

## CAPITULO 2

### MARCO TEORICO

#### 2.1 ANTECEDENTES

Desde el punto de vista histórico, los anestésicos locales han sido algunos de los fármacos de mayor importancia. La capacidad de producir anestesia, es decir la pérdida de la sensación en zonas específicas del cuerpo, revolucionó por completo la medicina, ya que no se necesitó la anestesia general para practicar todos los procedimientos.

El Eugenol es un derivado fenólico conocido comúnmente como esencia de clavo, el cual es utilizado desde hace varios siglos en la práctica odontológica. Varios estudios han concluido que el eugenol inhibe la ciclooxigenasa, favoreciendo el efecto analgésico y anestésico al lograr la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.

A bajas concentraciones el eugenol inhibe la actividad nerviosa de forma reversible, como un anestésico local. Después de la exposición a altas concentraciones de eugenol, la conducción nerviosa es bloqueada irreversiblemente, indicando un efecto neurotóxico. Por ello, sus efectos farmacológicos son complejos y dependen de la concentración del Eugenol libre a la cual el tejido se expone.

En vista de la necesidad sobre el conocimiento de las propiedades de este aceite esencial, Gonzales R. (2002) realiza un estudio sobre las características farmacológicas y toxicológicas del eugenol y agrega los usos y ventajas sobre las formulaciones de eugenol ya existentes, además expone algunos de los nuevos materiales que se utilizan actualmente en gastroenterología.

En relación al área odontológica, Cantatore G. (2006) presenta un estudio de la biocompatibilidad de los cementos endodóncicos, en los cuales figura el cemento a base de Óxido de Zinc-Eugenol (ZOE) el cual es un cemento de endodoncia clásico y se presenta en forma de polvo- líquido, siendo éste último eugenol. Este tipo de sellador mezcla en su composición diversos compuestos en busca de acción antiséptica y antiinflamatoria.

Las emulsiones son sistemas dispersos y termodinámicamente inestables, constituidos al menos por dos componentes inmiscibles entre sí. Además son sistemas fuera de equilibrio y sus propiedades dependen de la físico-química del sistema, es decir, de la naturaleza de los componentes (salinidad, tipo de tensoactivo y componente oleoso, temperatura y presión del sistema), del método de preparación de las mismas y del orden de adición de los componentes.

Villarreal A. (2004), estudió las emulsiones, por medio de la formulación de una manoemulsión dermocosmética, nutritiva y regeneradora de la piel, basándose en la físico-química de los sistemas surfactante-agua-aceite abarcada hasta hace pocos años, aspectos empíricos más que teóricos. Debido a la complejidad de la química de las emulsiones, la tecnología de las mismas ha sido considerada un “arte”, más que una ciencia. La comprensión teórica se limita a algunos modelos que son muy simplificados para reflejar en general la realidad, sin embargo, ellos sirven como guía cualitativa o aproximativa.

Carrero M. (2007) realizó una investigación para la obtención de nanoemulsiones conteniendo aceites esenciales en un sistema modelo formulados con agua/parafina/surfactante para ello un estudio de la influencia de la adición de aceites esenciales como parte de la fase interna de las nanoemulsiones y de los productos obtenidos los caracterizó en términos de tamaño de gota y transmitancia.

## 2.2 BASES TEORICAS

### 2.2.1 Principios Activos

Son sustancias a las cuales se debe el efecto farmacológico de un medicamento y su uso se remonta a la prehistoria que en un principio eran hierbas y sustancias naturales, luego en los últimos siglos se fueron aislando sus componentes de las plantas, y en el siglo XX se logró identificar la estructura de muchas de ellas.

Se considera como principio activo o ingrediente activo a aquella sustancia pura, químicamente definida, que puede ser obtenida de fuentes naturales o por síntesis que tiene una actividad biológica, sea o no utilizada para fines terapéuticos o de diagnóstico. [1]

El Real Decreto 1345/2007 en España, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente define al principio activo como: “Toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento”

En el caso de Venezuela, según la gaceta oficial nº 37.006 de fecha 3 de agosto de 2000, la Comisión Legislativa Nacional definió el principio activo como:

Toda sustancia o mezcla de sustancias cualquiera sea su origen: humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico o afines, a la cual se le atribuye una actividad farmacológica específica o que, sin poseerla la adquiera al ser administrada al organismo.

### 2.2.2 Excipientes

En general, las sustancias activas por sí mismas no pueden ser fácilmente absorbidas por el cuerpo humano; necesitan ser administradas en la forma apropiada, por lo tanto debe de ser disuelta o mezclada con una sustancia excipiente, si es sólido o blando; o un vehículo si es líquido. Además pueden ser usados para ayudar al proceso mediante el cual un producto es manufacturado. [2] Son conocidos también como coadyuvante, dependiendo de la vía de administración, pueden ser usados distintos excipientes.

Además, cuando un ingrediente activo ha sido purificado, muchas veces no puede permanecer así por mucho tiempo; otro uso de los excipientes es como estabilizadores que aseguran la activación del ingrediente activo lo suficiente como para hacer el producto competitivo.

#### 2.2.2.1 Tipos de excipientes.

- Atadores (binders): mantienen los ingredientes unidos; comúnmente se utilizan Almidones, azúcares y celulosas como Hidroxipropilcelulosa o lactosa. También se utilizan azúcares alcohólicas como Xilitol, sorbitol o maltitol.
- Rellenos (Fillers): llenan el contenido de una pastilla o cápsula para lograr una presentación conveniente para el consumo. La celulosa vegetal es un relleno cuyo uso es bastante extendido en tabletas o cápsulas de gelatina dura. El fosfato de calcio dibásico es también un relleno popular para tabletas. Para cápsulas de gelatina blanda suele utilizarse flor de cártamo (de la cual México es el principal productor mundial).
- Desintegradores (disintegrants): estos se expanden y disuelven cuando se les moja, así causando que la tableta se rompa en el tracto digestivo y libere los nutrientes para su absorción.
- Lubricantes (lubricants): previenen que los ingredientes se agrupen en terrones o que se peguen en alguna de las máquinas industriales con los que se fabrican. Los minerales comunes como talco o sílica, y grasas esteroides son los lubricantes más frecuentes en tabletas o cápsulas de gelatina dura.

#### 2.2.2.2 Exigencias de los excipientes

1. Indiferencia terapéutica: en la concentración utilizada no debe tener actividad terapéutica, si no se requiere.
2. Tolerancia fisiológica: debe ser compatible con la forma farmacéutica y con el sitio de aplicación.

3. Ausencia de microorganismos
4. Tolerancia física, química y fisicoquímica: no debe presentar incompatibilidad con el fármaco, con el material de envase o con otros coadyuvantes.
5. Estabilidad química, física y microbiana: conservabilidad es decir, que durante su almacenamiento no pierda sus características organolépticas.
6. Indiferencia biofarmaceútica: el coadyuvante no debe alterar ni la liberación, ni la absorción del principio activo, siempre y cuando no sea este el objetivo de la formulación, recordemos que en la actualidad existen medicamentos con liberación modificada.
7. Indiferencia farmacotécnica: cada coadyuvante funciona bien para una o varias formas farmacéuticas.

### **2.2.3 Los Aceites Esenciales**

El uso de los aceites esenciales y los aromas data de por lo menos 3.500 años antes de Cristo y fueron utilizados sobre el cuerpo como elementos curativos, cicatrizantes, protectores de malos espíritus, y en los distintos rituales que se llevaban a cabo. Los egipcios, griegos, romanos y chinos han tenido una gran incidencia en el desarrollo de la aromaterapia (uso terapéutico de los aceites esenciales) en el mundo.

En casi todos los antiguos cultos, desde el comienzo de los tiempos los seres humanos se han sentido atraídos por los fascinantes aromas de la naturaleza que, sabia como siempre, les ha indicado a través del olfato los beneficios aportes para la curación de enfermedades del cuerpo y del alma. El hombre primitivo tuvo que desarrollar sus poderes sensorio-intuitivos para lograr la supervivencia. Es así como aparecen las hierbas, frutos y raíces comestibles, a los que muy pronto les descubren poderes medicinales y mágicos. También advirtieron que algunos aromas causaban euforia o excitación, y otros podían inducirlos al sueño o a la meditación.

Los egipcios son considerados como los descubridores de la aromaterapia, pues utilizaron una forma primitiva de destilación para extraer los aceites esenciales de las plantas, calentándolos en ollas de arcilla cuya boca era recubierta con filtros de lino; al

subir, el vapor traía consigo los aceites esenciales y éstos quedaban impregnados en el filtro, el cual era estrujado para obtener el aceite esencial que era utilizado en medicina y para todo tipo de rito religioso. Registros arqueológicos documentan haber encontrado ollas de destilación que se remontan a 3.500 años a.C.

Los griegos toman las experiencias egipcias y como grandes alquimistas, purificaron el sistema de destilación preservando la fragancia y pureza de los aceites, pues para ellos las plantas aromáticas constituían una forma de vida que incorporaban a sus baños, alimentos, ritos y magia, o en forma de ungüentos para preservar la salud física y mental.

Ya Hipócrates afirmaba que el baño y masajes con aceites esenciales, aseguraban la longevidad. Los árabes, en el siglo XI, perfeccionaron el arte de la destilación para aislar los principios activos de los aceites de las plantas, método que se atribuye al famoso Avicena (médico, astrónomo, matemático y filósofo árabe), quien introdujo el sistema de refrigeración en el proceso de destilación. Esto hizo que el proceso de extracción de aceites esenciales tuviera menos desperdicios y mayor pureza. [3]

#### 2.2.3.1 Definición

Los aceites esenciales son una mezclas de varias sustancias químicas biosintetizadas por las plantas, que dan el aroma característico a ciertas raíces, maderas, resinas, hojas, flores, frutas y bayas aromáticas. De forma aproximada, solamente el 1% de las plantas conocidas contiene aceites esenciales.

