

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



TESIS

Preparación de formulaciones tópicas a base de *Ipomoea batatas* y su
evaluación microbiológica de patógenos

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA: Br. SALINAS MAQUI, Leslie Nicole Solansh

ASESORA: Dra. SILVA CORREA, Carmen Rosa

TRUJILLO – PERÚ

2023

DEDICATORIA

A DIOS

Por la vida que me bendice cada día, sentir que no debo temer antes las adversidades que se me presente porque él está conmigo siempre y permitir que las personas que amo me sigan acompañando.

A MIS AMADOS PADRES

Quienes han confiado en mí siempre, por inculcar en mí el ejemplo de sacrificio, superación, humildad y demostrarme que ante las adversidades jamás rendirse.

A MI QUERIDO HERMANO

Por siempre contar con su ayuda, su confianza, su aprecio en todo momento y ser un gran ejemplo de superación, es un orgullo y privilegio ser su hermana.

A MI NOVIO JORDAN

Un gran compañero de vida por brindarme cada día su amor, consejos y palabras de aliento que me ayudan a nunca rendirme y desear lo mejor para mi vida, por estar conmigo en todo momento, Gracias.

A MI AMIGA ELVA Y SU FAMILIA

Por la amabilidad de acompañarme en la recolección de mis muestras.

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento especial a mi asesora, la Dra. Carmen Rosa Silva Correa, por su predisposición para asesorarme en la elaboración de mi tesis. Así también por su paciencia, amplio conocimiento, orientación y sugerencias en cada procedimiento realizado.

También un agradecimiento a la señora Verónica que se desempeña como técnica en farmacia en el Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por su amabilidad y brindarme su apoyo durante la ejecución de la tesis.

PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado Dictaminador:

En conformidad con lo establecido por el reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, sometemos a su vuestro criterio profesional el presente informe de investigación de tesis, titulado:

Preparación de formulaciones tópicas a base de *Ipomoea batatas* y su evaluación microbiológica de patógenos

Siendo propicia esta oportunidad para expresar nuestro más sincero reconocimiento y gratitud a todos los nuestros docentes que han contribuido con sus enseñanzas en nuestra formación profesional.

Dejo a vuestro criterio, señores miembros del jurado dictador, la respectiva calificación del presente trabajo de investigación.

Trujillo, junio del 2023

SALINAS MAQUI, Leslie Nicole Solansh

JURADO DICTADOR



Dr. William Antonio Sagástegui Guarniz
(Presidente)



Dr. Víctor Eduardo Villarreal La Torre
(Miembro)



Dra. Carmen Rosa Silva Correa
(Asesora)

RESUMEN

Esta investigación tuvo como objetivo preparar formulaciones tópicas a base de *Ipomoea batatas* y realizar su evaluación microbiológica de patógenos. La evaluación se realizó siguiendo el procedimiento que consistía en, preparar 03 formulaciones tópicas a base de extractos hidroalcohólicos de tallos, hojas y cáscaras de *Ipomoea batatas* en forma de geles; incluyendo en la preparación componentes básicos como alcohol etílico 70°, carbopol, glicerina, propilenglicol, trietanolamina y agua purificada c.s.p. Luego las formulaciones tópicas se sometieron a pruebas microbiológicas para determinar la presencia o ausencia de microorganismos patógenos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, de acuerdo a la normativa de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39). Se concluye que las formulaciones tópicas de gel de hojas y gel de cáscaras de *Ipomoea batatas* cumplen las especificaciones de la USP, al no presentar crecimiento de microorganismos patógenos, mientras que el gel del tallo de *Ipomoea batatas* no cumple con las especificaciones establecidas de calidad microbiológica, debido a que presentó crecimiento de *Staphylococcus aureus*.

Palabras Clave: Evaluación microbiológica, gel, formulación tópica, prueba microbiológica, control microbiológico.

ABSTRACT

This research aimed to prepare topical formulations based on *Ipomoea batatas* and perform their microbiological evaluation of pathogens. The evaluation was carried out following the procedure that consisted of preparing 03 topical formulations based on hydroalcoholic extracts of stems, leaves and peels of *Ipomoea batatas* in the form of gels; including in the preparation basic components such as 70° ethyl alcohol, carbopol, glycerin, propylene glycol, triethanolamine and purified water c.s.p. Then the topical formulations were subjected to microbiological tests to determine the presence or absence of pathogenic microorganisms: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*, according to the regulations of the United States Pharmacopeia (USP 44 - NF 39). It is concluded that the topical gel formulations of *Ipomoea batatas* leaves and peel gel meet the USP specifications, as they do not present growth of pathogenic microorganisms, while the gel from the stem of *Ipomoea batatas* does not meet the established microbiological quality specifications, due to the growth of *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Microbiological evaluation, gel, topical formulation, microbiological test, microbiological control.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRAC	vii
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y MÉTODO	6
III. RESULTADOS	11
IV. DISCUSIÓN	19
V. CONCLUSIONES	22
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS	30

I. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales procesados comprenden una variedad de preparaciones a base de plantas, Por lo tanto, los productos a base de hierbas deben ser seguros para el paciente o consumidor, ya que podrían no ser seguros en el caso de estar contaminados con microorganismos o sus toxinas (1).

Los productos no estériles, son preparados que permiten la presencia de una biocarga en cantidad limitada pero no debe poseer microorganismos específicos; que son indicativos de contaminación (2,3). Durante el proceso de manufactura (pesado, fabricación, llenado, almacenamiento), como durante su uso, los productos no estériles son susceptibles a contaminarse con microorganismos como bacterias, hongos y levaduras. Los productos no estériles se deben preparar específicamente con los criterios de pureza microbiológica que se incluyen en las farmacopeas con el fin de garantizar que el producto sea terapéuticamente seguro y eficaz para el paciente (4,5).

