolución y se realizaron 10 mediciones a cada prototipo para asegurar la repetibilidad del ensayo. Entre cada lectura se procede a limpiar el electrodo con agua destilada y a secarlo de forma correcta para evitar interferencia en las mediciones.

Extensibilidad.

Esta prueba permite determinar la capacidad de la crema para distribuirse de manera uniforme sobre la piel luego de haberse aplicado.

Este ensayo se realizó dibujando un plano cartesiano T en papel milimetrado en el cual con ayuda de un compás de precisión se dibujaron las circunferencias de referencia para la forma de distribución del producto tomando las abscisas y las ordenadas como las medidas de los diámetros.

Se colocó el papel bajo una placa de vidrio y luego en una balanza analítica se pesó un Beaker el cual tenía un peso de 30 g, luego se pesó un gramo de muestra sobre él y así se procedió a colocar la muestra en la placa para ver el después se colocaron pesas patrón de 20 g y otra más para completar un peso total de 70 g en la medida de los tres valores aplicados, todo esto a tiempo constante de 1 minuto entre cada peso aplicado, se observó la expansión elíptica de la muestras al colocar la muestra alineada con las intersecciones del plano y se tomó nota de los diámetros para determinar la extensibilidad mediante la fórmula:

Área formada.

$$A = \frac{\pi(d_1 * d_2)}{4}$$

Sabiendo que:

A: área de la elipse formada en cm^2

$d_1 * d_2$: diámetros perpendiculares a la elipse formada.

 Llenado mínimo.

Este ensayo se realiza pesando los tubos vacíos de aluminio donde se almacenará la crema posterior a eso se llena el tubo de la manera más uniformemente posible y luego se dobla la parte abierta luego se pesa otra vez y se contrastan con las del tubo lleno con la crema para obtener así la cantidad real de peso, esta tiene que ser por lo menos el 90% de la cantidad que declara.

5 Capítulo V: Análisis de resultados

5.1 Análisis de resultados.

5.1.1 Obtención del extracto etanólico de *Crescentia cujete* L.

Tabla 11. Resultados de la obtención del extracto etanólico de corteza de jícara.

Extracto de la corteza de <i>Crescentia cujete</i> L.	
Olor	Fuerte olor terroso
Color	Marrón oscuro
Aspecto	Líquido
Cantidad obtenida de aceite	10.3 mL
%Rendimiento	9.79%
pH	5.2
Densidad relativa	0.8932 g/mL
Masa de Extracto	9.2 g
Fuente: Autores	

Cálculo del rendimiento:

$$\%Rendimiento = \frac{9.2 \text{ g}}{93.890 \text{ g}} \times 100\%$$

$$\%Rendimiento = 9.79\%$$

El extracto etanólico de corteza de jícara presentó un olor fuerte a tierra, de color marrón oscuro, un líquido poco viscoso, se lograron obtener 10.3 mL con un rendimiento final de 9.79% y presentaba un pH de 5.2 se almacenó en un frasco ámbar para protegerlo la exposición UV.

5.1.2 Ensayo de compatibilidad del extracto etanólico con las bases.

✚ Ensayo de compatibilidad con la fase acuosa.

- Se llevó a cabo la preparación de una fase acuosa del prototipo 1 de la crema.
- Se mantuvo la temperatura y se agregó 1 mL de extracto etanólico con una pipeta volumétrica lentamente hasta verter todo el contenido de la pipeta.
- Se agito constantemente hasta lograr ver la disolución del extracto etanólico en la fase acuosa, pero no se observó dicha disolución, se observó la formación de micelas de gran tamaño que contenían el extracto.
- Se repitió esto con la fase oleosa del prototipo 2 y 3 observando el mismo resultado.

✚ Ensayo de compatibilidad con la fase oleosa.

- Se llevó a cabo la preparación de una fase oleosa del prototipo 1 de la crema.
- Mantuvimos la temperatura y se agregó 1 mL de extracto etanólico con una pipeta volumétrica lentamente hasta verter todo el contenido de la pipeta.
- Se agitó constantemente hasta lograr ver la disolución del extracto en la fase y este se consiguió, sin embargo, había formación de micro micelas.
- Se llevó a cabo la elaboración de una fase oleosa según el prototipo 2.
- Se agregó el extracto etanólico y se mantuvo la agitación y temperatura, luego de que se incorporó y se agito se disolvió en un tiempo de 20 segundos generando así una sola fase.
- Preparamos una fase oleosa en base al prototipo 3 y se llevó a cabo la disolución en las mismas condiciones obteniendo una fase homogénea demostrando que el extracto es soluble por completo en la fase oleosa del prototipo de crema.

5.1.3 Prototipo de crema antimicrobiana.

Balance hidrófilo-lipofílico.

El prototipo de la crema se realizó por el método de fusión, teniendo esto en cuenta se debió calcular el HLB de los componentes grasos de cada prototipo para así elegir un agente tensioactivo que asegurara la calidad de la emulsión y que no habría una separación de fases.

1. HLB prototipo 1.

Tabla 12. Resultados HLB prototipo 1.

Componentes grasos	Porcentaje del prototipo	Porcentaje de los componentes grasos solidos	HLB
Alcohol cetílico	3%	30%	15
Ácido esteárico	7%	70%	15
Total	10%	100%	30

Se utilizó la ecuación siguiente para determinar el HLB.

$$HLB = \sum \frac{(15 * 30\%) + (15 * 70\%)}{100} = 15$$

El HLB que presenta el primer prototipo corresponde a una emulsión tipo O/W, debido a que su valor es 15 por tanto se eligió Tween 80 como tensioactivo debido a que es el más adecuado para emulsiones con este valor.

2. HLB prototipo 2.

Tabla 13. Resultados HLB de prototipo 2.

Componentes grasos	Porcentaje del prototipo	Porcentaje de los componentes grasos solidos	HLB
Alcohol cetílico	5%	26.32%	15
Ácido esteárico	14%	73.68%	15
Total	19%	100%	30

Se utilizó la ecuación siguiente para determinar el HLB.

$$HLB = \sum \frac{(15 * 26.32\%) + (15 * 73.68\%)}{100} = 15$$

El HLB que presenta el segundo prototipo corresponde a una emulsión tipo O/W, debido a que su valor es 15 en este caso se siguió utilizando el mismo tensioactivo debido a que el HLB de esta formulación sigue estando dentro del rango en el que el Tween 80 es el más adecuado.

3. HLB prototipo 3.

Tabla 14. Resultados HLB de prototipo.


Componentes grasos	Porcentaje del prototipo	Porcentaje de los componentes grasos solidos	HLB
Alcohol cetílico	5 %	20.83 %	15
Ácido esteárico	9 %	37.50 %	15
Aceite mineral	10 %	41.67 %	12
Total	24 %	100%	30

Ecuación para determinar el HLB.

$$HLB = \sum \frac{(15 * 20.83\%) + (15 * 37.50\%) + (12 * 41.67\%)}{100} = 13.74$$

El HLB que presenta este tercer prototipo aún corresponde a una emulsión tipo O/W, debido a que su valor es 13.74 el cual estando dentro del rango 8 – 18 que es el que corresponde a estas emulsiones y en el que el Tween 80 es la mejor elección para su prototipo.

En los prototipos 1 y 2 se utilizó carboximetilcelulosa sódica como agente espesante sin embargo esta provocó grumos y demasiada viscosidad en la crema por lo que se utilizó en este tercer prototipo aceite mineral como espesante y en sinergia con la glicerina para obtener una mejor extensibilidad, humectación y evanescencia.

 Características organolépticas.

1. Prototipo 1.

Tabla 15. Características organolépticas prototipo 1.