Son productos elaborados por las plantas con un triple propósito:

Para protegerse de los organismos que podrían producirles enfermedades: los aceites esenciales contiene propiedades bactericidas, fungicidas o acaricidas.

Para mantener apartados animales que podrían devorarlas: muchos animales encuentran desagradable el sabor de los aceites esenciales, muchos insectos se alejan de los mismos porque les resultan tóxicos y desagradables.

Para atraer insectos que son necesarios para polinizar las plantas: los insectos se sienten atraídos principalmente por la vista y por el olfato. Por lo tanto algunas plantas

desprenden ciertos olores que les resultan agradables a los insectos y los atraen para que puedan polinizarlas. [4]

Los aceites esenciales generalmente son mezclas complejas de hasta más de 100 componentes que pueden ser:

Compuestos alifáticos de bajo peso molecular (alcanos, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres y ácidos).

- Monoterpenos,
- Sesquiterpenos
- Fenilpropanos.

Son importantes en la industria cosmética (perfumes y aromatizantes), de alimentos (condimentos y saborizantes) y farmacéutica (saborizantes). [5]

#### 2.2.3.2 Clasificación

Los aceites esenciales se clasifican con base en diferentes criterios: consistencia, origen y naturaleza química de los componentes mayoritarios. De acuerdo con su consistencia los aceites esenciales se clasifican en esencias fluidas, bálsamos y oleoresinas. Las Esencias fluidas son líquidos volátiles a temperatura ambiente. Los Bálsamos son de consistencia más espesa, son poco volátiles y propensos a sufrir reacciones de polimerización. Las Oleoresinas tienen el aroma de las plantas en forma concentrada y son típicamente líquidos muy viscosos o sustancias semisólidas.

De acuerdo a su origen los aceites esenciales se clasifican como naturales, artificiales y sintéticos.

Los naturales se obtienen directamente de la planta y no sufren modificaciones físicas ni químicas posteriores, debido a su rendimiento tan bajo son muy costosas.

Los artificiales se obtienen a través de procesos de enriquecimiento de la misma esencia con uno o varios de sus componentes, por ejemplo, la mezcla de esencia de rosa, geranio y jazmín enriquecida con linalool, o la esencia de anís enriquecida con anetol.

Los aceites esenciales sintéticos como su nombre lo indica son los producidos por la combinación de sus componentes los cuales son la mayoría de las veces producidos por procesos de síntesis química. Estos son más económicos y por lo tanto son mucho más utilizados como aromatizantes y saborizantes (esencias de vainilla, limón, fresa, etc.).

Desde el punto de vista químico y a pesar de su composición compleja con diferentes tipos de sustancias, los aceites esenciales se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de sustancias que son los componentes mayoritarios.

Según esto los aceites esenciales ricos en monoterpenos se denominan aceites esenciales monoterpenoides (p.ej. hierbabuena, albahaca, salvia, etc.). Los ricos en sesquiterpenos son los aceites esenciales sesquiterpenoides (p.ej. copaiba, pino, junípero, etc.). Los ricos en fenilpropanos son los aceites esenciales fenilpropanoides (p.ej. clavo, canela, anís, etc.). [6]

#### 2.2.3.3 Distribución y estado natural

Los aceites esenciales se encuentran ampliamente distribuidos en unas 60 familias de plantas que incluyen las Compuestas, Labiadas, Lauráceas, Mirtáceas, Pináceas, Rosáceas, Rutáceas, Umbelíferas, etc.

Se les puede encontrar en diferentes partes de la planta:

En las hojas (ajenjo, albahaca, buchú, cidrón, eucalipto, hierbabuena, limoncillo, mejorana, menta, pachulí, quenopodio, romero, salvia, toronjil, etc.).

En las raíces (angélica, ásaro, azafrán, cálamo, cúrcuma, galanga, jengibre, sándalo, sasafrás, valeriana, vetiver, etc.).

En el pericarpio del fruto (limón, mandarina, naranja, etc.), en las semillas (anís, cardamomo, eneldo, hinojo, comino, etc.).

En el tallo (canela, caparrapí, etc.).

En las flores (árnica, lavanda, manzanilla, piretro, tomillo, clavo de olor, rosa, etc.).

En los frutos (alcaravea, cilantro, laurel, nuez moscada, perejil, pimienta, etc.).

#### **2.2.4 El clavo de olor (*Eugenia caryophyllus*/Clove)**

De aroma fuerte, picante y penetrante, el clavo no sólo ha sido valorado desde tiempos muy remotos como especia en gastronomía, sino por las propiedades medicinales de su aceite esencial

##### **2.2.4.1 Descripción y Origen**

De la familia de las Mirtáceas (familia de árboles o arbustos perennifolios, ricos en aceites esenciales) [7], el clavo o clavero es un árbol que tarda unos 20 años en desarrollarse, con una altura entre 12 y 15 metros. Puede seguir produciendo fruto hasta 50 años. Sus hojas se parecen bastante a las del laurel. Posee flores regulares de cinco pétalos y numerosos estambres, y el rudimento del fruto que se sitúa debajo de la flor y no en su seno; de manera que cuando aquél llega a su plena madurez, el cáliz -que suele persistir- lo corona. Los pétalos plegados con los estambres dentro forman la cabeza del clavo.

El árbol del clavo es originario de las Molucas, donde crece en las tierras ribereñas del archipiélago indonesio. Indonesia produce la mayor cosecha de clavo, le siguen Madagascar, Tanzania, Sri Lanka, Malasia y la isla de Granada.

##### **2.2.4.2 Extracción**

Los clavos, capullos de flor sin abrir de este árbol, se cosechan cuando el árbol tiene entre 6 y 8 años. Los clavos se recogen a mano para no dañar las ramas y poner en peligro futuras cosechas. Los capullos cambian de color, pasando de un color rojizo claro a un color marrón oscuro a medida que se van secando al sol. Este proceso no puede acelerarse pues los clavos se vuelven demasiado secos y quebradizos, marchitos en realidad. El aceite

esencial se obtiene por destilación con agua o al vapor de los capullos aún no abiertos de las flores o de las hojas del árbol. El aceite es más pesado que el agua y tiene un color amarillo que se vuelve pardo cuando entra en contacto con el aire.

### 2.2.5 El Eugenol

El Eugenol es un derivado fenólico presente en la esencia del clavo (*Syzygium aromaticum*) aunque también puede extraerse de la pimienta, hojas de laurel, canela, alcanfor y otras plantas. Alrededor del 80.71% de la esencia de clavo está compuesta por Eugenol, pero hay otros agregados, como el acetato de eugenol (14,83%), el  $\beta$ -carofileno (4,14 %), y el ácido oleanólico triterpeno (03.2%). En la figura 1 se muestra la estructura molecular del eugenol y otros agregados en el clavo de olor. [8]

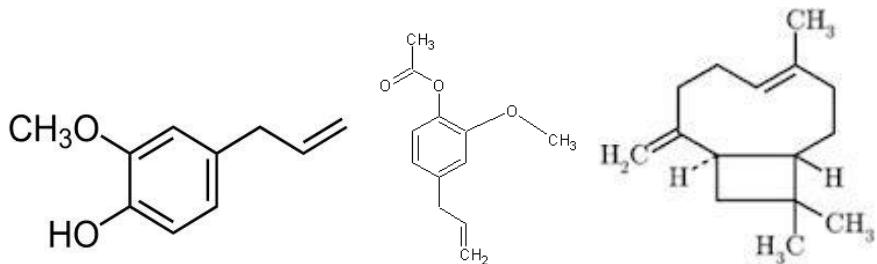


Fig. 1 Eugenol, acetato de eugenol y el  $\beta$ -carofileno

El eugenol es de consistencia líquida y aceitosa, de color amarillo claro, con aroma característico, poco soluble en agua y soluble en alcohol. El aceite de clavo ha sido utilizado desde el siglo XVI como antiséptico y anestésico local para aplicación tópica, hasta que Chislama en 1873, lo introdujo en la odontología y recomendó que se mezclara con óxido de zinc para formar una masilla de eugenolato de zinc y pudiera aplicarse directamente en las cavidades cariosas.

En odontología, actualmente el eugenol es empleado, a menudo mezclado con óxido de zinc, como material de obturación temporal, y es un componente de las preparaciones higiénicas orales. Igualmente se utiliza como sedante pulpar, cementante provisional, apósito quirúrgico, obturador de conductos, anestésico tópico, protector dental, como desinfectante en la obturación de los conductos radiculares y en el revestimiento pulpar.

Tópicamente forma parte de formulaciones de dentífricos y productos cosméticos y también de una formulación de aplicación tópica sobre el glande para evitar la eyaculación prematura.

#### 2.2.5.1 Toxicidad

A pesar de que su aplicación es común, el eugenol puede llegar a provocar lesiones cáusticas o quemaduras superficiales cuando es colocado en forma directa y en altas concentraciones en los tejidos blandos. La severidad del daño es proporcional al tiempo de exposición, a la dosis y a la concentración. Se ha visto que el eugenol puede llegar a mostrar tanto *in vivo* como *in vitro* diferentes tipos de toxicidad, tales como daño directo al tejido, dermatitis, reacciones alérgicas, disfunciones hepáticas, coagulación intravascular diseminada, hipoglucemia severa, e incluso la muerte por falla orgánica múltiple.

El eugenol puro en concentraciones mayores de 10-4 mmol/mL (> 600 mg/ml) produce la inhibición de la migración celular y modifica la síntesis de las prostaglandinas, lo que afecta la respiración celular, la actividad mitocondrial y produce severos cambios en la actividad enzimática de la membrana celular. En la mucosa labial y se ha observado una desnaturalización progresiva y fijación del citoplasma en la superficie del epitelio, seguida de licuefacción tisular, edema, pérdida de los puentes intercelulares y disolución de algunas fibras musculares superficiales. A altas concentraciones, el Eugenol estimula la liberación de superóxido de los neutrófilos, lo que aumenta el daño tisular en el sitio de inflamación.