En un producto no estéril la presencia de microorganismos es un peligro que puede llevar al deterioro microbiano del producto, ya que la versatilidad metabólica de los microorganismos logra resultar el deterioro fisicoquímico de los ingredientes de la preparación, que pueden convertir los productos en menos efectivos o tóxicos (6).

La contaminación de los productos farmacéuticos con microorganismos puede representar una amenaza para la salud del paciente, dado que la presencia de microorganismos puede deteriorar la calidad de los productos es decir reduciendo o inactivando la actividad terapéutica del principio activo, y por ende la posibilidad de que los microorganismos patógenos causen infecciones en los pacientes o consumidores (7,8,9).

Las principales fuentes de contaminación son la materia prima (envase y material de empaque), lugares de producción (aire, agua, equipo) y el personal; el cual constituye la fuente de contaminación por lo que cada individuo posee carga microbiana en su cabello, uñas, piel, saliva, mucosas. Aunque, siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), que conlleva estrictos programas de saneamiento, tal como la prevención de la contaminación, además del control de los procesos de fabricación, se debe ejercer un control estricto en el almacenamiento y la distribución (10,11).

El control de calidad tiene bajo su responsabilidad la aprobación o rechazo de materias primas, con el fin que la fabricación de los productos farmacéuticos debe cumplir las especificaciones establecidas por la USP (12). El control microbiológico tiene la misma importancia que el control de calidad físico y químico (13). Una de las etapas de control es la evaluación de la calidad microbiológica de los medicamentos. La evaluación microbiológica de productos farmacéuticos no estériles debe asegurar la calidad microbiológica ya sea de manera cualitativa o cuantitativa, por medio de la determinación de los límites microbianos y la concentración de microorganismos específicos o patógenos, los cuales deben estar ausentes (14,15).

El control microbiológico utiliza diversidad de medios de cultivo, los cuales son considerados como herramientas esenciales para el crecimiento de microorganismos (16,17). Los medios de cultivos contienen nutrientes y en condiciones fisicoquímicas óptimas, permiten su desarrollo de microorganismos (18,19). Comúnmente para elaborar un medio sólido, se parte de un medio líquido, al que se le adiciona un agar como agente solidificante (20).

Las pruebas microbiológicas que se realizan en los productos terminados, involucra pruebas para los microorganismos patógenos específicos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* (21,22). *Escherichia coli*, es una bacteria Gram-negativa, de la familia Enterobacteriaceae, con forma de bastón (23). La bacteria *E. coli* considerada como bacteria indicadora fecal (FIB) al habitar en el intestino grueso del ser humano al descargarse al medio ambiente por medio de las heces (24). El Agar MacConkey es una forma selectiva y diferencial que permiten su uso para la separación y reconocimiento de enterobacterias como *E. coli*. Además, contiene lactosa y un indicador de pH que en condiciones ácidas se vuelve rosado. Por lo tanto, las bacterias fermentadoras de lactosa (+) forman colonias rosadas (*E. coli*), las no fermentadoras de lactosa (-) forman colonias opacas de color blanquecino (*Salmonella*) (25,26).

La bacteria *Staphylococcus aureus*, es un coco Gram positivo, se agrupa en racimos, es un patógeno oportunista encontrándose habitualmente en la piel, cabello, fosas nasales y garganta (27,28). El Agar manitol salado; contiene aparte de nutrientes contiene, una alta concentración de cloruro de sodio al 7,5% evitando así crecimiento de ciertas bacterias, proporcionando así crecimiento selectivo de *Staphylococcus*. Indica la posible presencia de *S. aureus*, el crecimiento de colonias blancas o amarillas (26).

Pseudomonas aeruginosa, es una especie bacteriana, bacilo Gram negativo y miembro de la familia Pseudomonaceae (29). *Pseudomonas aeruginosa* está relacionada a la contaminación del agua y soluciones acuosas, debido a que crecen en superficies húmedas(30). El Agar cetrimide se usa para el aislamiento y recuento de *P. aeruginosa*, observándose el crecimiento con producción de pigmentos verde azulado alrededor de las colonias (31,32).

Candida albicans, es un patógeno fúngico, pertenece a la familia de los sacaromicetos (33). El medio Agar Sabouraud Dextrosa, es usado para el cultivo, aislamiento y detección de hongos patógenos, el crecimiento de colonias blancas puede indicar la presencia de *C. albicans* (34,35).

Cruz P. en el 2009 realizó la elaboración y control de calidad del gel antimicótico de manzanilla (*Matricaria chamomilla*), matico (*Aristiguetia glutinosa*) y marco (*Ambrosia arborescens*) para neofármaco, en el que realizó pruebas de control de calidad de la especie vegetal como del producto terminado mediante un análisis microbiológico e identificación de flavonoides. Esta investigación concluyó que el gel antimicótico elaborado mostró la ausencia de microorganismos contaminantes, encontrándose conforme a los parámetros de referencia de la Farmacopea Americana (36).

Gudiño R. en el 2013 realizó un control microbiológico de cremas faciales, a base de productos naturales, comercializadas en centros naturistas de la ciudad de Quito. En esta investigación se determinó la calidad microbiológica de las cremas faciales que contienen un origen natural en su formulación como sábila, manzanilla, miel de abeja y pepino, para ello se realizó un Recuento Total de Bacterias y un Recuento Total de Mohos y Levaduras. Se concluyó que las cremas faciales investigadas no cumplían con las especificaciones descritas por la USP 34 (37).