Parametros	Resultados
Olor	Olor característico del extracto
Color	Leve color beige
Aspecto	Se observan presencia de partículas
Consistencia	Muy viscosa.

Se tomó una pequeña cantidad de la crema y se olfateó advirtiendo el olor terroso característico del extracto, también se observó el color de la crema en presencia de luz natural y se constató que es de color beige, se tomó observo detenidamente y logramos observar partículas. Al tacto la crema se siente muy viscosa dificultando su evanescencia al aplicarse sobre la piel.

2. Prototipo 2.

Tabla 16. Características organolépticas prototipo 2.

Parametros	Resultados
Olor	Muy leve olor característicos del extracto
Color	Leve color beige
Aspecto	Se observan presencia de partículas
Consistencia	De viscosidad media, con grumos

Se tomó una pequeña cantidad de la crema al olfatearlo nos dimos cuenta de que el olor terroso característico del extracto disminuyó, también se observó el color de la crema en presencia de luz natural y se constató que mantenía el color beige, se tomó observo detenidamente y logramos observar partículas y aglutinamiento, al tacto la crema se siente algo viscosa y con un poco de sedimentación, sin embargo, mejoró su evanescencia al aplicarla sobre la piel.

3. Prototipo 3.

Tabla 17. Características organolépticas prototipo 3.

Parametros	Resultados
Olor	Muy leve olor característicos del extracto
Color	Leve color beige un poco más pronunciado
Aspecto	Se observa homogeneidad en el prototipo sin grumos
Consistencia	Untuosa, con una muy buena evanescencia y agradable al tacto

Se tomó una pequeña cantidad de la crema al olfatearlo apenas se sentía el olor característico del extracto, también se observó el color de la crema en presencia de luz natural y se constató que mantenía el color beige ligeramente más pronunciado, no se observaban partículas ni grumos, la crema posee una buena extensibilidad aparente y es agradable al tacto dejando humectada la piel de manera correcta.

✚ pH.

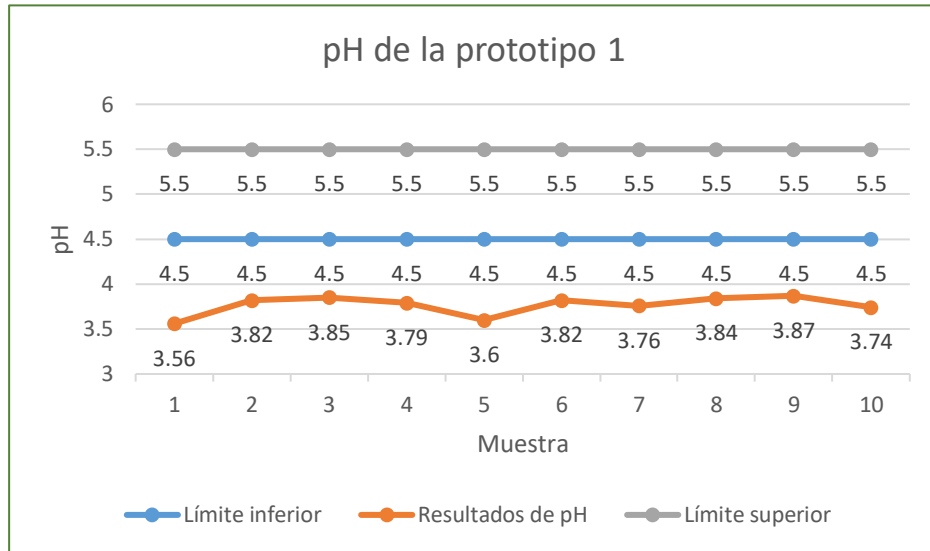
Se sometieron los 3 prototipos a pruebas de pH para conocer su acidez o basicidad y establecer si cumplían con los parámetros establecidos por la RTCA 11.03.56:09 y así conocer si es adecuada para el uso humano y si no causara irritación o alguna RAM debido a su pH, se realizaron 10 pruebas por muestra para así garantizar la reproducibilidad de los datos.

Tabla 18. Valores de pH para los 3 prototipos.

Muestra	pH		Marca: CRINSON; Temperatura 25.8 ° C, Hora: 4:25 pm		
	Rango de especificaciones		Prototipo 1	Prototipo 2	prototipo 3
	Límite superior de pH	Límite inferior de pH	pH	pH	pH
1	5.5	4.5	3.56	4.79	4.84
2			3.82	4.86	4.86
3			3.85	4.81	4.87
4			3.79	4.82	4.84
5			3.60	4.82	4.87
6			3.82	4.82	4.85
7			3.76	4.87	4.87
8			3.84	4.87	4.86
9			3.87	4.89	4.85
10			3.74	4.89	4.84
Promedio			3.77	4.84	4.86
Desviación estándar			0.11	0.04	0.01
Fuente propia			Formulación con el pH adecuado.		

1. pH prototipo 1.

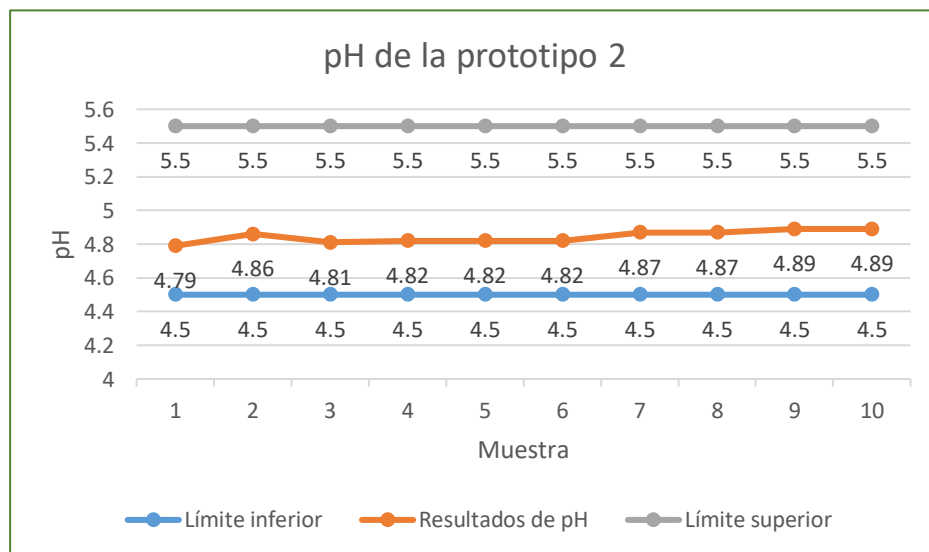
Gráfico 1. Valores de pH prototipo 1.



Luego de realizar las pruebas de pH en el prototipo 1 descubrimos que su pH promedio era de 3.77 con una desviación estándar de 0.11 lo cual indica que este prototipo es de carácter ácido y que está por fuera de los límites establecidos por la RTCA 11.03.56:09, esto se debió al emplear ácido benzoico como conservante.

2. pH prototipo 2.