El eugenol es bactericida a relativamente altas concentraciones (10-2 a 10-3 mmol/mL). Se han propuesto algunos mecanismos bioquímicos para explicar la citotoxicidad del Eugenol, como:

El eugenol puede ser oxidado por la enzima peroxidasa a un producto tóxico en los hepatocitos de ratas.

El eugenol y compuestos relacionados tienen una alta afinidad por la membrana plasmática a causa de su solubilidad lipídica.

El eugenol puede desacoplar la fosforilación oxidativa en la mitocondria.

Estos efectos tóxicos del Eugenol pueden explicar por qué su aplicación directa en pellets de algodón sobre el tejido pulpar ocasiona la exacerbación de los síntomas de la pulpitis. El contacto directo entre el tejido vital y el material que contiene Eugenol puede provocar daño al tejido.

Cuando se administra por vía oral a niños, el aceite de clavero ha sido asociado a acidosis láctica, coagulación intravascular diseminada, disfunción hepática e irritación de los tejidos mucosos. Se ha comunicado un caso de anestesia local facial permanente y ausencia de sudoración en un sujeto al que se le derramó en la cara aceite de clavo. También se han comunicado casos de irritación local, molestias, disfunción eréctil transitoria y eyaculación retrasada en exceso cuando se aplicó una crema con varios ingredientes entre ellos, el aceite de clavo.

Por vía intravenosa, el eugenol produce hipoxemia, disnea aguda y edema pulmonar con infiltrados intersticiales y alveolares. [9]

## 2.2.6 Técnicas de extracción e identificación de un aceite esencial

### 2.2.6.1 Destilación Por Arrastre Con Vapor

Los aceites esenciales poseen comúnmente puntos de Ebullición altos y son insolubles en agua, sin embargo, se pueden separar de su fuente natural usando el punto de ebullición del agua. Desde el punto de vista fisicoquímico este hecho se puede explicar así: cuando existen dos líquidos en un recipiente expuesto a la atmósfera, ambos contribuyen a la presión parcial sobre la superficie de los dos líquidos. Al aumentar la temperatura, la presión de vapor sobre la superficie del líquido aumentará, debido a que se incrementa el número de moléculas que pasan a la fase vapor.

Cabe recordar que el punto de ebullición de cualquier sustancia, solución o mezcla de sustancias, se alcanza cuando la presión de vapor de la sustancia, solución o mezcla iguala a la presión atmosférica que se ejerce sobre la sustancia, iniciándose a esa

temperatura la ebullición (o destilación si se recogen los vapores en un recipiente separado). [10]

De acuerdo con la ley de Dalton, la relación de las presiones de vapor de dos líquidos es directamente proporcional a las concentraciones molares de ambas sustancias en la fase gaseosa. Así, si cada uno de los componentes tiene una presión de vapor a cierta temperatura, su relación molar se formula de la manera descrita por la ecuación (1).

$$\frac{P_A}{P_B} = \frac{M_A}{M_B} \quad (1)$$

Donde PA, PB son las presiones de vapor de A y B puros respectivamente. Y MA, MB son moles de A y B respectivamente.

Las consecuencias de este fenómeno para la química orgánica práctica es que, un componente de punto de ebullición elevado, con una presión de vapor relativamente pequeña, se puede obtener por co-destilación (o arrastre) con un líquido en el cual sea inmiscible. Para ello se utiliza típicamente el agua como fuente de vapor. Así, los materiales de punto de ebullición alto pueden aislarse y purificarse combinándolos en un proceso de destilación con algún líquido de punto de ebullición inferior. Existen tres métodos por arrastre de vapor. [10]

#### Método Directo

En este método el material está en contacto íntimo con el agua generadora de vapor. En este caso se colocan en el mismo recipiente el agua y el material a extraer, se calienta a ebullición y el aceite extraído es arrastrado junto con el vapor de agua hacia un condensador, que enfriá la mezcla, la cual es separada posteriormente para obtener el producto deseado. Este método es usado de preferencia cuando el material a extraer es líquido o cuando se utiliza de forma esporádica. [11]

#### Método Indirecto

En este método se emplea vapor saturado o vapor sobrecalentado, generado fuera del equipo principal, ya sea por una caldera, una olla de presión o un matraz adecuado. [11]

## Hidrodestilación

Esta es una variante del método directo de la destilación por arrastre de vapor, en ésta se coloca una trampa al final del refrigerante, la cual va separando el aceite del agua condensada, con lo cual se mejora y facilita el aislamiento del aceite esencial. También puede montarse como un reflujo, con una trampa de Clevenger para separar aceites más ligeros o pesados que el agua. [11]

### 2.2.6.2 La Extracción Soxhlet

La extracción sólido-Líquido se usa a menudo para extraer un producto natural a partir de su fuente natural, tal como una planta. Se escoge un solvente que disuelva selectivamente el compuesto deseado pero que deje los sólidos insolubles indeseados en la fuente natural. Un aparato de extracción continua sólido-líquido utilizado comúnmente en un laboratorio de investigación de productos naturales es el Extractor Soxhlet.

El Sólido que se va a extraer se coloca en un dedal hecho de papel de filtro, vidrio o porcelana porosa o fibra de vidrio. El dedal se inserta en el centro de la cámara. Un solvente de bajo punto de ebullición, se coloca en el balón de destilación de fondo redondo y se calienta hasta reflujo. Los vapores suben por el lado izquierdo hacia el condensador donde se condensan. El líquido condensado cae dentro del dedal que contiene al sólido. El solvente caliente comienza a llenar el dedal y extrae el compuesto deseado a partir del material vegetal. Una vez se llena el dedal con el solvente, el brazo de la derecha actúa como sifón, y el solvente, el cual contiene el compuesto deseado disuelto, se regresa dentro del balón de destilación. El ciclo vaporización-condensación-extracción-evacuación por el sifón, se repite varias veces, y el producto deseado se concentra en el balón de destilación. [12]

### 2.2.6.3 Destilación al Vacío

Cuando se trabaja con productos naturales, es frecuente que sean muy sensibles a la temperatura y se desnaturalicen o se descompongan si se calientan demasiado. Esta circunstancia impide que se puedan destilar en condiciones normales, ya que no pueden alcanzar su punto de ebullición a una atmósfera sin dañarse.

En estos casos se utiliza la destilación a baja presión, que permite disminuir la temperatura de ebullición hasta niveles aceptables. En los laboratorios bien dotados, esto se hace mediante un aparato llamado rotavapor (Fig.2), que combina calentamiento suave con baja presión. En su ausencia, se puede construir un aparato de destilación conectado a un sistema de vacío (Fig. 3). [13]

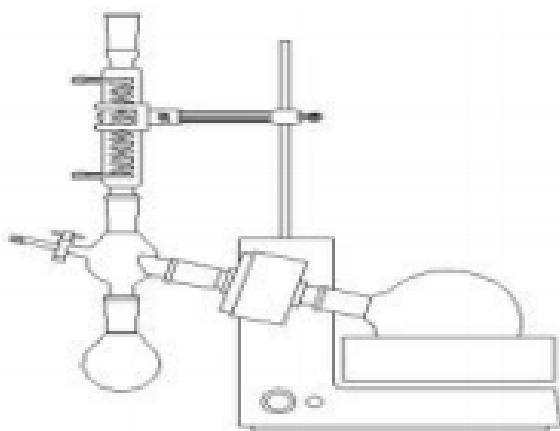


Fig. 2 Rotavapor

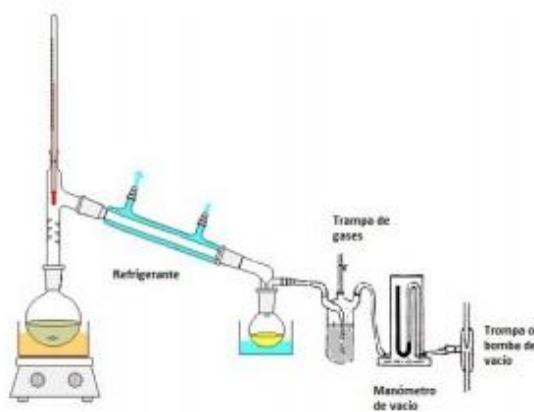


Fig. 3 Sistema de destilación al vacío

#### 2.2.6.4 Cromatografía De Capa Fina

La cromatografía permite separar los compuestos de una mezcla por sus diferencias de retención en una fase fijadora y de elución por un fluido que la atraviesa. Las diferencias

de retención se deben a afinidades de adsorción, de solubilidad en un medio fijo o de fijación por enlaces iónicos; las diferencias de elución se deben, principalmente, a la mayor o menor solubilidad en el disolvente que circula, o en su volatilidad si se pasa un fluido gaseoso. Es decir, el balance (afinidad por el soporte/afinidad por el eluyente) determina la mayor o menor velocidad de elución de cada componente, lo que permite separarlos. [13]

La cromatografía en lámina delgada sirve para separar pequeñas cantidades de una mezcla y se usa, generalmente con fines analíticos y, también, como técnica semipreparativa para separar cantidades del orden de varios mg. [13]

El adsorbente se extiende en una capa delgada sobre una placa de vidrio; para ello, se forma una papilla que se aplica con un dispositivo que deja un espesor constante, que para la CCF analítica es de 0,1 a 0,25 mm. Se venden distintos grados de silicagel, alúmina y celulosa para CCF, los cuales llevan un adhesivo para que la capa no se desprenda del vidrio ni se desintegre en polvo.

Una vez prepara la placa se seca en la estufa. La mezcla de los productos a separar se sitúa en la línea base y el disolvente se hace ascender por capilaridad dentro de una cámara cerrada con su atmósfera saturada de vapores del mismo. [13]

Los componentes de la mezcla ascienden más o menos según su polaridad; los menos polares ascienden en primer lugar y, con los disolventes más polares, avanzan más. Conviene hacer algunos ensayos previos para elegir el disolvente adecuado o la mezcla de disolventes, de tal modo que los componentes de la mezcla se desplacen a zonas intermedias.