Carrasco D, *et al.* en el 2020 realizó la evaluación de la calidad microbiológica de productos naturales procesados de uso medicinal comercializados en Quito-Ecuador. Se sometieron 83 productos de centros naturistas a recuentos de microorganismos de aerobios, mohos y levaduras. Se concluyó que los productos no se encuentran de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos (38).

Silva C, *et al.* en el 2021 evaluó el efecto de un gel a base de *Ipomoea batatas* sobre curación de heridas dérmicas en ratones, donde se realizaron la prepararon de un extracto etanólico usando las cáscaras de las raíces de *Ipomoea batatas*, teniendo formulaciones gel al 0,5% y al 1%, llegando a la conclusión que gel formulado al 1%. presentan actividad cicatrizante con un mayor porcentaje de cierre de heridas inducidas en ratones, siendo el tratamiento más eficaz (39).

PROBLEMA

¿Las formulaciones tópicas preparadas a base de *Ipomoea batatas* cumplen con las normativas vigentes de la Farmacopea USP 44 – NF 39 en relación a la presencia de microorganismos patógenos?

HIPOTESIS

Implícita

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Preparar formulaciones tópicas a base de *Ipomoea batatas* y realizar la evaluación microbiológica de patógenos

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Preparar formulaciones tópicas a base de *Ipomoea batatas*.
- Realizar la evaluación microbiológica de patógenos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en las formulaciones tópicas preparadas a base de *Ipomoea batatas*.

II. MATERIAL Y METODO

2.1. Materiales

1.1.1. Material de estudio

- 10 kg de raíces de *Ipomoea batatas* “camote morado”.
- 5 kg de hojas de *Ipomoea batatas* “camote morado”.
- 5 kg de tallos de *Ipomoea batatas* “camote morado”.

2.2. Métodos

2.2.1. Recolección de la muestra

Las muestras de tallos, hojas y raíces de *Ipomoea batatas* se recolectaron de los productores agrícolas locales del distrito Simbal, provincia de Trujillo, Región La Libertad.

2.2.2. Selección e identificación taxonómica

Una vez realizada la colecta de las muestras vegetales, se transportó al Laboratorio de Toxicología de la Universidad Nacional de Trujillo y se procedió a la selección del material vegetal con el objetivo de realizar una separación de las partes dañadas y prevenir la mezcla con otras especies. La especie vegetal seleccionada fue llevada al *Herbarium Truxillense* de la Universidad Nacional de Trujillo para su identificación taxonómica y se le asignó el Código HUT N° 61442.

2.2.3. Lavado de muestras vegetales

Se realizó el lavado de tallos, hojas y raíces con agua potable a chorro. Posteriormente se realizó el enjuague con suficiente agua destilada, para retirar los residuos adheridos y la superficie fue secada con papel toalla.

2.2.4. Preparación de los extractos hidroalcohólicos de *Ipomoea batatas*

Los tallos de *Ipomoea batatas* una vez seleccionados se cortaron en trozos pequeños y fueron colocados en un frasco con alcohol 70° hasta cubrir la muestra y se dejó macerar durante 48 horas en oscuridad, luego se procedió a filtrar con algodón y se llevó a estufa a 40°C, para obtener el extracto seco.

Las hojas seleccionadas de *Ipomoea batatas* se colocaron en bolsas de papel con pequeñas perforaciones y se llevó a estufa durante 2 días, luego con ayuda de un mortero se pulverizó, una vez pulverizado, se agregó en un frasco con alcohol 70° hasta cubrir la muestra y se dejó macerar, luego se procedió a filtrar con algodón y se llevó estufa a 40°C, para obtener el extracto seco.

Una vez lavado las raíces, se retiró las cáscaras de *Ipomoea batatas* y se cortaron en trozos pequeños, en seguida se le colocaron en un frasco con alcohol 70° hasta cubrir la muestra y se dejó macerar durante 48 horas, luego se procedió a filtrar con algodón y llevado a estufa a 40°C, para obtener el extracto seco.

2.2.5. Preparación de las formulaciones tópicas

Se realizó la preparación de 03 geles a base de los extractos hidroalcohólicos de tallos, hojas y cascarás de *Ipomoea batatas*. Para la preparación de los geles se incluyó componentes básicos como alcohol etílico 70°, carbopol, glicerina, propilenglicol, trietanolamina y agua purificada c.s.p.

2.2.6. Preparación de medios de cultivo (40)

a) Agar MacConkey para identificación de *Escherichia coli*

Se disolvió 5 g de polvo en 100 ml de agua purificada, luego se esterilizó en una autoclave de 15 minutos a 121°C. Se ajustó el pH para que después de la esterilización sea de $7,3 \pm 0,2$.

b) Agar Manitol Salado para identificación de *Staphylococcus aureus*

Se disolvió 11,1 g de polvo en 100 ml de agua purificada, luego se esterilizó en una autoclave de 15 minutos a 121°C. Se ajustó el pH para que después de la esterilización sea de $7,4 \pm 0,2$.

c) Agar Cetrimide para identificación de *Pseudomonas aeruginosa*

Se disolvió 4,7 g de polvo en 100 ml de agua purificada, luego se esterilizó en una autoclave de 15 minutos a 121°C. Se ajustó el pH para que después de la esterilización sea de $7,2 \pm 0,2$.

d) Agar Sabouraud Dextrosa para identificación de *Candida albicans*

Se disolvió 6,5 g de polvo en 100 ml de agua purificada, luego se esterilizó en una autoclave de 15 minutos a 121°C. Se ajustó el pH para que después de la esterilización sea de $5,6 \pm 0,2$.