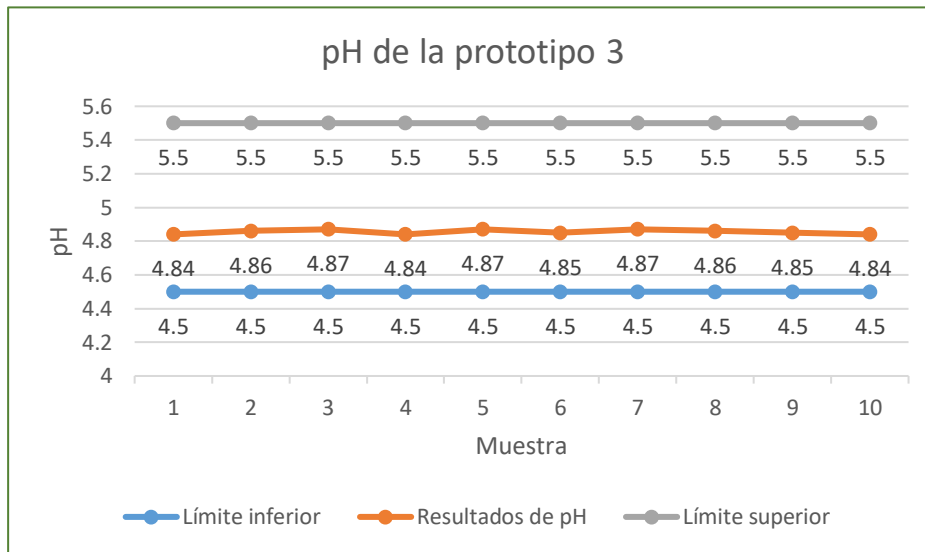
Gráfico 2. Valores de pH prototipo 2.



Luego de realizar las pruebas de pH al primer prototipo se decidió cambiar el agente conservante por metabisulfito de sodio que tiene un pH 7, obteniendo un promedio de pH en el segundo prototipo de 4.84 y una desviación estándar de 0.04 lo cual está dentro de los límites especificados por la RTCA para está prototipo.

3. pH prototipo 3.

Gráfico 3. Valores de pH prototipo 3.



El pH promedio del prototipo 3 es de 4.86 con una desviación estándar de 0.01 que asegura la veracidad de estas mediciones. Por tanto, este prototipo cumple con los estándares establecidos por la RTCA 11.03.56:09 los cuales dictan un límite de pH inferior de 4.5 y superior de 5.5, encontrándose esta entre estos dos valores de referencia.

Extensibilidad.

1. Extensibilidad prototipo 1.

Tabla 19. Resultados de extensibilidad prototipo 1.

Prototipo 1						
Tiempo	Peso del objeto	Gramos de muestra	Diámetro		Área de extensibilidad cm ²	Área de extensibilidad mm ²
			D ₁	D ₂		
1 minuto	30	1	2.8	3.2	7.04	703.72
1 minuto	50	1	3	3.5	8.25	824.67
1 minuto	70	1	3.3	3.6	9.33	933.05
Promedio	50	1	3.03	3.433	8.20	820.48

En el ensayo de extensibilidad para el prototipo 1 se observó al aplicar el primero peso de 30 g un diámetro de extensibilidad de 703.72 mm². En el segundo peso que fue al aplicar la primer pesa patrón de 20 g la extensibilidad resultante se desplazó hasta 824.67 mm² y en el tercer peso que fue de 70 g al sumar una pesa de 20 g más se obtuvo una extensibilidad de 933.05 mm². Por lo tanto, luego de cual al determinar su extensibilidad promedio obtuvimos un resultado de 820.48 mm² por lo tanto la extensibilidad del prototipo no es aceptable debido a que está por debajo del criterio de aceptación establecido de 1300 mm² – 3900 mm² estos valores coinciden con la alta viscosidad de la crema y la poca untuosidad y evanescencia que se logra observar lo cual fue provocado probablemente por el uso de carboximetilcelulosa como espesante en un piloto de bajo volumen.

2. Extensibilidad prototipo 2.

Tabla 20. Resultados de extensibilidad prototipo 2.

Prototipo 2						
Tiempo	Peso del objeto	Gramos de muestra	diámetro		Área de extensibilidad cm ²	Área de extensibilidad mm ²
			D ₁	D ₂		
1 minuto	30	1	4	4.2	13.19	1319.47
1 minuto	50	1	4.3	4.6	15.54	1553.52
1 minuto	70	1	4.5	4.9	17.32	1731.80
Promedio	50	1	4.27	4.567	15.35	1534.93

En el ensayo de extensibilidad para el prototipo 2 se observó que hubo un aumento significativo al aplicar el primero peso de 30 g en su diámetro de extensibilidad el cual fue 1319.47 mm². En el segundo peso de 50 g mejoro su valor de extensibilidad de hasta 1553.52 mm² y en el tercer peso que fue de 70 g se obtuvo una extensibilidad de 1731.80 mm². Es por esto que luego de cual al determinar su extensibilidad promedio obtuvimos un resultado de 1534.93 mm² por lo tanto la extensibilidad del prototipo es aceptable debido a que se encuentra dentro del criterio de aceptación establecido de 1300 mm² – 3900 mm² estos valores hacen referencia a la mejora en la evanescencia de la crema y su consistencia menos viscosa se mejoró la consistencia al aumentar el volumen del prototipo sin embargo en el siguiente prototipo se eliminara la carboximetilcelulosa y se utilizará aceite mineral como espesante.

3. Extensibilidad prototipo 3.

Tabla 21. Resultados extensibilidad prototipo 3.

Prototipo 3						
Tiempo	Peso del objeto	Gramos de muestra	Diámetro		Área de extensibilidad cm ²	Área de extensibilidad mm ²
			D ₁	D ₂		
1 minuto	30	1	4.2	4.4	14.51	1451.42
1 minuto	50	1	4.5	4.9	17.32	1731.80
1 minuto	70	1	4.7	5.1	18.83	1882.60
Promedio	50	1	4.47	4.8	16.89	1688.61

En el ensayo de extensibilidad para el prototipo 3 se observó que hubo un ligero aumento en su diámetro de extensibilidad el cual fue 1451.42 mm² al aplicar el primero peso de 30 g. En el segundo peso de 50 g el valor de extensibilidad fue de 1731.80 mm² y en el tercer peso que fue de 70 g se obtuvo una extensibilidad de 1882.60 mm². El promedio de extensibilidad fue de 1688.61 mm² por lo tanto la extensibilidad del prototipo es aceptable debido a que se encuentra dentro del criterio de aceptación establecido de 1300 mm² – 3900 mm² establecido por la USP, los resultados obtenidos son congruentes con la mejor sensación al aplicar la crema, la extensibilidad aparente de esta y su untuosidad esto debido al cambio de agente espesante y al agregar glicerina como humectante en el prototipo.

🚫 Llenado mínimo.

En las pruebas de llenado mínimo se busca establecer que el contenido de la crema se por lo menos el 90% según lo especificado por la RTCA de la cantidad declarada en el envase, en este caso la cantidad declarada es de 25 g, re realizaron estos controles para el prototipo 2 y 3 debido a la alta viscosidad de la crema 1 y que no cumplió los demás criterios de aceptación no se realizó el control de llenado mínimo en este prototipo.

1. Llenado mínimo prototipo 2.

Tabla 22. Resultados de llenado mínimo prototipo 2.

Prototipo 2			
Muestras	Masa del envase (g)	Masa de la muestra + el envase (g)	Masa neta (g)
1	4.304	29.842	25.538
2	4.357	29.430	25.073
3	4.343	29.763	25.420
Promedio	4.335	29.678	25.344
Desviación estándar	0.03	0.22	0.24

Los cálculos para las especificaciones del envase lleno para el prototipo 2 fueron las siguientes:

$$25 \text{ g (cantidad declarada)} + 4.335 \text{ g (peso promedio del envase)} = 29.335 \text{ g}$$

$$29.335 \text{ g} * 5 \% = 1.466 \text{ g}$$

$$29.335 \pm 1.466 \text{ g} = 30.801 \text{ g} - 27.869 \text{ g (especificación de envase lleno)}$$

El prototipo 2 cumple con los parámetros establecidos según la RTCA presentando 25.344 g de masa neta del producto siendo está mayor al 90% de cantidad declarada por el producto y estando dentro de los rangos para las especificaciones del envase lleno presentando valores desde los 29.430 g a los 29.842 g de peso de envase lleno.