Se llama  $R_p$  de un componente, en condiciones definidas, al cociente entre las distancias recorridas por el frente y el producto. Como lo muestra la ecuación (2).

$$R_p = \frac{\text{Distancia recorrida por el frente}}{\text{Distancia recorrida por el producto}} \quad \text{Ecuación (2)}$$

Una sustancia puede identificarse por su  $R_p$  si se hace correr, simultáneamente, una mezcla patrón.

El revelado de las manchas se hace observando las placas con luz UV, exponiéndolas a vapores de I<sub>2</sub> o pulverizando con reactivos (SO<sub>4</sub> H<sub>2</sub>, reactivos específicos colorantes, etc.) [13]

## 2.2.7 La Piel

### 2.2.7.1 Anatomía de la piel

La piel se define como el mayor órgano funcional del cuerpo humano, cubre un área de 1,5 a 2 metros cuadrados en un adulto medio. Sus funciones son muy variadas, entre ellas, proteger el medio interno de los efectos destructivos del medio exterior y establecer la comunicación entre ambos. La piel está formada por varias capas celulares estratificadas, dispuestas paralelamente y presentando funciones diferentes. [14]

La epidermis es la capa más externa y está formada por cinco estratos celulares, el más interno, el estrato basal, se halla dispuesto de modo de empalizada y se está dividiendo constantemente.

Las células así producidas son empujadas a la superficie, pero, en el camino, su núcleo se degenera y mueren, dando lugar al estrato más exterior o estrato córneo. Este, de un espesor de veinticinco a treinta células muertas, contiene una proteína insoluble e indigerible llamada queratina. El estrato lúcido, el quinto, sus células contienen eleidina, sustancia transparente o lúcida formada por queratohialina, a partir de la cual se produce queratina. La queratina se dispone en un entramado laxo que permite gran movilidad, pero que, al mismo tiempo impide la penetración de bacterias, la absorción de agua del exterior o la pérdida de agua corporal a través de la evaporación. Justamente encima de la capa más interna, ocho o diez filas de células poligonales con aspecto espiculado constituyen el estrato espinoso. Al igual que el estrato basal, este contiene también melanina, pigmento que forma gránulos que se van fragmentando a medida que la célula asciende a la superficie para desprenderse finalmente con la queratina. La melanina protege la piel contra la exposición excesiva a los rayos ultravioleta, cuya energía es absorbida por el pigmento, que se oxida y se vuelve más oscuro. [14]

El tercer estrato de la epidermis está compuesto por dos o tres capas de células que son la fuente de la queratina (proteína insoluble, rica en azufre). Contiene gránulos de queratohialina a los que el estrato debe su nombre: estrato granuloso.

La epidermis se halla en constante actividad reponiendo las capas que van desprendiéndose, lo que constituye un importante factor en el proceso de curación de las heridas o en el crecimiento de un trasplante cutáneo. La epidermis es exclusivamente celular, y la nutrición de los cinco estratos corre a cargo de los líquidos tisulares que difunden hacia arriba desde los espacios intercelulares de la dermis, situada debajo. [14]

La dermis es el tejido que está después de la epidermis. Sus principales funciones son las de nutrición, comunicación y control de la temperatura de la piel. Consta de dos capas; la superior irrigada por abundantes vasos sanguíneos, y la inferior, formada por células que poseen una gran actividad metabólica, separadas por el tejido conjuntivo, constituido a su vez, por macromoléculas (proteínas fibrosas, colágeno, elastina y mucopolisacáridos). La elastina es una proteína que le confiere elasticidad a la piel. [14]

La hipodermis o capa subcutánea: Su composición varía de acuerdo a la parte del cuerpo que se estudie. Está constituida por células adiposas, y cumple funciones térmicas, mecánicas y de reserva de energía. [14]

Anexos: En la piel también se encuentran los pelos que cumplen funciones térmicas y mecánicas, las glándulas sudoríparas localizadas en la hipodermis en forma de tubos enrollados que eliminan agua en forma de sudor, regulando la temperatura corporal, y las glándulas sebáceas presentes en la dermis y que secretan el sebo. [14]

#### 2.2.7.2 Fisiología de la piel

Sistema hidroregulador: La vida cotidiana muestra que la piel es poco permeable al agua. El contenido de humedad de la piel determina la función protectora que posee la capa cornea, a través de las resistencias mecánicas, microbiológicas y micológicas.

El contenido de humedad de la capa cornea depende de la velocidad de absorción y de la velocidad de evaporación del agua. Esta última, condicionada por la humedad del medio ambiente en contacto directo con la piel y sobre todo, por el contenido de la capa

cornea en componentes azotados higroscópicos (20%, aminoácidos libres y oligopeptidos), y lípidos (40%) probablemente emulsiones.

Sistema respiratorio: Es bien conocido que la piel respira, consumiendo oxígeno y eliminando gas carbónico, y que la velocidad al cual ocurre este proceso disminuye con la edad. La utilización de agentes surfactantes, al parecer, aumenta el consumo de oxígeno. Este aumento puede estar asociado a un mecanismo natural de defensa de las células metabolizantes, ante la presencia de un agente químico extraño.

Barrera ácida: La piel normal es ligeramente ácida. Su pH varía de 4 a 5 según la parte del cuerpo que se estudie, la edad y el individuo. Se cree que la acidez de la piel se deba a una reacción de defensa natural contra las bacterias y hongos y por otro lado, a las sustancias que lo regulan (de origen desconocido).

#### 2.2.7.3 Alteraciones De La Piel

Los constituyentes de las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, son por lo general, sustancias extrañas para la piel. Es por ello, que se hace importante identificar y eliminar de las preparaciones todas aquellas sustancias que sean capaces de generar irritaciones o reacciones alérgicas sobre la piel.

Irritaciones: Se producen como resultado del contacto de la piel con sustancias cáusticas o agresivas (irritantes). La intensidad del efecto depende de la concentración, de la naturaleza y de la duración de la exposición al agente. Como irritantes primarios podemos considerar, por ejemplo, los jabones de ácidos grasos de bajo peso molecular (C10-C12), las sales de amonio cuaternario, y ciertos constituyentes de los aceites esenciales, como los aldehídos alifáticos.

Reacciones alérgicas de contacto: Es una respuesta específica del sistema inmunitario producida por el organismo, debido al contacto previo con un antígeno o sustancia extraña. Normalmente, cuando estas sustancias entran dentro de nuestro organismo, el conjunto de células inmunitarias competentes (células de Langerhans) y proteínas especializadas (anticuerpos), se activan con el fin de reconocerlas y destruirlas. Producto de esta

activación, se liberan mediadores de respuesta como la histamina, desencadenando la reacción alérgica. [14]

Se ha demostrado que la piel permite el paso de ciertas moléculas desde su superficie, atravesando el estrato córneo bajo la influencia de un gradiente de concentración, y su subsiguiente difusión a través del estrato córneo, epidermis viable y dermis, para alcanzar finalmente el torrente circulatorio. A este proceso se le conoce como absorción percutánea y tiene las ventajas de evitar el efecto de primer paso hepático, la degradación enzimática a nivel gastrointestinal, alcanzar niveles plasmáticos más constantes, y evitar el dolor propio de una administración intramuscular o subcutánea, resultando así en una vía más confortable para el paciente.

Cuando el medicamento se deposita sobre la piel, entra en contacto con el manto hidrolipídico. Una vez que se incorpora a esta capa superficial puede penetrar hacia capas más profundas, ya sea difundiendo a través del estrato córneo (vía transepidérmica) o a través de los folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas (vía transapendicular).

La vía transepidérmica es la más importante y los fármacos que penetren a través de ella pueden seguir dos vías de entrada: la intracelular o transcelular a través de los queratinocitos y la vía intercelular a través de los intersticios celulares. Una vez que la molécula permea a través de los diferentes estratos de la piel, llega a los capilares sanguíneos debiendo alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas que le permitan ejercer un efecto terapéutico a nivel sistémico. [15]

La vía intercelular parece ser el camino difusional predominante, para la mayoría de las moléculas que deben atravesar el estrato córneo; así la sustancia permeante debe difundir a través de la matriz lipídica intercelular, por lo que la difusión de las moléculas de carácter lipófilo a través del estrato córneo se ve favorecida. Sin embargo, la sustancia permeante tiene que atravesar, secuencial y repetidamente, un número de dominios lipofílicos e hidrofílicos. [15]

#### 2.2.7.4 Aplicaciones Farmacéuticas En La Piel

La vida útil de una aplicación farmacéutica de uso tópico, se inicia cuando ésta entra en contacto con la piel y culmina una vez cuando es metabolizada o evaporada. Debido a que los productos farmacéuticos permanecen en contacto con los tejidos vivos durante un largo intervalo de tiempo, es de suma importancia que las sustancias que son parte de su formulación no sean nocivas y conserven sus propiedades físico-químicas, a fin de obtener productos estables y de presentación agradable. Por otro lado al ser la piel el tejido donde habitualmente se aplican estas preparaciones, se hace necesario revisar su anatomía, fisiología y posibles alteraciones, además de la composición de la membrana biológica. [14]

#### 2.2.8 La Anestesia

La anestesia general es una depresión reversible del sistema nervioso central inducido por fármacos, por lo general, con fines quirúrgicos. El agente anestésico ideal provoca una pérdida de conciencia asociada con amnesia e hipnosis. El anestésico general ideal también debe atenuar de manera significativa o abolir la sensación de dolor (analgesia), los movimientos musculares y el control de los sistemas autónomos con la finalidad de facilitar el procedimiento quirúrgico y la recuperación posoperatoria del paciente. Por desgracia, hasta el momento no se dispone de un solo fármaco que desempeñe todas estas acciones. Por lo tanto, en la práctica de anestesia general se requiere la administración de varios fármacos a fin de poder alcanzar los objetivos de hipnosis, analgesia y abolición de los movimientos. [15]

Desde el punto de vista químico, estos fármacos deben ser físicamente estables, no inflamables, atóxicos y residentes a la biodegradación por agentes activos.