2.2.7. Pruebas microbiológicas para la determinación de microorganismos patógenos (USP 44 – NF 39.) (21)

2.2.7.1. Determinación de *Escherichia coli*

Se preparó una dilución de 1 en 10, colocando 10 g de muestra en 90 ml de peptona 0,1%, y de ello se tomó 10 ml y se mezcló con 90 ml de caldo de triptona soja (TSB), se procedió a incubar a una temperatura de 30-35°C durante un período de 18 a 24 h. Se agitó el envase y se transfirió 1 mL de TSB a 90 mL de Caldo MacConkey e incubó a una temperatura de 42° - 44°C durante un período de 24 a 48 horas. Se subcultivo en una placa de Agar MacConkey a una temperatura de 30°- 35° C durante un período de 18 a 72 horas. Los microorganismos fermentadores de lactosa crecen como colonias rosadas-rojizas.

2.2.7.2. Determinación de *Staphylococcus aureus*

Se preparó una dilución de 1 en 10, colocando 10 g de muestra en 90 ml de peptona 0,1%, y de ello se tomó 10 ml y se mezcló con 90 ml de caldo de triptona soja (TSB), se procedió a incubar a una temperatura de 30-35°C durante un período de 18 a 24 h. Se subcultivo en una placa de Agar Manitol Salado e incubó a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 18 a 72 horas. Los microorganismos fermentadores de manitol crecen colonias de color blanco-amarillo rodeadas o no de un halo amarillo.

2.2.7.3. Determinación de *Pseudomonas aeruginosa*

Se preparó una dilución de 1 en 10, colocando 10 g de muestra en 90 ml de peptona 0,1%, y de ello se tomó 10 ml y se mezcló con 90 ml de caldo de triptona soja (TSB), se procedió a incubar a una temperatura de 30-35°C durante un período de 18 a 24 h. Se subcultivo en una placa de Agar Cetrimide a una temperatura de 30-35°C durante un período de 18-72 horas. Las colonias típicas de *Pseudomonas aeruginosa* son pequeñas, generalmente de color verdoso,

2.2.7.4. Determinación de *Candida albicans*

Se preparó una dilución de 1 en 10, colocando 10 g de muestra en 90 ml de peptona 0,1%, y de ello se tomó 10 ml y se mezcló con 90 ml de Caldo Sabouraud Dextrosa, se procedió a incubar a una temperatura de 30-35°C durante un período de 3 a 5 días. Se subcultivo en una placa de Agar Sabouraud Dextrosa e incubó a una temperatura de 30° a 35° durante un período de 24 a 48 horas. *C. albicans* presenta crecimiento de colonias de color blanco a blanco grisáceo.

III. RESULTADOS

En las figuras 01a y 01b se muestran los resultados obtenidos con la evaluación de las formulaciones tópicas de gel a base tallos, cáscaras y hojas de *Ipomoea batatas* sobre el crecimiento de *Escherichia coli*, microorganismo indicador de contaminación fecal, no evidenciándose crecimiento en ninguna de las muestras analizadas y cumpliendo ello con las especificaciones descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39).

Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar MacConkey)	Ausencia o presencia de Patógenos
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Tallos de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>		(-)
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de cáscaras de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>		(-)

Figura 1a. Determinación de *Escherichia coli* en las formulaciones tópicas a base de tallos y cáscaras de *Ipomoea batatas*.

Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar MacConkey)	Ausencia o presencia de Patógenos
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Hojas de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>		<p>(-)</p>
<p>CONTROL DE MEDIO DE CULTIVO</p>		<p>(-)</p>

Figura 1b. Determinación de *Escherichia coli* en las formulaciones tópicas a base de hojas de *Ipomoea batatas*.

En las figuras 02a y 02b se evidencia los resultados de la evaluación de las formulaciones tópicas de gel a base tallos, cáscaras y hojas de *Ipomoea batatas* sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, microorganismo indicador de contaminación humana y es un patógeno causante de infecciones dérmicas, por lo que se requiere su ausencia en formulaciones tópicas. La formulación a base de tallos de *Ipomoea batatas* fue la única formulación que presentó el crecimiento de dos colonias blancas rodeadas de una zona amarilla, indicativo del crecimiento de *Staphylococcus aureus*, por lo que esta formulación no cumple con las especificaciones descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39).

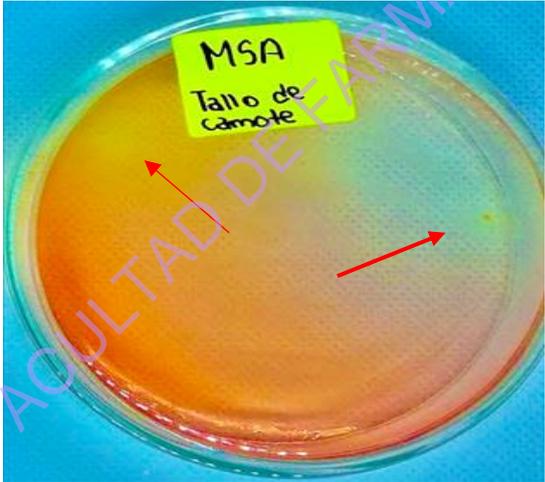
Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar manitol salado)	Ausencia o presencia de Patógenos
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Tallos de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>MSA Tallo de Camote</p>	<p>(+)</p>
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Cáscaras de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>MSA Cascara de camote</p>	<p>(-)</p>

Figura 2a. Determinación de *Staphylococcus aureus* en las formulaciones tópicas a base de tallos y cáscaras de *Ipomoea batatas*.

Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar manitol salado)	Ausencia o presencia de Patógenos
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Hojas de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>		<p>(-)</p>
<p>CONTROL DE MEDIO DE CULTIVO</p>		<p>(-)</p>

Figura 2b. Determinación de *Staphylococcus aureus* en las formulaciones tópicas a base de hojas de *Ipomoea batatas*.

En las figuras 3a y 3b se evaluó las tres formulaciones tópicas (tallos, cáscara y hojas) en la determinación de *Pseudomonas aeruginosa*, dando como resultado ausencia del patógeno en todas las muestras analizadas, especificaciones descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39).

Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar cetrimide)	Ausencia o presencia de Patógeno
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Tallos de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>Agar Cetrimide Tallo de camote</p>	<p>(-)</p>
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Cáscaras de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>Agar Cetrimide Cáscara de camote</p>	<p>(-)</p>

Figura 3a. Determinación de *Pseudomonas aeruginosa* en las formulaciones tópicas a base de tallos y cáscaras de *Ipomoea batatas*.

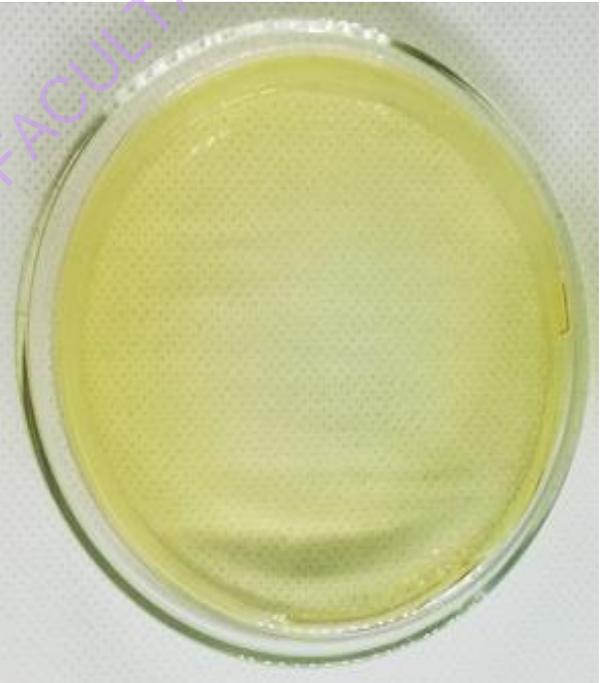
Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar cetrimide)	Ausencia o presencia de Patógeno
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Hojas de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>Agar Cetrimide Hoja de camote</p>	<p>(-)</p>
<p>CONTROL DE MEDIO DE CULTIVO</p>		<p>(-)</p>

Figura 3b. Determinación de *Pseudomonas aeruginosa* en las formulaciones tópicas a base de hojas de *Ipomoea batatas*.

En las figuras 4a y 4b se evaluó el crecimiento de *Candida albicans* en las tres formulaciones a base de *Ipomoea batatas*. Cuando existe el crecimiento de *C. albicans* se muestra colonias color blanco y de apariencia cremosa, lo cual no fue observado en ninguna de las muestras analizadas, por ello las tres formulaciones tópicas (tallo, cáscara, hoja) cumplen con las especificaciones descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39).

Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar Sabouraud Dextrosa)	Ausencia o presencia de Patógeno
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Tallos de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>ADS Tallo de camote</p>	<p>(-)</p>
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Cáscara de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>	 <p>ADS Cáscara de camote</p>	<p>(-)</p>

Figura 4a. Determinación de *Candida albicans* en las formulaciones tópicas a base de tallos y cáscaras de *Ipomoea batatas*.

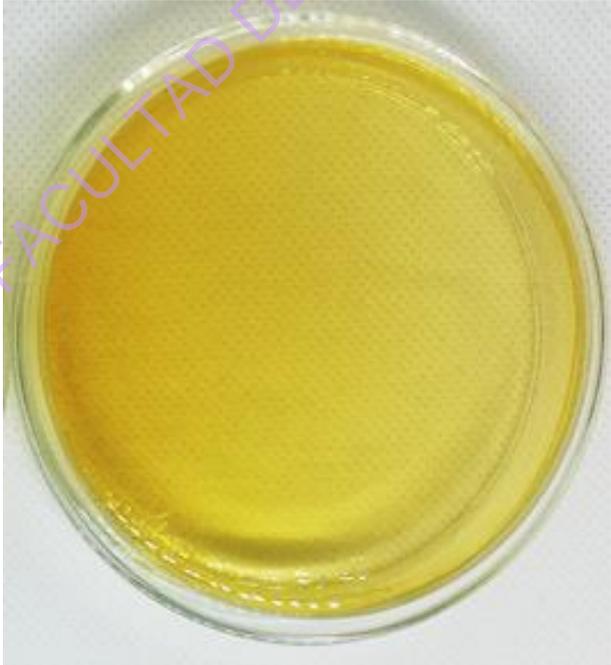
Formulaciones Tópicas	Medios de cultivo (Agar Sabouraud Dextrosa)	Ausencia o presencia de Patógeno
 <p>Gel extracto hidroalcohólico de Hojas de <i>Ipomoea batatas</i>.</p>		<p>(-)</p>
<p>CONTROL DE MEDIO DE CULTIVO</p>		<p>(-)</p>

Figura 4b. Determinación de *Candida albicans* en las formulaciones tópicas a base de hojas de *Ipomoea batatas*.