2. Llenado mínimo prototipo 3.

Tabla 23. Resultados de llenado mínimo prototipo 3.

Prototipo 3			
Muestras	Masa del envase (g)	Masa de la muestra + el envase (g)	Masa neta (g)
1	4.344	29.920	25.576
2	4.358	29.525	25.167
3	4.347	29.664	25.317
Promedio	4.350	29.703	25.353
Desviación estándar	0.01	0.20	0.21

Los cálculos para las especificaciones del envase lleno para el prototipo 2 fueron las siguientes:

$$25 \text{ g (cantidad declarada)} + 4.350 \text{ g (peso promedio del envase)} = 29.350 \text{ g}$$

$$29.350 \text{ g} * 5 \% = 1.467 \text{ g}$$

$$29.350 \pm 1.467 \text{ g} = 30.817 \text{ g} - 27.883 \text{ g (especificación de envase lleno)}$$

El prototipo 3 cumple con los parámetros establecidos según la RTCA presentando 25.353 g de masa neta del producto siendo está mayor al 90% de cantidad declarada por el producto y estando dentro de los rangos para las especificaciones del envase lleno presentando valores desde los 29.525 g a los 29.920 g de peso de envase lleno.

6 Capítulo VI : Conclusiones

6.1 Conclusiones.

Se realizó la obtención del extracto de corteza de *Crescentia cujete L.* a través de extracción con solventes, de forma específica el alcohol etílico al 96 % y con una posterior separación mediante rotaevaporador, logrando obtener 10 mL de extracto de corteza y por tanto un rendimiento de 9.79 %, un pH de 5.2 y una densidad de 0.8932 g/mL.

Se llevó a cabo un pequeño estudio de compatibilidad entre el extracto y las dos fases del prototipo de crema se realizaron estudios de compatibilidad por separado en ambas fases y en sus 3 prototipos obteniendo como resultado que la fase oleosa es la más adecuada para la disolución del extracto etanólico y que dentro de los 3 prototipos el 2 y el 3 eran los que presentaron mejor homogeneidad tras la disolución.

El proceso de prototipo se llevó a cabo mediante el método de fusión y se realizaron cálculos de HLB para determinar el agente tensioactivo correcto y el tipo de crema que se realizaría, al ser esta una emulsión O/W (aceite en agua) la cual presenta como especificaciones un valor de HLB 8 – 18 en las preformulaciones se obtuvo un valor de HLB de 15 para la primera, 15 para la segunda y 13.74 para el tercer prototipo estando las tres dentro del rango establecido para este tipo de emulsión.

Se llevaron a cabo los ensayos establecidos por la RTCA 11.03.56:09 para productos fitoterapéuticos a las tres prototipos los cuales abarcan características organolépticas, pH y llenado mínimo, así como de extensibilidad establecido por la USP durante estos ensayos determinamos que el pH del prototipo 1 era muy ácido y optamos por cambiar el agente conservante ácido benzoico por metabisulfito de sodio para la segunda prototipo, en la segunda prototipo tanto como en la primera hubo problemas con la viscosidad y extensibilidad del prototipo 1 y 2 debido al agente espesante y optamos por cambiar la carboximetilcelulosa sódica por aceite mineral así como también agregar glicerina a el prototipo 3.

Posterior al haber terminado los ensayos en el prototipo 3 obtuvimos valores satisfactorios respecto a sus características organolépticas (color beige, un ligero olor característico al principio activo, una consistencia agradable y untuosa y libre de precipitaciones y grumos), un pH de 4.86 dentro de los límites establecidos de 4.5 – 5.5, una extensibilidad promedio de 1688.61 mm²

estando dentro del rango de la especificación establecida el cual es $1300 \text{ mm}^2 - 3900 \text{ mm}^2$ y 25.353 g en el ensayo de llenado mínimo para 25 g declarados de producto por envase lo cual es más del 90 % de la cantidad declarada, debido a que cumple con todos los controles establecidos anteriormente menciones se determina esta como el prototipo correcta para la crema antibacteriana para tratar la infección por *S. aureus* a partir del extracto obtenido de la corteza de *Crescentia cujete L.*

6.2 Recomendaciones.

Debido a los resultados satisfactorios obtenidos al llevar esta investigación, se les recomienda a futuros investigadores que deseen realizar un seguimiento a esta:

Continuar con la investigación de las propiedades del extracto etanólico obtenido a partir de la corteza de *Crescentia cujete* L. para así conocer que otras propiedades podría poseer.

Llevar a cabo otros controles tales como, contenido de humedad, actividad del agua y ensayos de recuento microbiológico con el fin de certificar que el proceso de investigación de una preformulación sea viable.

Posterior a la elaboración del prototipo, llevar a cabo estudios para determinar la posibilidad de una formulación farmacéutica con todos los controles establecidos por la ley general de productos fitoterapéuticos, RTCA y USP.

Llevar a cabo ensayos preclínicos con el producto terminado para determinar su efectividad frente a la infección por *S. aureus* más allá de los estudios microbiológicos establecidos y descritos como el antecedente a esta investigación.

6.3 Bibliografía.

- Acuña, A. F., Chévez, K. J., & Ortiz, J. D. (2019). *Crema antiinflamatoria a base de los metabolitos secundarios presentes en el jengibre (Zingiber officinale) en sinergia con las hojas de mango (Mangifera indica L) obtenidos por el método de extracción discontinua, Laboratorio de Tecnología Farmacéutica*. Managua: UNAN-MANAGUA.
- Asamblea Nacional. (13 de Mayo de 2014). *Legislación Asamblea*. Obtenido de <http://legislacion.asamblea.gob.ni/normaweb.nsf/b92aaea87dac762406257265005d21f7/d7cde1b9616253a06257cf4004ca2eb?OpenDocument>
- AVILA, A. P. (2012). *OPTIMIZACIÓN, ESCALAMIENTO Y DISEÑO DE UNA PLANTA PILOTO DE EXTRACCIÓN SÓLIDO LÍQUIDO*. Cuenca: Universidad de Cuenca.
- Barberena, N. A., & Hernández, E. J. (2020). *Extracción de los aceites esenciales de Origanum vulgare L. y Rosmarinus officinalis L. para la pre formulación de una crema con propiedad cicatrizante en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica*. Managua: UNAN-MANAGUA.
- BBL Sabouraud Dextrose Agar. (10 de Noviembre de 2015). *BD*. Obtenido de <https://www.bd.com/en-us/support/diagnostic-systems-qcpi-manuals>
- Bonifaz, A. (2010). *Micología Médica Básica*. Mexico D.F: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.
- Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica*. México D.F.: Mc Graw Hill.
- Campos, E. H. (2007). Utilización del zumo de jícara(*Crescentia Cujete*) en el tratamiento de la dermatomicosis en terneros de raza Reina en la Finca Santa Rosa de la UNA. Managua: UNA.
- Casado Villaverde, I. (2018). *Optimización de la extracción de aceites esenciales por destilación en corriente de vapor*. Madrid: IndustrialES ETSII UPM.
- Coronel, R. (2017). *Farmacología: Formas Farmacéuticas Semisolidas*. ...: ...
- Cristeta Fraile Ocaña, L. Z. (2011). *Dermatofitosis en Animales de compañía: Riesgo Zootonico*. Centro.
- Fernandez Montes, E. A. (2003). Color de calidad de fórmulas dermatológicas. *Elsevier*, 71.
- Guevara Valencia, M., Hernández Castillo, J., Camacho Morales, J., Cruz Cruz, C., & Bulas Mendoza, R. (2020). Actividad biológica de la corteza del jícara (*Crescentia kujete L.*). *Coloquio de Investigación Multidisciplinaria 2020*, 1491-1498.
- GUPTA, M. P. (2012). *Plantas Medicinales de Panamá*. Ciudad de Panamá: UDP.
- Gupta, M. P., Santana, M. I., & Espinosa, A. (2019). *Plantas medicinales de Panamá*. Ciudad de Panamá: UDP.

- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Pilar Baptista, L. (2014). *Metodología de la Investigación*. México D.F: McGraw Hill Education.
- Instituto Europeo de Dermocosmética. (24 de 08 de 2022). *Instituto de Dermocosmética*. Obtenido de <https://www.institutodermocosmetica.com/fichas-tecnicas/>
- IQR. (31 de agosto de 2020). *Ingeniería Química Reviews*. Obtenido de <https://www.ingenieriaquimicareviews.com/2020/08/extraccion-aceites-esenciales-principales-metodos.html#Extraccion-con-solvetes-volatiles>
- Jawetz, Melnick, & Adelberg. (2016). *Microbiología Médica*. México D.F: McGraw-Hill Education.
- Maliaños, R. N. (2019). *Prevalencia de Staphylococcus aureus en infecciones de piel, estructuras cutáneas y osteoarticulares diagnosticadas por método molecular en el periodo Enero 2019–Diciembre 2020*. Managua: UNAN-MANAGUA.
- Martínez, A. (2003). *Aceites Esenciales*. Medellín: Facultad de Química Farmaceutica, Universidad de Antioquia.
- Mayo Foundation for Medical Education and Research. (19 de Julio de 2022). *Mayo Clinic*. Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es-es>
- Merck Sharp & Dohme . (01 de 12 de 2021). *Manual MSD*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-de-la-piel/biolog%C3%ADa-de-la-piel/estructura-y-funcionamiento-de-la-piel>
- Molezzi, A. &. (1995). Fitomedicina: usos más comunes en Dermatología. *Dermatología Argentina*, 122.
- Olivares, J. E. (2018). *Estado del arte de la utilización del totumo (Crescentia cujete l) como alternativa para la alimentación del ganado bovino*. Medellín: Univerddidad Nacional Abierta a Distancia.
- Paladines, G., Lourido, L., Burbano, Z., Al-Shaghdari, A. M., & Bello, A. (2016). *Obtención y caracterización físico-química del aceite de las semillas del mate (Crescentia cujete L.)*. Dallas, Texas: Universidad de Guayaquil, Ecuador.
- Pérez, E. E. (1986). *Análisis de la producción de semilla y componentes del rendimiento del jícara (Crescentia alata HBK) en ocho localidades de Nicaragua*. Managua: UNA-NICARAGUA.
- Piura, J. (2008). *Metodología de la investigación científica. Un enfoque integrador*. Managua: Xerox.
- Rodrigo Josa Rodríguez, M. E. (2017). *Diagnostico de hongos dermatofitos en perros domesticos que reciben atencion medica en clinicas veterinarias del municipio de San Salvador, El Salvador*. Ciudad Universitaria: Universidad de El Salvador.

- Romero, L. M., & Rodríguez, J. W. (2020). *Extracción de aceites esenciales de Syzygium aromaticum y Cinnamomum zeylanicum para la preformulación de una crema con propiedad antifúngica en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica*. Managua: UNAN-MANAGUA.
- Royal Botanic Gardens Kew. (12 de octubre de 2022). *Royal Botanic Gardens Kew Plkants of The world online*. Obtenido de <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:4036-1>
- Salazar , L., & Luiggi, R. (2017). *Caracterización físico-química y actividad antioxidante del aceite obtenido de las semillas del fruto del mate (Crescentia cujete L.)*. Guayaquil: Editorial Universitaria.
- Sánchez, M. F. (2006). *Manual práctico de aceites esenciales, aromas y perfumes*. España: Aiyana Ediciones.
- Santamaría, H. A. (2019). *Prevalencia de infecciones nosocomiales asociadas a la presencia de Staphylococcus aureus y Pseudomonas aeruginosa multiresistentes en salas del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca Amador en los meses de Enero a Agosto del año 2019*. Managua: UNAN-MANAGUA.
- SENA. (2004). *Introducción a la Industria de los Aceites Esenciales extraídos de Plantas Medicinales y aromáticas*. Medellín: SENA.
- Sully Cruz, Gómez, A., García, V., Álvarez, L., Cáceres, A., Escobar, Ó., . . . Gaitán, I. (2006). *Caracterización de Aceites Esenciales y extractos de ocho especies Mesoamericanas de Piperaceas y evaluación de la actividad biocida para su aprovechamiento como nuevos recursos aromáticos y / o medicinales*. San Carlos, Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- UC San Diego Healt. (12 de 08 de 2022). *MyHealthUC San Diego*. Obtenido de <https://myhealth.ucsd.edu/Spanish/RelatedItems/85,P04436>
- United States Pharmacopeial Convention. (2017). *USP 40 NF 35*. Rockville US.: Pharmacopeia Covention.
- Vila Jato, J. L. (2001). *Tecnología Farmacéutica vol. II: Formas Farmacéuticas*. Madrid: Editorial Síntesis.

Glosario.

Absceso: Saco de pus reducido que se manifiesta en tejidos, órganos o zonas dentro del cuerpo.

Dermatitis exfoliativa estafilocócica: Las toxinas liberadas por los estafilococos pueden provocar dermatitis exfoliativa estafilocócica. Esta afección, que afecta principalmente a bebés y niños, se caracteriza por fiebre, sarpullido y a veces ampollas. Cuando la ampolla se revienta, la capa superior de piel se desprende. Queda una superficie roja y en carne viva que parece una quemadura.

Endocarditis bacteriana: Infección del revestimiento interior del corazón que generalmente también afecta a las válvulas cardíacas.

Evanescencia: acción de una emulsión cuando apenas deja residuo graso sobre la piel tras su aplicación.

Fibrina: es la proteína principal en los coágulos de sangre que detienen el sangrado y sanan las heridas.

Fitoesteroles: Los fitoesteroles o esteroides vegetales son esteroides naturales de origen vegetal, presentes en pequeñas cantidades en algunos alimentos o materia vegetal.

Fitoterapéutico: producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen de material de la planta medicinal o asociaciones de estas, recursos minerales, marinos y/o animales presentados en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos.

Folículo piloso: Hueco o abertura en la superficie de la piel a través de la que crece el pelo.

Forúnculo: son el tipo de infección por estafilococo más común. Se trata de una acumulación de pus que se forma en un folículo piloso o una glándula sebácea. La piel que se encuentra por encima de la zona infectada suele enrojecerse e hincharse.

Hidrófobo: propiedad física de una molécula que es aparentemente repelida de una masa de agua.

Hiperqueratosis: la hiperqueratosis es un engrosamiento de la parte externa de la epidermis, el estrato córneo. A este nivel, las células contienen mucha queratina, una proteína que les aporta una composición seca y dura.

Hipodermis: Se encuentra debajo de la dermis y es una capa de grasa que ayuda a aislar el cuerpo del calor y del frío, proporciona un relleno protector y sirve para almacenar energía. La grasa se almacena en células vivas, denominadas células grasas, unidas entre sí por un tejido fibroso.

Impétigo: Esta erupción cutánea contagiosa, a menudo dolorosa, puede ser causada por estafilococos. El impétigo suele presentar ampollas grandes que pueden secretar líquido y formar una costra de color miel.

Lipófilo: Lipófilo es el comportamiento de toda molécula que tiene afinidad por los lípidos.