##### 2.2.8.1 Tipos de anestésicos

- Anestésico inhalatorios: La anestesia general fue descubierta con el uso del dietiléter en la década de 1840-50. Con esa finalidad también se utilizó el cloroformo hasta que los progresos de la química del flúor en la década de 1940-50

permitieron el desarrollo de los anestésicos inhalatorios más potentes modernos. Estos agentes siguen siendo la piedra fundamental de la anestesia general de mantenimiento debido a la facilidad de su aplicación y la posibilidad de aumentar y disminuir con rapidez la concentración de fármaco en el organismo. En la población pediátrica, los anestésicos inhalatorios se usan con frecuencia para inducir la anestesia, mientras que en los adultos la utilización de agentes inhalatorios es precedida por la administración de anestésicos intravenosos. [16]

Los anestésicos inhalatorios modernos están constituidos principalmente por compuestos como haluros de alquillos, derivados del éster y gases inorgánicos.

- Anestésicos intravenosos: La definición de anestésico intravenoso ideal aislado aún no se ha establecido con claridad. Los agentes sedantes/hipnóticos, como los barbitúricos, las benzodiazepinas, el propofol y el etomidato inducen la pérdida de la conciencia sin analgesia ni abolición de los movimientos. La ketamina (un anestésico disociado) induce un grado profundo de analgesia y amnesia, pero los pacientes pueden parecer alerta y preservan algunos reflejos protectores. En consecuencia, la mayoría de estos agentes se utilizan para la inducción de anestesia general y luego se los combina con otros fármacos, tales como opiáceos, óxido nitroso o anestésicos inhalatorios potentes, para inducir perdida de la conciencia, analgesia y abolición de los movimientos.[16]

En tanto que agentes inductores, los anestésicos intravenosos no deberían tener un comienzo de acción rápido y ser metabolizados con la formación resultante de sustancias inactivas. De igual manera, estos fármacos están desprovistos de efectos colaterales cardiovasculares y respiratorios, disminuyen la presión intracraniana y favorecen una rápida recuperación del estado de conciencia sin sedación, amnesia o náuseas residuales. [16].

- Anestésicos locales: Los anestésicos locales bloquean en forma reversible la conducción de los impulsos en cualquier parte del sistema nervioso y en la totalidad de los nervios, incluidos los nervios sensitivos motores y las vías autónomas. Estos compuestos a menudo se utilizan para inducir una perdida transitoria de la

sensibilidad en un área circunscripta del cuerpo sin provocar una perdida general de la conciencia. Este efecto se puede aprovechar para abolir la sensación de dolor (o incluso vasoconstrictores simpáticos) en áreas corporales específicas. En consecuencia, los anestésicos locales se utilizan para evitar en procedimientos quirúrgicos u odontológicos y en casos de traumatismo o enfermedad. [16]

Los anestésicos ligeramente solubles se utilizan de manera exclusiva en forma superficial (tópica), dado que la adsorción lenta de estos fármacos garantiza la inocuidad de estos compuestos cuando se los emplea en la manipulación de úlceras, heridas y lesiones de las mucosas. La anestesia inducida por estos agentes es menos completa que la inducida por los compuestos solubles, pero la duración del efecto es más prolongada. [16]

A medida que la concentración del agente anestésico local aplicado en un nervio aumenta también aumenta el umbral de excitación, disminuye la conducción del impulso nervioso, declina la velocidad de aumento y la amplitud del potencial de acción y, por último, se anula por completo la capacidad de generar un potencial de acción. [16]

La acción de bloqueo nervioso de los anestésicos locales depende del pH. Dado que estos fármacos por lo general son comercializados como sales hidrosolubles, las soluciones inyectables son ligeramente ácidos. Para que pueda bloquear la actividad nerviosa es necesario que el anestésico local experimente una desprotonización y difunda a través de la membrana celular para llegar al sitio de acción intercelular. [16]

- **Anestésicos tópicos:** Las sales y las bases de los ésteres y las amidas comentados antes se utilizan para inducir anestesia tópica (superficial). Estas sales no atraviesan la piel indemne, pero ambas formas pueden penetrar a través de superficies cutáneas desnudas o con tejidos de granulación. La forma básica alivian el prurito, el ardor y el dolor superficial de la piel intacta, pero la penetración cutánea es limitada. Las heridas, las úlceras y las quemaduras se tratan de manera preferente con preparaciones algo insolubles en los líquidos tisulares. Las sales y bases tópicas anestesian con rapidez las mucosas nasal, bucal faríngea, laríngea, traqueal, bronquial y uretral. Muchos de estos agentes también se utilizan como tópicos oculares para diversos procedimientos, tales como la tonometría y la gonioscopia, la

extracción de cuerpos extraños de la córnea o procedimientos quirúrgicos breves de la córnea o la conjuntiva.[16].

#### 2.2.8.2 La Anestesia bucal

Los anestésicos pertenecientes al grupo amida como la lidocaína, mepivacaina, prilocaina, bupicaina, etidocaina y articaina, son los que se utilizan en la actualidad, demostrando un gran perfil de seguridad y una muy baja incidencia de reacciones de alérgicas. [17]

Las reacciones alérgicas asociadas con los anestésicos tipo amida asociadas tienen una incidencia desconocida, se habla de que éstas no superan 1% de todas las reacciones adversas producidas por anestésicos locales. A pesar de las reacciones adversas se atribuyen a una reacción anafiláctica, en la gran mayoría de los casos responden a otras situaciones como reacciones tóxicas por la dosis, factores psicológicos o reacciones a los componentes de los anestésicos locales como conservantes, antioxidantes y vasoconstrictores. No parece haber reacciones alérgicas cruzadas entre ellos a pesar de tener el mismo grupo amídico. [17]

#### 2.2.8.3 Estructura química de anestésicos bucales

Los anestésicos bucales o locales son bases débiles ligeramente hidrosolubles, su estructura química está formada por un anillo aromático que confiere liposolubilidad a la molécula mientras que la amina terciaria hidrosolubilidad. Entre las amidas, amina terciaria y el anillo aromático hay una cadena hidrocarbonada que las une, la cual puede ser éster o amida. Esta característica es la que permite clasificar a los anestésicos bucales o locales de tipo éster o amida. [17]

Cada una de las partes que componen los anestésicos locales tiene una función específica:

Anillo aromático: confiere las características al anestésico local de la molécula hidrofóbica o lipofílica, permitiéndole penetrar la membrana celular nerviosa, que en su parte media está formada por lípidos de carga negativa. Es el responsable de la penetración, fijación y la actividad del fármaco.

Cadena intermedia: separa el polo hidrofílico (cadena terminal) y el hidrofóbico (grupo aromático), manteniendo así la estructuras en equilibrio. Puede estar formada por un enlace éster (-COO-) o amida (NHCO). Es la responsable de desplazar el ion calcio de su sitio de unión que se encuentra en los canales de sodio y potasio, impidiendo que estos se cierren, perpetuando así la fase de despolarización.

Cadena hidrocarbonada: influye en la liposolubilidad del anestésico, que aumenta con el tamaño de la cadena, además en su toxicidad y duración de acción.

Grupo amino terminal: confiere las características de molécula hidrofílica al anestésico local o bucal, lo que permite que la solución anestésica alcance una concentración adecuada dentro de célula para cumplir su función. [17]

Los anestésicos de los grupos éster no se utilizan en la actualidad por la gran cantidad de reacciones alérgicas que se reportaron tras su uso, a este grupo pertenecen la procaína, propoxicaína y la tracaína. Las reacciones a este grupo se deben a que durante su metabolismo producen el ácido para-aminobenzoico, altamente antigénico. [17]

#### 2.2.8.4 Efecto del eugenol como anestésico bucal

Son múltiples sus efectos y sus mecanismos de acción postulados.

Una de las propiedades atribuidas al Eugenol es el alivio del dolor al aplicarlo en los órganos dentales. El Eugenol es un bloqueador irreversible de la conducción nerviosa y en concentraciones bajas, es capaz de reducir la transmisión sináptica de la zona neuromuscular.<sup>3, 5,6</sup> Varios estudios han concluido que el Eugenol inhibe la ciclooxygenasa, favoreciendo el efecto analgésico y anestésico al lograr la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.<sup>1, 3</sup> A bajas concentraciones el Eugenol inhibe la

actividad nerviosa de forma reversible, como un anestésico local. Después de la exposición a altas concentraciones de Eugenol, la conducción nerviosa es bloqueada irreversiblemente, indicando un efecto neurotóxico. El Eugenol igualmente reduce la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. Las fibras nerviosas sensoriales y sus funciones desempeñan un papel importante en la generación de la respuesta inflamatoria, ya que los nervios sensoriales en la pulpa dental contienen péptidos vasoactivos, como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y otros. El hecho de que el Eugenol inhiba la actividad nerviosa y los componentes vasculares de la respuesta inflamatoria, así como la relación entre estos elementos, puede estar vinculado con sus posibles efectos antiinflamatorios. [18]

Los efectos provocados por especies reactivas de oxígeno son eventos moleculares relacionados con el daño tisular. Son múltiples los estudios que han demostrado la capacidad antioxidante del Eugenol y compuestos relacionados (como el isoeugenol), de inhibir la peroxidación lipídica inducida por especies reactivas de oxígeno.<sup>7-10</sup> Igualmente inhibe la formación radical superóxido en el sistema xantina-xantina oxidasa,<sup>8,9,11</sup> así como la generación del radical hidroxilo, previniendo la oxidación de Fe<sup>2+</sup> en la reacción de Fenton, la cual genera este radical que es uno de los más agresivos a los tejidos, por todas las reacciones que desencadena. Toda esta propiedad quimiopreventiva puede estar dada por una actividad scavenger de radicales libre. [18]

#### 2.2.8.5 Aplicación del Eugenol en la Periodoncia:

El aceite de clavo de olor (90 % eugenol), actúa como un suave anestésico bucal, alivia lecciones en la boca y dolor en la encías. Tiene una "fuerte actividad" contra las bacterias asociadas con formación de placa y ayuda a reducir el mal aliento. También ayudando a adormecer el dolor en los dientes y combatir las bacterias que producen infección e inflamación. [19]

Además es de gran ayuda para el alivio en:

- Dolor de gingivitis/ periodontal.
- Dolor postoperatorio.
- Tensión y ansiedad antes la cirugía.