IV. DISCUSION

Los productos no estériles que contienen materias primas de origen natural, contaminados con microorganismos peligrosos pueden representar un grave riesgo para la salud de los pacientes en general. Para asegurar mayor seguridad para el paciente, se espera que todos los preparados tópicos estén libres de microorganismos patógenos (41). En las figuras 1a, 1b, 3a, 3b, 4a y 4b se observan que las tres formulaciones a base de *Ipomoea batatas* no presentaron ningún crecimiento de microorganismos patógenos específicos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, lo demuestra una higiene ambiental y en la preparación, cumpliendo con las especificaciones descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 – NF 39).

Una de las etapas de control en la preparación de productos farmacéuticos es la evaluación de la calidad microbiológica, en vista que la contaminación microbiana puede reducir o eliminar el efecto terapéutico de los medicamentos y/o causar infecciones. Hoy en día, el foco de control se ha desplazado hacia la evaluación microbiológica del sitio de fabricación y el proceso de producción (42,43).

En la figura 2a se evidenció la presencia de microorganismos patógenos como *Staphylococcus aureus* en la formulación tópica de tallo a base de *Ipomoea batatas*. La especie *Staphylococcus aureus* suele ser la principal fuente de contaminación, esto debido a su principal reservorio es el hombre encontrándose habitualmente en la piel y superficies mucosas, los humanos transportamos *staphylococcus aureus* y puede ser la principal causa de contaminación microbiana durante los procesos de preparación de una formulación farmacéutica (44). La contaminación microbiana en los productos a base de plantas o extractos de plantas, también se relaciona con el suelo; en que crecen las plantas, además por el aire y el agua. Se atribuyen también los factores ambientales durante las

etapas previas y posteriores a la cosecha, como la alta humedad, las altas temperaturas, y las fuertes lluvias, incluso la manipulación inapropiada y las malas condiciones de almacenamiento de las plantas crudas, estos pueden empeorar aún más la contaminación microbiana de estos productos (41).

Según los criterios de aceptación para la calidad microbiológica de las formas farmacéuticas no estériles, establecidos en la Farmacopea (USP), como son las formulaciones tópicas es que deben tener ausencia de *Staphylococcus aureus* (42). Por lo que el producto analizado, gel del extracto de tallo de *Ipomoea batatas* no cumple con las especificaciones establecidas de calidad microbiológica. Como es el caso del trabajo realizado por Hernández en el 2020, sobre la evaluación de la calidad microbiológica de fitofármacos semisólidos con actividad analgésica, comercializados por vendedores ambulantes, en el mercado la terminal de la ciudad de León(Nicaragua), donde trabajó con 4 muestras de análisis (Pomada de cascabel, Manteca de Azahar, Pomada de Vaca, Rax – flax), donde se llegó a concluir la presencia de agentes patógenos en las muestras a analizar, presencia de *Salmonella sp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*, siendo estos productos naturales perjudiciales para la piel de las personas, además ser de gran desconfianza al carecer de información necesaria del producto reflejado en la etiqueta (45).

El estudio realizado por Martínez en el 2018, denominado control microbiológico de Productos Naturales de uso tópico con fines cicatrizantes, comercializados en centros naturistas y mercados de la ciudad de Quito, se detallan las pruebas realizadas y sus resultados obtenidos de dichos productos tópicos como cremas, gotas y tintura, por ello se considera como una referencia por el análisis microbiológico, la determinación de los microorganismos específicos a través de siembra en agares selectivos. Aunque este estudio difiere de esta investigación concluyó que los 18 productos no presentaron

Staphylococcus aureus y *Pseudomonas aeruginosa*, pero si otros microorganismos como:

Bacillus subtilis, *Bacillus cereus* y *Candida albicans* (46).

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

V. CONCLUSIONES

- Se preparó 03 formulaciones tópicas, a base de los extractos hidroalcohólicos de hojas, tallos y cáscaras de *Ipomoea batatas*
- Se realizó la evaluación microbiológica de patógenos para determinar presencia de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en las formulaciones tópicas preparadas a base de *Ipomoea batatas*.
- Se concluye que los geles de hojas y cáscaras de *Ipomoea batatas* cumplen las especificaciones de la USP 44 – NF 39, al no presentar crecimiento de microorganismos patógenos, mientras que el gel del tallo de *Ipomoea batatas* no cumple con las especificaciones establecidas de calidad microbiológica, debido a que presentó crecimiento de *Staphylococcus aureus*.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009 Dec;60(4):485-501.
2. Gil A. Verificación del Método Analítico Microbiológico USP-NF: Detección del complejo *Burkholderia cepacia* UFC/g o mL, en Productos No Estériles. [Para optar el Título Profesional de Microbióloga]. Medellín - Colombia: Universidad de Pamplona. Facultad de Ciencias Básicas; 2021
3. Ferriols F. Elaboración de Medicamentos: Estériles (salas blancas) y No Estériles. elaboración de medicamentos peligrosos. [Internet] 2021 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/12/M%C3%93DULO-12-ELABORACI%C3%93N-DE-MEDICAMENTOS-EST%C3%89RILES-Y-NO-EST%C3%89RILES.pdf>
4. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. Criterios de Evaluación para la categorización del riesgo sanitario de Productos Naturales procesados de uso. [Internet] 2017 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/04/IE-C.2.1.PN-01_V1_criterios_categorizacion_de_productos_naturales.pdf
5. Garcés A, Gutiérrez S, Infante W, Saravia K. Control Microbiológico de Materias Primas y Productos Farmacéuticos No Estériles. [Internet] 2009 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/10_Control_Microbiol%C3%B3gico_PNE.pdf