Micoplasmas: Las micoplasmas son bacterias que carecen de pared celular.

Microbiota: La microbiota es la gama de microorganismos que pueden ser comensales, simbióticos o patógenos que se encuentran en y sobre todos los organismos multicelulares, incluidas las plantas.

Nosocomial: Que se contrae durante la estancia en un medio hospitalario.

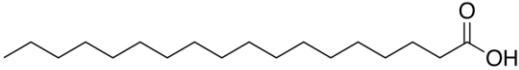




Polioles: los polioles o polialcoholes son alcoholes poli hídricos con varios grupos hidroxilo.

Untuosidad: untuosidad es la propiedad que tienen los líquidos de adherirse a la superficie de los cuerpos sólidos.

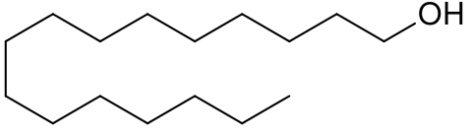
6.4 Anexos.

1 Ficha técnica de los excipientes.

Anexo 1.1

Excipiente	Ácido esteárico
Formula química	C ₁₈ H ₃₆ O ₂
Estructura química	 <p style="text-align: center;">Ácido esteárico</p>
Peso molecular	284.48 g/mol
Descripción	El ácido esteárico es duro, de color blanco o ligeramente amarillo de color un poco brillante, sólido cristalino o un polvo blanco o blanco amarillento.
Usos	Se utiliza como lubricante en tabletas y cápsulas, aglutinante y como recubrimiento de comprimidos en combinación con shellac. En emulsiones tópicas como emulsionante y agente solubilizante.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none">  Densidad: 0.537 g/cm³  Punto de fusión: 69 – 70 ° C  Punto de ebullición: 383 ° C  Solubilidad: En benceno, tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, éter y técnicamente insoluble en agua.
Incompatibilidad	Es incompatible con la mayoría de los hidróxidos de metal y puede ser incompatible con las bases, agentes reductores y agentes oxidantes
Fuente	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 697

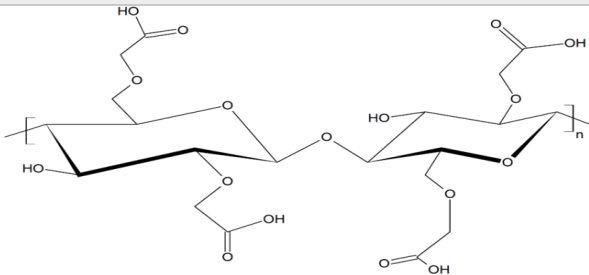
Anexo 1.2

Excipiente	Alcohol cetílico
Formula química	C ₁₆ H ₃₃ OH
Estructura química	
Peso molecular	242.44 g/mol
Descripción	Se presenta como escamas, gránulos, o cubos. Tiene un olor característico débil y textura suave.
Usos	Se utiliza en prototipo tales como supositorios de liberación modificada de dosificación sólida, emulsiones, lociones, cremas y ungüentos. En lociones, cremas y ungüentos se utiliza debido a sus propiedades emolientes, absorbente de agua, y propiedades emulsionantes.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none">✚ Densidad: 0.908 g/cm³✚ Punto de fusión: 45 – 52 ° C✚ Punto de ebullición: 316 – 344 ° C✚ Solubilidad: En etanol 95%, éter, su solubilidad es dependiente de la temperatura y es prácticamente insoluble en agua.
Incompatibilidad	Incompatible con agentes oxidantes fuertes.
Fuente	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág.156

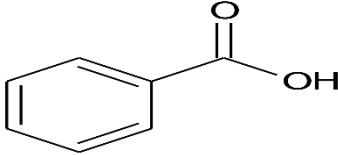
Anexo 1.3

Excipiente	Aceite mineral
Formula química	El aceite mineral es una mezcla de hidrocarburos alifáticos saturados y refinados (C ₁₄ – C ₁₈) e hidrocarburos cíclicos obtenidos del petróleo.
Estructura química	(C ₁₄ – C ₁₈)
Peso molecular	
Descripción	El aceite mineral es un líquido aceitoso viscoso, transparente, incoloro, sin fluorescencia a la luz del día. Es prácticamente insípido e inodoro cuando está frío, y tiene un ligero olor a petróleo cuando se calienta.
Usos	Actúa como emoliente y disolvente en emulsiones, así como lubricante en formulaciones de comprimidos.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none">✚ Densidad: a 25 ° C es de 0.905 ± 0.015✚ Punto de ebullición: 360 ° C✚ Solubilidad: Insoluble en agua, poco soluble en etanol al 96% y miscible con hidrocarburos (benceno, éter)
Incompatibilidad	Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.
Fuentes	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 445

Anexo 1.4

Excipiente	Carboximetilcelulosa sódica
Formula química	
Estructura química	 <p>The image shows the chemical structure of sodium carboxymethyl cellulose (CMC). It consists of a cellulose backbone, which is a chain of glucose units linked by beta-1,4-glycosidic bonds. Each glucose unit has a hydroxyl group (-OH) at the C2 position. In CMC, these hydroxyl groups are partially substituted with carboxymethyl groups (-CH₂COOH). The structure is shown as a repeating unit within brackets with a subscript 'n'. The carboxymethyl groups are attached to the oxygen atom of the hydroxyl group, forming an ether linkage (-O-CH₂-COOH).</p>
Peso molecular	180.15 g/mol
Descripción	Polvo blanco ligeramente amarillento.
Usos	Es ampliamente utilizada también como emulsificante en emulsiones O/W, como agente suspensor (de pólvoras insolubles en agua), dispersante (cuando aparecen precipitados), así como disgregante en comprimidos.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Densidad: 0.52 g /cm³ ✚ Punto de fusión: 227 ° C ✚ Punto de ebullición: N/D ✚ Solubilidad: Prácticamente insoluble en acetona, en etanol al 96%, y en tolueno, soluble en agua.
Incompatibilidad	La carboximetilcelulosa sódica es incompatible con soluciones ácidas y con las sales solubles de hierro y algunos otros metales como aluminio, mercurio y zinc.
Fuente	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 118

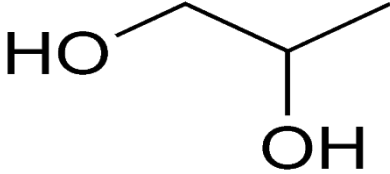
Anexo 1.5

Excipiente	Ácido benzoico
Formula química	C ₇ H ₆ O ₂
Estructura química	
Peso molecular	122.12 g/mol
Descripción	El ácido benzoico se presenta como cristales ligeros, blancos o incoloros o polvo. Es esencialmente insípido e inodoro o con un ligero olor característico sugestivo de benjuí.
Usos	El ácido benzoico se usa ampliamente en cosméticos, alimentos y productos farmacéuticos como conservante antimicrobiano.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Densidad: 1.311 g /cm³ ✚ Punto de fusión: 122 ° C ✚ Punto de ebullición: 249.2 ° C ✚ Solubilidad: Soluble en agua. ✚ pH: 2.8
Incompatibilidad	Sufre reacciones típicas de un ácido orgánico, puede sufrir álcalis con metales pesados. La actividad conservante puede verse reducida por la interacción con caolín.
Fuente	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 61