- Maltrato durante la cirugía.
- Aumenta la circulación después de la cirugía. [19]

## 2.2.9 Constituyentes en las preparaciones farmacéuticas

Existe una gran diversidad de preparaciones farmacéuticas y cosméticas, con características físico-químicas y organolépticas diferentes, según la demanda. La industria química tiene la obligación de producir una gran variedad de sustancias de base que puedan ser utilizadas para la formulación de estas preparaciones. Es por esta razón, que nos limitaremos a mencionar de manera general cuales son los constituyentes más utilizados, y la razón fundamental de su utilización, ilustrando nuestros comentarios con ejemplos.

### 2.2.9.1 Constituyentes Oleosos

Su empleo en las preparaciones cosméticas se justifica ya que poseen un rol de barrera protectora contra la pérdida de humedad, luego de su aplicación sobre la piel. Además, son utilizados en el transporte de sustancias liposolubles (perfumes, pigmentos, etc.) y en la formulación de productos farmacéuticos por sus características terapéuticas. [14]

- Aceites minerales, Vaseline y ceras minerales:

Su utilización ha sido controversial; los profesionales de la medicina le atribuyen efectos negativos (dificultan el proceso de transpiración de la piel, son agentes extraños para el organismo, no poseen capacidad de penetración, son potencialmente cancerígenos, etc.) superiores a los efectos positivos (suprinen la pérdida natural de humedad). Pero estudios realizados, han permitido concluir que son productos muy beneficiosos en la formulación de preparaciones cosméticas.

Los aceites minerales son hidrocarburos líquidos, las vaselinas hidrocarburos insaturados, y las ceras minerales (también conocidas como ceras de parafina) hidrocarburos saturados de peso molecular elevado. Estas últimas son frecuentemente utilizadas para modificar el comportamiento reológico de muchas formulaciones y por inhibir la cristalización de otros constituyentes.

- Aceites y Grasas Vegetales y Animales. Derivados

Los productos originales son triglicéridos de ácidos grasos, insaturados o saturados, que poseen cadenas lineares largas (C12 –C18), y son menos hidrófilos que los anteriores. Presentan capacidad de penetración a los tejidos y contienen vitaminas, esteroides, lecitina (lipoproteína celular natural), etc... Que le confieren propiedades nutritivas y emolientes interesantes.

- Ceras animales y vegetales. Derivados

Son esteres de ácidos grasos naturales, de esteroles o de alcoholes triterpénicos. Son más hidrófilos que los anteriores y poseen una buena capacidad de penetración a través de la piel, debido probablemente al número elevado de grupos hidroxilos libres de sus constituyentes. La cera de abeja, la lanolina y sus derivados, son algunos ejemplos de este grupo.

La cera de abeja se utiliza principalmente como agente solidificante. La lanolina y sus derivados obtenidos por esterificación de grupos hidroxilos libres, son muy utilizadas como agentes transportadores de sustancias liposolubles y agentes emolientes; ellos reemplazan las grasas naturales de la piel y contribuyen con su elasticidad.

Dentro de este grupo se encuentran los esteres de síntesis de ácidos grasos y los alcoholes pesados (C12 –C18).

- Alcoholes grasos y esteroles

Ellos son utilizados como emolientes por su poder de penetración de la piel, neutralizan parcialmente el poder de oclusión de constituyentes menos polares, y disminuyen la fluidez de muchas preparaciones, sin alterar sus propiedades reológicas; no son irritantes, ni tóxicos y son químicamente estables. Los alcoholes cetílico y esteárico, al igual que el colesterol, son representantes de este grupo.

- Aceites y ceras de silicona

Son polímeros orgánicos / inorgánicos, de larga cadena con átomos de silicio y de oxígeno. No son tóxicos ni irritantes, poseen una gran estabilidad química, y su viscosidad depende de la temperatura. Ellos son en consecuencia, frecuentemente utilizados en las preparaciones cosméticas.

#### 2.2.9.2 Agua Y Constituyentes Polares

Son utilizados en la preparación de productos sin aceite, al igual que en formulaciones que contienen componentes apolares. [14]

- Agua

Es el más utilizado por su compatibilidad, su ausencia de toxicidad, sus propiedades solventes y diluyentes. Se usa en su forma destilada o desionizada, ya que ciertos iones pueden causar efectos indeseables: enranciamiento de aceites vegetales y animales, desestabilización de emulsiones, coloración indeseable, desarrollo de bacterias. Para las preparaciones inyectables, se le hace una destilación especial para eliminar los residuos pirógenos.

- Alcoholes

Los alcoholes monohidratados (etílico, propílico e isopropílico) son utilizados como solventes, desinfectantes y astringentes. Su evaporación rápida le proporciona a la piel un efecto refrescante.

Los alcoholes polihidratados (propilen-glicol, glicerina, sorbitol) son empleados como solventes y por sus propiedades higroscópicas, que permiten conservar la humedad de ciertas preparaciones. Ellos poseen también, una buena capacidad de penetración de la piel y mejoran las propiedades reológicas de las preparaciones cosméticas.

- Agentes viscosantes:

Son compuestos muy diversos, de origen vegetal, animal o sintético, que poseen la propiedad de ser hidrófilos. Son utilizados para espesar las preparaciones que tienen baja viscosidad y para estabilizar las emulsiones de fase continua acuosa. Los más utilizados son: los mucílagos vegetales (goma arábiga, goma tragacanto), los alginatos, los derivados

de la celulosa (metilcelulosa y carboximetilcelulosa), las proteínas y los productos de degradación (gelatina) y ciertas sustancias vegetales (bentonita).

La carboximetilcelulosa es preparada a partir de la celulosa, el cual es el principal polisacárido constituyente de la madera y de todas las estructuras vegetales. La carboximetilcelulosa, o sal de sodio del éter carboximetílico de celulosa es muy soluble en agua y puede ser fermentada por los intestinos. En concentraciones altas puede causar problemas intestinales. Presenta un color blanco y es inodoro e insípido.

- Conservadores

Se incorporan a la formulación con la finalidad de protegerla contra la contaminación microbiana y la oxidación. La preservación de los productos farmacéuticos y cosméticos contra mohos, levaduras, y bacterias se hace necesaria cuando existen nutrientes disponibles y las condiciones ambientales adecuadas para su crecimiento. Estos microorganismos pueden ocasionar cambio de olor, color y consistencia del producto, haciéndolos inseguros e inaceptables para su uso.

Los parabenos son los preservativos más comunes en la industria farmacéutica y de alimentos. Son ésteres del ácido p-hidroxibenzólico. Tienen características que lo hacen ideal para la conservación de productos de esta índole. Entre ellas, se destacan las siguientes: Presentan menos efectos negativos en el producto final, amplio espectro de efectividad contra microorganismos, bajo costo relativo a la cantidad usada, se consideran seguros y de baja toxicidad. En la figura 4 se muestra la fórmula química de los parabenos.

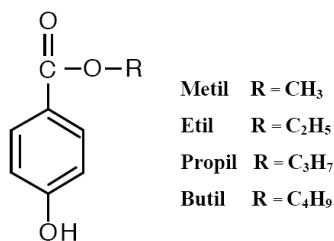


Fig. 4 Estructura química general de los parabenos.

Generalmente se utilizan concentraciones de 0,2 % p/p de metil parabeno, 0,15 % p/p etil parabeno, 0,02 % p/p propil parabeno y butil parabeno. En Venezuela el ácido p-hidroxibenzólico y sus ésteres se declaran solamente en forma cualitativa. [36]

Se ha demostrado que el uso del metil y propil parabeno a concentraciones de 0,18 p/v y 0,02 p/v respectivamente son adecuados como conservadores de emulsiones submicrométricas (o nanoemulsiones) de uso farmacéutico. [37]

#### 2.2.9.3 Fenómenos Interfaciales

Un fenómeno interfacial es por definición un fenómeno que se produce en una interfase o cuya existencia está ligada a la presencia de una interfase. Una interfase es el límite entre dos fases inmiscibles. La propiedad más relevante de la interfase es su área, la cual es en general grande en la mayoría de las aplicaciones de interés. Al dispersar una fase en otra, se obtienen varios sistemas, llamados dispersiones en forma genérica.

#### 2.2.9.4 Surfactantes

Los surfactantes son sustancias cuyas moléculas poseen a la vez un grupo polar y un grupo apolar; los grupos polares más comunes son los grupos: carboxilato, sulfonato, sulfato, amonio y fosfato. Los grupos hidroxilo y éter deben tener un cierto orden de multiplicidad para producir un grupo polar apropiado (poliol, poliéster). En cuanto al grupo apolar es en general una cadena hidrocarbonada de tipo alquilo o alquil-ariilo con típicamente 12 a 20 átomos de carbonos.

La figura 5 indica la estructura molecular de algunos de los surfactantes más corrientes. Usualmente se clasifican los surfactantes de acuerdo a su ionización en medio acuoso. Aquellos que se disocian en un ion surfactante cargado negativamente (anión) y un catión metálico se llaman surfactantes aniónicos. A esta categoría pertenecen los jabones o carboxilatos, los alquilbenceno sulfonatos (detergentes en polvo), el dodecil (éster) sulfato (agente espumante más corriente), y los xantatos (agentes colectores para flotación de minerales). Estos son los surfactantes más importantes desde el punto de vista de la producción ya que representan más del 50% del total y son los más utilizados en el área cosmética y farmacéutica.