6. Myemba DT, Bwire GM, Sangeda RZ. Microbiological Quality of Selected Local and Imported Non-Sterile Pharmaceutical Products in Dar es Salaam, Tanzania. *Infect Drug Resist.* 2022 Apr 21; 15:2021-2034.
7. Argüello E, Arteaga R. Calidad microbiológica de medicamentos no obligatoriamente estériles comercializados en las canastas de los mercados de la ciudad de León. Enero -Abril 2012. [Para optar el Título de Licenciado Químico Farmacéutico]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Facultad de Ciencias Químicas; 2012
8. Condalab. ¿Están los fármacos no estériles libres de contaminación bacteriana? [Internet] 2020 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.condalab.com/int/es/blog/estan-los-farmacos-no-esteriles-libres-de-contaminacion-bacteriana-n105>
9. LEI. Microbiología farmacéutica. [Internet]. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://lei.mx/2019/03/28/microbiologia-farmaceutica/>
10. Santos AMC, Doria MS, Meirinhos-Soares L, Almeida AJ, Menezes JC. A QRM Discussion of Microbial Contamination of Non-sterile Drug Products, Using FDA and EMA Warning Letters Recorded between 2008 and 2016. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2018 Jan-Feb;72(1):62-72.
11. Charnock C. The microbial content of non-sterile pharmaceuticals distributed in Norway. *J Hosp Infect.* 2004 Jul;57(3):233-40.
12. Shirokizawa O, Inoue K, Kamikukita T. Overview of "The Study in Risk-Based Manufacturing Environmental Control for Non-Sterile Drug Products". *PDA J Pharm Sci Technol.* 2021 Nov-Dec;75(6):490-505.
13. The Quality Control of Medicines. Microbiological Aspects in the Control of Non-Sterile Products. 2014 June, 189-197

14. Palmeira-de-Oliveira R, Luís C, Gaspar C, Bogas E, Morgado M, Guardado M, Castelo Branco M, Fonseca MO, Palmeira-de-Oliveira A. Microbiological quality control of non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital centre. *Eur J Hosp Pharm.* 2016 Jul;23(4):228-232.
15. Procedimiento de Microbiología Clínica. Control microbiológico ambiental de salas blancas (células humanas, productos farmacéuticos, reproducción asistida) [Internet].2021. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento74.pdf>
16. Burguet N. Control de calidad de los medios de cultivo utilizados en el monitoreo ambiental de las áreas clasificadas de producción. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.* 2013;51 (2):155-160
17. Orekan J, Barbé B, Oeng S, Ronat JB, Letchford J, Jacobs J, Affolabi D, Hardy L. Culture media for clinical bacteriology in low- and middle-income countries: challenges, best practices for preparation and recommendations for improved access. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Oct;27(10):1400-1408.
18. Petrova I, Tolstorebrov I, Zhivlyantseva, I. Utilization of fish protein hydrolysates as peptones for microbiological culture medias. *Food Bioscience.*2021 Aug;42(15):1000-1063.
19. Ramirez Jh, Parra J, Adalucy A. Análisis de técnicas de recuento de Microorganismos. [Internet]. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/17610/1.An%C3%A1lisis%20de%20recuento.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

20. Trabajo Práctico N° 6. Preparación de Medios de Cultivo. [Internet].2008. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/10_P_reparaci%C3%B3n_de_medios_de_cultivo.pdf
21. The Unites States Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 44 – NF 39. Rockville. USA. Capitulo <62> Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos (2021).
22. Cerra H, Fernández MC, Horak C, Lagomarsino M. Manual de Microbiología aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos. [Internet].2013. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>
23. Rodríguez G. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Salud pública de México. 2002 Oct;44(5):464-475.
24. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review. J Appl Microbiol. 2017 Sep;123(3):570-581.
25. Jung B, Hoilat GJ. MacConkey Medium. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
26. Barrero L. Microbiología clínica [Internet].2016. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.sintesis.com/data/indices/9788490773185.pdf>
27. Foster T. *Staphylococcus aureus*. Molecular Medical Microbiology. 2022,Jun;2(1):839-888
28. Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus Aureus*. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

29. Mielko KA, Jabłoński SJ, Milczewska J, Sands D, Łukaszewicz M, Młynarz P. Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*. World J Microbiol Biotechnol. 2019 Nov 7;35(11):178.
30. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, Liang H, Song X, Wu M. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 25;7(1):199.
31. BD Pseudosele Agar (Cetrimide Agar). [Internet] 2013 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8794>
32. Britania. Cetrimida Agar Base. [Internet] 2021 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_6070668da829e.pdf
33. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. Microb Pathog. 2018 Apr; 117:128-138.
34. Britania. Sabouraud Glucosado Agar. [Internet] 2011 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_5af08a08a7afe.pdf
35. BBL Sabouraud Dextrose Agar. [Internet] 2015 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: [https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=22894#:~:text=Sabouraud%20Dextrose%20Agar%20\(agar%20dextrosa,mediante%20la%20adici%C3%B3n%20de%20cloranfenicol.](https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=22894#:~:text=Sabouraud%20Dextrose%20Agar%20(agar%20dextrosa,mediante%20la%20adici%C3%B3n%20de%20cloranfenicol.)