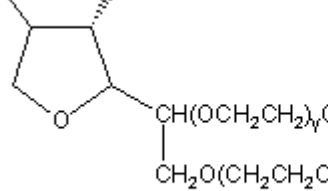
Anexo 1.6

Excipiente	Metabisulfito de sodio
Formula química	Na ₂ S ₂ O ₅
Estructura química	$2 K^+ \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{S} - \text{S} - \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right]^{2-}$
Peso molecular	190.1 g/mol
Descripción	Polvo cristalino de color blanco a blanco cremoso que tiene olor a azufre dióxido y un sabor ácido y salino.
Usos	
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Densidad: ✚ Punto de fusión: 150 ° C ✚ Punto de ebullición: N/D ✚ Solubilidad: Soluble en agua, etanol (95%) y glicerol. ✚ pH: 3.5 – 5.0
Incompatibilidad	El metabisulfito de sodio reacciona con simpaticomiméticos y otros medicamentos que son derivados del alcohol orto- o para- hidroxibencílico para formar derivados del ácido sulfónico que poseen poca o ninguna propiedad farmacológica actividad. Los fármacos más importantes sujetos a esta inactivación son la epinefrina (adrenalina) y sus derivados.
Fuente	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 654

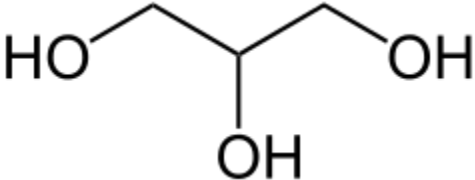




Anexo 1.7

Excipiente	Propilenglicol
Formula química	$C_3H_8O_2$
Estructura química	
Peso molecular	
Descripción	El carbonato de propileno es un líquido transparente, incoloro y fluido, con un olor tenue.
Usos	Ampliamente utilizado como disolvente, agente de extracción, y conservante en una variedad de parenteral y no parenteral prototipo farmacéuticas. Es un mejor disolvente general que glicerina y disuelve una amplia variedad de materiales, tales como corticosteroides, fenoles, a medicamentos con sulfatos, barbitúricos, vitaminas (A y D), la mayoría de los alcaloides, y muchos anestésicos locales.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Densidad: 1.038 g/cm³ ✚ Punto de fusión: - 59 ° C ✚ Punto de ebullición: 188 ° C ✚ Solubilidad: Miscible con acetona, cloroformo, etanol (95%), glicerina y agua; soluble en 1 en 6 partes de éter; no miscible con aceite mineral ligero o aceites fijos, pero se disolverá algunos aceites esenciales.
Incompatibilidad	El propilenglicol es incompatible con reactivos oxidantes como permanganato de potasio.
	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 592

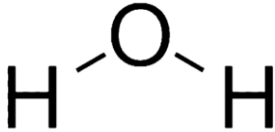




Anexo 1.8

Excipiente	Tween 80
Formula química	$C_{65}H_{124}O_{26}$
Estructura química	$HO_w(H_2CH_2CO) \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} (OCH_2CH_2)_xOH$  $w + x + y + z = 20$
Peso molecular	1,310 g/mol
Descripción	Líquido aceitoso color amarillo.
Usos	Agente emulsionante utilizado solo en emulsiones de aceite en agua se utiliza en combinación con emulsionantes hidrófilos, se utiliza para aumentar las propiedades en retención de agua de ungüentos, agentes solubilizante, agente humectante.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Densidad: g/cm^3 ✚ Punto de fusión: $>100^\circ C$ ✚ Punto de ebullición: $>100^\circ C$ ✚ Solubilidad: Soluble en etanol y agua e insoluble en aceite mineral y vegetal. ✚ HLB: 15 ✚ pH: 6.0 – 8.0
Incompatibilidad	La decoloración y/o la precipitación ocurren con varias sustancias, especialmente fenoles, taninos, alquitranes y materiales similares al alquitrán. La actividad antimicrobiana de los conservantes de parabenos se reduce en la presencia de polisorbatos.
	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 549

Anexo 1.9

Excipiente	Glicerina
Formula química	C ₃ H ₈ O ₃
Estructura química	
Peso molecular	92.09 g/mol
Descripción	La glicerina es un líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso e higroscópico; posee un sabor dulce, aproximadamente 0,6 veces más dulce que la sacarosa.
Usos	En formulaciones farmacéuticas y cosméticas tópicas, la glicerina se utiliza principalmente por sus propiedades humectantes y emolientes también se utiliza como disolvente o codisolvente en cremas y emulsiones. La glicerina se usa además en geles acuosos y no acuosos y también como aditivo en la aplicación de parches.
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none">  Densidad: 1.262 g/cm³  Punto de fusión: 17.8 ° C  Punto de ebullición: 290 ° C  Solubilidad:
Incompatibilidad	La glicerina puede explotar si se mezcla con agentes oxidantes fuertes como trióxido de cromo, clorato de potasio o permanganato de potasio. En solución diluida, la reacción procede a una velocidad más lenta con se forman varios productos de oxidación. decoloración negra de la glicerina se produce en presencia de luz o en contacto con óxido de zinc o nitrato de bismuto básico.
	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 283

Anexo 1.10

Excipiente	Agua
Formula química	H ₂ O
Estructura química	
Peso molecular	18.02 g/mol
Descripción	Líquido incoloro, inoloro, y sin sabor.
Usos	El agua es ampliamente utilizada como materia prima, ingrediente y solvente en el procesamiento, formulación y fabricación de productos farmacéuticos productos, ingredientes farmacéuticos activos (API) e intermedios, y reactivos analíticos. Se utilizan grados específicos de agua para aplicaciones particulares en concentraciones de hasta el 100%
Propiedades típicas	<ul style="list-style-type: none">  Densidad: 0.997 g/cm³  Punto de fusión: 0.8 °C  Punto de ebullición: 100°C  Solubilidad: Miscible con la mayoría de los disolventes polares.
Incompatibilidad	En el prototipo farmacéuticas, el agua puede reaccionar con las drogas y otros excipientes que son susceptibles a la hidrólisis a temperatura ambiente y elevadas temperaturas. El agua puede reaccionar violentamente con metales alcalinos y rápidamente con metales alcalinos y sus óxidos, tales como óxido de calcio y óxido de magnesio.
	Handbook of pharmaceutical excipients. Pág. 766

2 Procedimiento de preparación de la materia prima.

Anexo 2.1. Acondicionamiento de la muestra.



3 Separación del extracto esencial de corteza de *Crescentia cujete* L.

Anexo 3.1. Proceso de separación mediante rotaevaporador y horno.