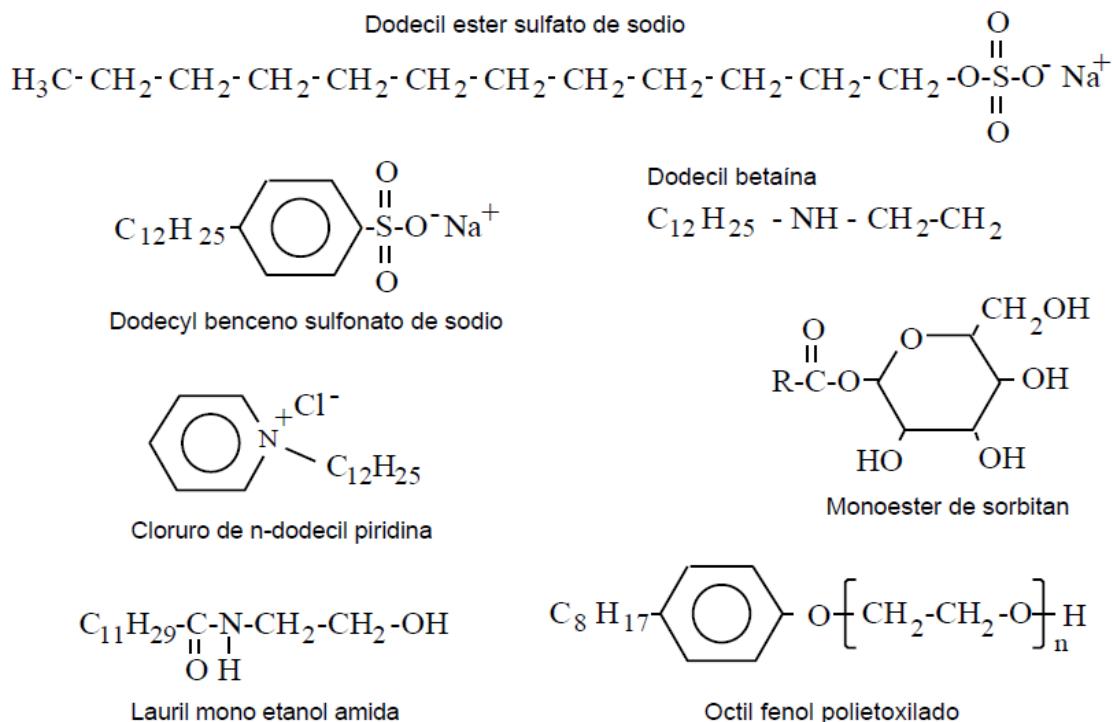
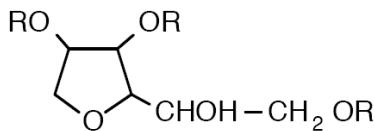


Fig. 5 Algunos Surfactantes de uso común

Los surfactantes no iónicos son buenos detergentes, humectantes y emulsionantes. En solución acuosa no se ionizan, puesto que ellos poseen grupos hidrófilos del tipo alcohol, fenol, éter o amida. Los surfactantes no iónicos presentan grandes ventajas en su aplicación en la industria farmacéutica, en lo que respecta a estabilidad, compatibilidad y toxicidad. Además, son moléculas muy bien toleradas por la piel y producen menos irritabilidad que los surfactantes aniónicos. Los compuestos más usados de este tipo, son los ésteres de ácidos grasos, como los de la serie Tween y Span, ambos provenientes de la esterificación de anillos de sorbitan.

La serie de surfactantes Span son ésteres de sorbitan desde monolauratos hasta trioleatos, con un rango de anfifilicidad que depende del grado de esterificación y el tipo de ácido graso utilizado, en el cual dominan las propiedades lipofílicas. En la figura 6 se observa la formula general de este tipo de molécula.



Donde **R** = H ó un radical de ácido graso (**R'-CO-**)

Fig. 6 Fórmula general de la serie Span.

La serie Tween posee un cierto número de grupos de óxido de etileno (EO), por lo que domina el carácter hidrofílico. En ellos. El anillo sorbitan posee entre 4 y 20 grupos EO y están esterificados con ácidos grasos para dar ésteres desde monolauratos hasta trioleatos. En la figura 7 se muestra la forma molecular de esta serie.

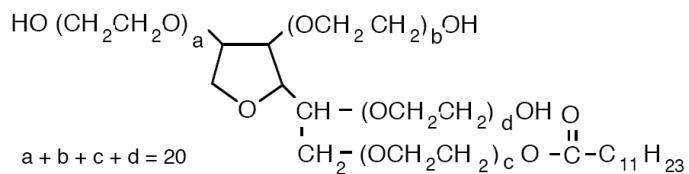


Fig. 7 Fórmula molecular del sorbitan monolaurato (Tween 20).

También están los catiónicos que poseen una carga positiva y los anfóteros que tienen a la vez una carga positiva y una carga negativa. [20]

Los surfactantes anfóteros se caracterizan por tener dos grupos funcionales: uno aniónico y otro catiónico. Los surfactantes poliméricos son producidos asociando estructuras polimerizadas de tipo hidrofílico o lipofílico, en forma de bloques o de injertos.

#### 2.2.9.5 Aplicaciones de los fenómenos Interfaciales

Las aplicaciones de los surfactantes en los procesos industriales se pueden citar una gran variedad de actividades e industrias que hacen uso extensivo de ellos.

El cuerpo humano hace uso de sustancias surfactantes en los alvéolos pulmonares, en los jugos biliares, en las lágrimas, en la saliva, etc., sin contar que las paredes celulares son membranas bicapas formadas de fosfolípidos, una variedad de surfactante anfótero.

Las industrias del sector higiene y salud producen un sin número de lociones, cremas, leches, espumas, ungüentos, suspensiones etc., en los cuales el acondicionamiento dispersado es esencial para conferirles las propiedades deseadas.

La industria de la limpieza, bien sea con fines domésticos (jabones, detergentes, fórmulas para lavar ropa o platos, desinfectantes etc.) ó industriales (metal mecánica, agro alimenticia) es la que hace el mayor uso de surfactantes en forma de polvos o líquidos.

La industria de la celulosa y del papel involucra también numerosos fenómenos interfaciales, tanto en sus operaciones básicas (dispersión de fibra, preparación de encolados para recubrimientos, y acabados) así como en los nuevos procesos, tal como el destinado de papel reciclado que reúne operaciones de detergencia, dispersión y flotación.

La industria agroalimenticia usa surfactantes en formulaciones pesticidas para pulverizar sobre las cosechas, en formulaciones limpiadoras o protectoras de frutas y vegetales, en el acondicionamiento de alimentos en forma de emulsiones, dispersiones o espumas. No habría mayonesa, ni helado, ni pan de emparedado esponjoso sin la presencia de surfactantes naturales o sintéticos.

Varias operaciones fundamentales de la industria química y petroquímica involucran fenómenos interfaciales: enriquecimiento de minerales por flotación, lixiviación, intercambio iónico, extracción líquido - líquido, etc. Ciertos procesos tienen su fundamento en un sistema dispersado como la polimerización en emulsión o en suspensión, y la fabricación de espumas sólidas o elastómeras. La industria petrolera hace un uso intensivo de los surfactantes, desde su inyección en los yacimientos para vencer las fuerzas capilares que atrapan el petróleo en el medio poroso rocoso, hasta la utilización de la química deshidratante, o el acondicionamiento en forma de emulsión aceite-en-agua para conferir la forma de combustible fluido a los bitúmenes (Orimulsion) o residuos altamente viscosos, o para almacenar y transportar los asfaltos destinados a la construcción o reparación de carreteras.

#### 2.2.9.6 Función de los surfactantes en la industria farmacéutica

Los surfactantes son de amplia aplicación en la Industria farmacéutica, esto se debe principalmente a las variadas funciones que cumplen en la formulación con principios activos. La función emulsionante se debe principalmente a la reducción de la tensión interfacial entre líquidos inmiscibles y la formación de una película interfacial entre el líquido disperso y el medio continuo o externo, que retarda o impide la separación de los líquidos inmiscibles. Pueden generarse emulsiones de tipo agua en aceite, aceite en agua o múltiples, todo depende del tipo de surfactante y la naturaleza química de los demás componentes que se encuentran en el sistema. El aspecto que pueda presentar una emulsión se debe a las propiedades reológicas como el diámetro de las gotas y la proporción relativa de las fases.

Las emulsiones que se emplean en la industria farmacéutica dependen de la vía de administración, es decir, para uso parenteral y tópico se puede utilizar cualquier tipo de emulsión, mientras que para uso intravenoso se limita a emulsiones en fase externa acuosa. Para uso Oral es recomendable que sea emulsión aceite en agua. La biocompatibilidad de los medicamentos administrados en una emulsión depende de la repartición de los principios activos entre las fases inmiscibles, del tamaño de la partícula de la fase dispersa y de la viscosidad de la fase externa. [14]

Además de la función emulsionante, los surfactantes también cumplen la función como solubilizantes, esto es, formación de micelas en el seno del solvente cuando se satura de monómeros en la interfase. Haciendo posible que se solubilicen compuestos que no serían solubles en el solvente, como aceites en medios polares.

La función de espumantes se origina en el mismo hecho de reducción de la tensión superficial y la formación de película de surfactantes adsorbidos en la superficie de las burbujas de gas disperso, esta actividad esta relaciona a la acción de limpieza de los jabones y champús.

La función dispersante es aprovechada para preparar dispersiones de sólidos finamente divididos en medios líquidos. Dada la inestabilidad del sistema puede generarse un proceso irreversible como la sedimentación y aglomeración de sólido, o un proceso reversible llamado floculación y recristalización. [14]

Los Tensoactivos de uso farmacéutico presentan una actividad biológica ligada a su actividad surfactante, como las sales de amonio cuaternario (bactericidas) y las estructuras aromáticas y heterocíclicas complejas. (Aalgésicos Fenantrénicos). Mientras que los Tensoactivos naturales presentan otras funciones: Las Sales biliares sintetizadas en el hígado, contiene el grupo carboxilo e hidroxilo (Polar) y un núcleo esteroide derivado del ciclopentil fenantreno (Apolar). Cumpliendo un importante papel en el proceso de digestión de las grasas y los compuestos lipídicos. Y finalmente los fosfolípidos, que se utilizan como agentes emulsionantes y en la preparación de liposomas. [14]

#### 2.2.9.7 Implicaciones biológicas del uso de surfactantes

El uso de surfactantes, permite pensar en la absorción, la distribución y el metabolismo del mismo, estas tres variables son necesarias conocer, ya que estas sustancias se interacciona con los medios biológicos a los que son expuestas.

Los surfactantes son sustancias químicas activas en superficie, esto le permite interactuar con la superficie celular, pudiendo producir efectos no buscados o indeseables. Y así pueden alterar su permeabilidad y su integridad, y en consecuencia los procesos de transporte de solutos a través de la membrana.

Este proceso parece depender de las interacciones complejas con las proteínas de la pared celular y de la solubilización de ciertos compuestos lipídicos. La epidermis puede reducir su contenido de sustancias hidrosolubles e higroscópicas, y también en los lípidos, alterando su capacidad natural de retener agua, dándole resequedad a la piel. Los Tensoactivos pueden igualmente aumentar la permeabilidad de la epidermis al provocar la desnaturalización de las proteínas de la capa cornea y facilitar la difusión de moléculas polares a través de la epidermis.

Además los surfactantes son capaces de modificar el metabolismo de la epidermis, tanto en los lípidos (reduciendo la síntesis de fosfolípidos) como en los ácidos nucleicos y nucleótidos, y de reducir su actividad respiratoria (absorción de oxígeno). [14]

#### 2.2.9.8 Reología

Entendiendo como fluido aquella sustancia que no puede soportar un esfuerzo sin ponerse en movimiento, se puede decir que la reología es "la ciencia del flujo y la deformación", es decir, la rama de la física que estudia el comportamiento de los fluidos sometidos a diferentes tipos de esfuerzos. El campo de la reología se extiende desde la mecánica de los fluidos Newtonianos por una parte, hasta la elasticidad de Hooke por otra. Para tales estudios se usan aparatos llamados reómetros, que permiten cuantificar los parámetros inherentes al proceso, para así obtener, mediante gráficas adecuadas, la relación entre el esfuerzo y el cizallamiento. [21]

Los gases, el agua, la gasolina, la glicerina, etc., pertenecen a la categoría de los fluidos clásicos o sencillos, es decir que en términos de respuesta mecánica a una solicitud dada, no difieren esencialmente sino a través de su viscosidad. Algunos sistemas polifásicos como las dispersiones gas-líquido, líquido-líquido o sólido-líquido, pueden también pertenecer a esta categoría con la condición de que su comportamiento pueda ser representado por el de un fluido homogéneo de propiedades equivalentes. [22]

Las pinturas, las grasas, las emulsiones, los polímeros, los pegantes, los geles, los champuses, las pastas de diente, las salsas, para no citar sino algunas, son también sustancias fluidas puesto que fluyen bajo la aplicación de un esfuerzo. Sin embargo, la palabra fluido o líquido ya no es suficiente para describir la variedad de comportamientos y la viscosidad no es más la única función material capaz de diferenciarlas. Sus características particulares se deben a estructuras poliatómicas variadas que otorgan un número impresionante de respuestas mecánicas a unas solicitudes dadas. Además, estas respuestas pueden depender de la escala de tiempo considerada así como del tipo y de la intensidad de las solicitudes. Con el fin de diferenciar estas categorías de substancias fluidas de la categoría anterior, conviene catalogar a estos fluidos como "fluidos reológicamente complejos".

#### 2.2.9.9 Agentes Emulsionantes

Son numerosos los productos industriales que se preparan y envasan de forma de emulsiones. Además, se forman emulsiones en las fases intermedias de muchos procesos. En un aspecto el uso de los agentes emulsionantes es esencialmente diferente del de los

humectantes, pues, mientras siempre se produce cierto grado de humedecimiento sin ayuda de los humectantes, es imposible producir una emulsión sin un agente emulsionante; ya que una emulsión es fundamentalmente un sistema inestable. En algunos casos, los agentes emulsionantes se encuentran naturalmente presentes en los materiales usados para producir una emulsión; sin embargo, donde esto no sea así, deben añadirse.

Hay ocasiones en las que en la producción de una emulsión agua-aceite, es solo un medio de distribuir uniformemente un pequeño volumen de aceite sobre una superficie relativamente grande. Dada la alta viscosidad del aceite, en relación con el agua, la distribución del aceite solo es difícil. Cuando la emulsión sirve solamente para transportar el aceite, no se desea la formación de una emulsión permanente y la fase acuosa debe separarse, después de que ha servido como vehículo para el aceite.

Los agentes emulsionantes sintéticos son ingredientes esenciales de los aceites solubles para cortar, usados en las máquinas para trabajar metales, de muchos cosméticos y de ciertos productos farmacéuticos. [24]

La patente FR-A-2.483.455 describe unas emulsiones estables de aceites esenciales que incluyen al menos aceites esenciales, un agente emulsionante tal como un sucroglicérido y agua. De forma preferente estas emulsiones contienen igualmente una goma vegetal tal como la goma arábiga particularmente. Sin embargo la cantidad de goma vegetal necesaria para obtener una buena estabilidad de estas emulsiones es muy importante. Se sabe que por el término de sucroglicéridos, se designa la mezcla de productos obtenidos por transesterificación de la sacarosa y de triglicéridos naturales o de síntesis; esta mezcla contiene monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos inalterados (en pequeñas cantidades), monoésteres y diésteres de sacarosa. [25]

#### 2.2.9.9.1 Propiedades de las emulsiones

Las emulsiones presentan cuatro propiedades determinantes en la formulación, estas son: tamaño de gota, viscosidad, estabilidad y pH.

## Tamaño de gota

La apariencia de las emulsiones es controlada por el tamaño de gota de la fase dispersa. El tamaño de gota de una emulsión es usualmente expresada como el diámetro de gota de la fase interna. Generalmente, dentro del intervalo de tamaño de gota las emulsiones se pueden clasificar en macroemulsiones y nanoemulsiones. [26]

- Macroemulsiones

Están comprendidas entre 1 – 100  $\mu\text{m}$ , (en casos especiales pueden alcanzar un tamaño de gota entre 0,5 – 500  $\mu\text{m}$ ) en este rango de tamaño de gota son lo suficientemente grandes como para ser afectadas por la fuerza de gravedad [27]

- Nanoemulsiones

Son aquellas emulsiones que poseen tamaño de gotas entre 20 y 500 nm, de apariencia translúcida y alta estabilidad cinética, sin requerir concentraciones de surfactante tan elevadas para su formación

- Las microemulsiones

Al igual que las emulsiones, son sistemas formados por un componente oleoso, agua y surfactante con dominio del orden de 0,01  $\mu\text{m}$  [28]. Sin embargo los dos sistemas difieren en que, mientras las emulsiones son sistemas fuera de equilibrio, las microemulsiones son sistemas termodinámicamente estables. La obtención y propiedades de una microemulsión, no dependen del orden de la adición de los componentes, ni de la intensidad de agitación aplicada para obtenerlas. Se producen de forma espontánea a concentraciones más altas de surfactante que las emulsiones, es por esta razón que son consideradas como una solución micelar donde las micelas están extremadamente hinchadas y se tocan entre sí.

### 2.2.9.9.2 Estabilidad de las emulsiones

Se refiere a la resistencia presentada por las emulsiones, a la coalescencia de las gotas de la fase dispersada. Debido a que las emulsiones son sistemas heterogéneos termodinámicamente inestables, su estabilidad es sólo cinética. El proceso de

desestabilización de una emulsión involucra un número de mecanismos que se pueden suceder simultáneamente o de manera consecutiva

Los fenómenos más importantes en la estabilidad de las emulsiones son

- Naturaleza física de la película interfacial

Se refiere a la resistencia máxima constituido por las moléculas de surfactante con fuertes interacciones intermoleculares. Los agentes emulsionantes con características idóneas para asegurar una alta estabilidad, son mezclas de dos o más surfactantes, siendo la combinación más recomendada, la constituida por un surfactante hidrofílico y uno lipofílico

- Viscosidad de la fase continua

Ella determina la frecuencia de las colisiones entre las gotas, a través del coeficiente de difusión de las mismas. Un incremento en la viscosidad, reduce dicho coeficiente de difusión y consecuentemente retarda la coalescencia. Esta es una razón que justifica la incorporación de agentes viscosantes a la fase externa.

- Distribución del tamaño de gota

Las emulsiones son más estables cuanto menor es el tamaño de gota y más estrecha la distribución de dichos tamaños

- Relación de volúmenes de fases (WOR)

Se refiere a la proporción relativa entre el volumen de fase dispersa y el volumen de fase continua. Esto es lo que se conoce como WOR (Water-Oil-Ration). Cuando la fase interna constituye menos del 30% del volumen total, las gotas individuales no interfieren entre sí y las propiedades físicas del sistema, están primariamente determinadas por la naturaleza de la fase continua.

- Temperatura

Se puede decir, que los cambios de temperatura afectan considerablemente la estabilidad de las emulsiones, a través de su influencia sobre la tensión interfacial,

naturaleza y viscosidad del film interfacial coeficiente de reparto del surfactante, viscosidad de las fases y agitación térmica de las partículas dispersadas.

- pH de las emulsiones

La piel tiene un pH de 4 a 6, y tiende a ajustarse al pH del producto tópico que se aplica. Cuando éste se encuentra fuera del rango, puede provocar alteraciones no favorables a la piel, es por ello, que el ajuste de pH a este intervalo es de suma importancia al momento de formular las emulsiones. [29]