Filtrado del extracto de corteza de jicaro



Recolección del extracto de corteza de jicaro



Separación del solvente y el extracto esencial mediante el rotaevaporador



Recolección del extracto sin solvente de jicaro



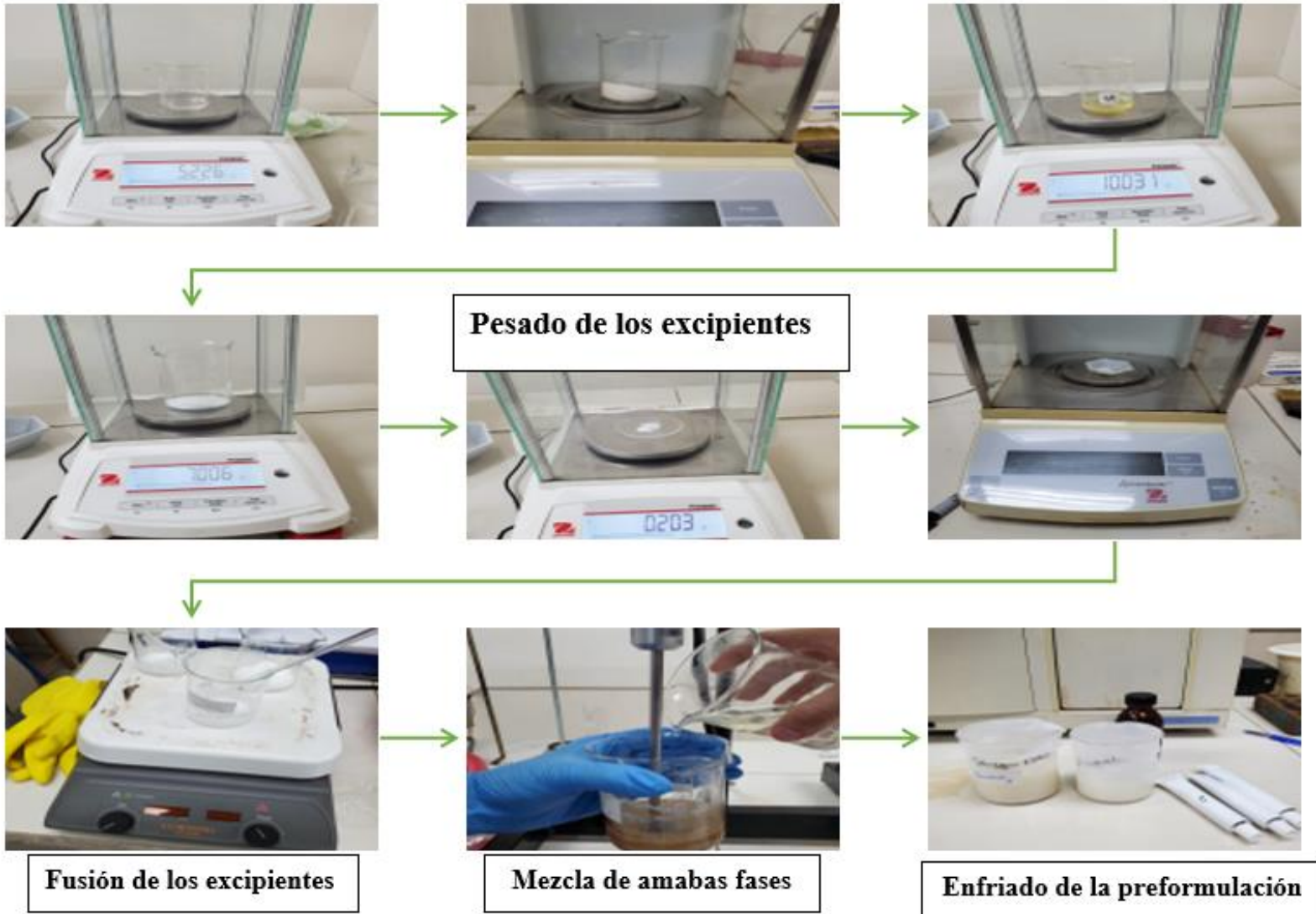
Eliminación total del solvente en horno de convección



Almacenamiento del extracto esencial

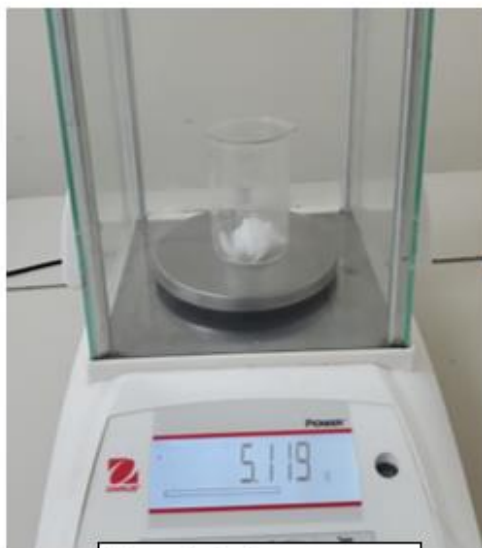
4 Preparación de la crema antimicrobiana.

Anexo 4.1. Preparación de la crema mediante el método de fusión.



5 Controles según la RTCA y la USP.

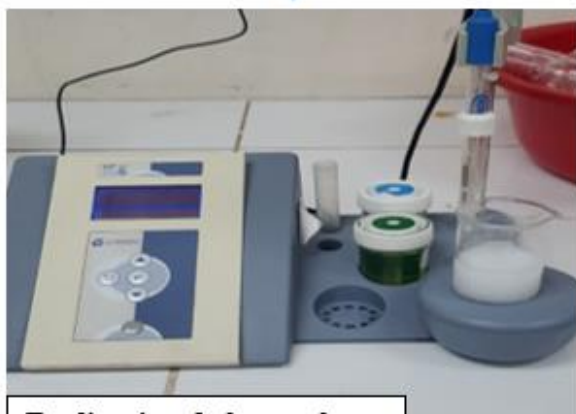
Anexo 5.1. Realización de la prueba de pH



Pesaje de la muestra

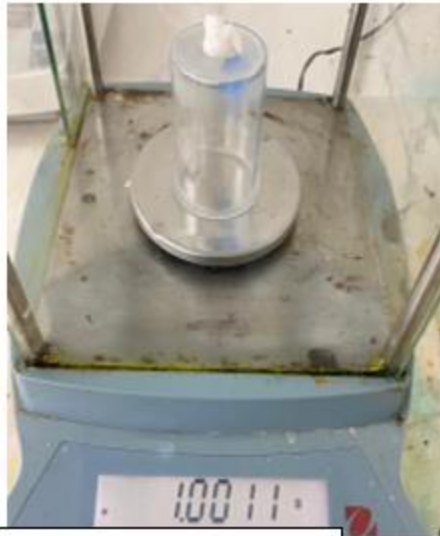


Disolución de la muestra



Realización de la prueba

Anexo 5.2 realización de la prueba de extensibilidad.



Pesaje de la muestra



Realización de la prueba sin peso agregado

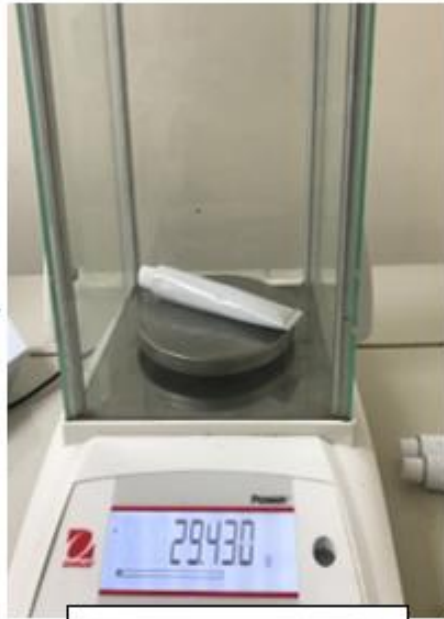


Realización de la prueba agregando peso

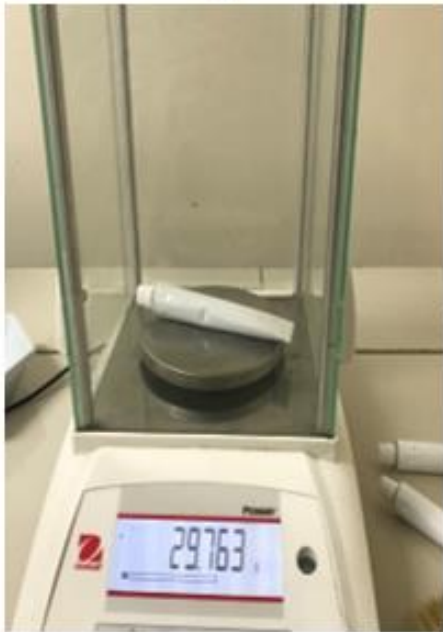
Anexo 5.3. realización de la prueba de llenado mínimo.



Pesaje de la muestra 1



Pesaje de la muestra 2



Pesaje de la muestra 3



Llenado y sellado de las muestras