36. Cruz P. Elaboración y Control de Calidad del Gel Antimicótico de manzanilla (*Matricaria chamomilla*), matico (*Aristiguietia glutinosa*) y marco (*Ambrosia arborescens*) para Neo-Farmaco. [Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Riobamba - Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias ;2009
37. Gudiño R. Control Microbiológico de Cremas Faciales, a base de Productos Naturales, comercializadas en Centros Naturistas de la ciudad de Quito. [Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Quito - Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas;2013
38. Carrasco D, Espinoza R, Martínez JH, *et al.* Evaluación de la Calidad Microbiológica de Productos Naturales procesados de uso medicinal comercializados en Quito, Ecuador. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2020;37(3):431-7.
39. Silva C, Ortiz C, Villarreal V, *et al.* Effect of a Gel Based on Ipomoea batatas (Purple Sweet Potato) on Dermal Wound Healing in Mice. Pharmacogn J. 2021; 13(6) Suppl: 1720-1726.
40. García S. Análisis Microbiológico de Productos No Estériles y Dietéticos elaborados por la Industria Farmacéutica Nacional. [Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Trujillo - Perú: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Farmacia y Bioquímica;2013
41. Mohamed K, Mwaura N, Mbugua P, Njagi S. Microbiological contamination of herbal medicinal products marketed in Kenya for chronic diseases: A case study of Nairobi metropolis. 2021 Oct;29(4):485-501.

42. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Sawicka P, Długaszewska J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharm J*. 2015 Jul;23(3):303-7.
43. Tazón F. Control microbiológico de medicamentos no estériles. [Internet] 2022 [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.fernandotazon.com.es/2022/06/20/control-microbiologico-de-medicamentos-no-esteriles/>
44. GRM. La contaminación cruzada y su contención en la industria farmacéutica. [Internet]. [Citado el 25 de abril del 2023]. Disponible en: <https://www.grm.com.es/es/project/la-contaminacion-cruzada-y-su-contencion-en-la-industria-farmaceutica/>
45. Hernández JC, *et al.* Evaluación de la calidad microbiológica de fitofármacos semisólidos con actividad analgésica, comercializados por vendedores ambulantes, en el mercado la terminal de la ciudad de León, junio 2020. [Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, LEÓN. Facultad de Ciencias Químicas ;2020
46. Martínez J. Control Microbiológico de Productos Naturales de uso tópico con fines cicatrizantes, comercializados en centros naturistas y mercados de la ciudad de Quito. [Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Quito - Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas ;2018

ANEXOS

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Anexo 01. Ejemplar de *Ipomoea batatas* depositado en el HUT



RECTORADO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

DECLARACIÓN JURADA

Los AUTORES suscritos en el presente documento DECLARAMOS BAJO JURAMENTO que somos los responsables legales de la calidad y originalidad del contenido del Proyecto de Investigación Científica, así como, del Informe de la Investigación Científica realizado.

TITULO: Preparación de formulaciones tópicas a base de *Panoea batatas* y su evaluación microbiológica de patógenos

<u>PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA</u>		<u>INFORME FINAL DE INVESTIGACION CIENTIFICA</u>	
PROY DE TRABAJO DE INVESTIGACION (PREGRADO)	()	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (PREGRADO)	()
PROYECTO DE TESIS PREGRADO	()	TESIS PREGRADO	(X)
PROYECTO DE TESIS MAESTRIA	()	TESIS MAESTRIA	()
PROYECTO DE TESIS DOCTORADO	()	TESIS DOCTORADO	()

Equipo Investigador Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	DEP. ACADÉMICO	CATEGORIA DOCENTE ASESOR	CÓDIGO Docente asesor Numero Matricula del estudiante	Autor Coautor asesor
	SALINAS HABUI LESLIE NICOLE SOLANSH	FARMACIA Y BIOQUIMICA			1051101615	AUTOR
	SILVA CORREA CARMEN ROSA	FARMACIA Y BIOQUIMICA	FARMACOLOGIA	ASESORA	5954	ASESORA

Trujillo, 04 de Julio de 2023

FIRMA *[Signature]*
 FIRMA *[Signature]*
 FIRMA
 FIRMA

DNI 75385709
 DNI 44472535
 DNI
 DNI

1 Este formato debe ser llenado, firmado, adjuntado al final del documento del PIC, del Informe de Tesis, Trabajo de Investigación respectivamente





RECTORADO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
UNT

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN REPOSITORIO DIGITAL RENATI-SUNEDU

Trujillo, 09 de Julio de 2023

Los autores suscritos del INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Titulado: Preparación de formulaciones tópicas a base de Ipomoea batatas y su evaluación microbiológica de patógenos

AUTORIZAMOS SU PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL, REPOSITORIO RENATI-SUNEDU, ALICIA-CONCYTEC, CON EL SIGUIENTE TIPO DE ACCESO:

- A. Acceso Abierto:
- B. Acceso Restringido (datos del autor y resumen del trabajo)
- C. No autorizo su Publicación

Si eligió la opción restringido o NO autoriza su publicación sírvase justificar _____

ESTUDIANTES DE PREGRADO: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TESIS
 ESTUDIANTES DE POSTGRADO: TESIS MAESTRIA TESIS DOCTORADO
 DOCENTES: INFORME DE INVESTIGACIÓN OTROS
 El equipo investigador Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	CONDICIÓN (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, estudiante, OTROS)	CÓDIGO Docente Numero Matrícula del estudiante	Autor Coautor asesor
	SALINAS MAQUI LESLIE NICOLE SOLANSH	FARMACIA Y BIOQUÍMICA	ESTUDIANTE	1051101615	AUTOR
	SILVA CORREA CARMEN ROSA	FARMACIA Y BIOQUÍMICA	NOMBRADO	5954	Asesora

FIRMA

FIRMA

FIRMA _____

FIRMA _____

DNI 75385709

DNI 44472535

DNI _____

DNI _____



¹ Este formato debe ser llenado, firmado Y adjuntado en el Informe de Tesis y/o Trabajo de Investigación respectivamente
² Este formato en el caso de Informe de investigación científica docente debe ser llenado, firmado, scaneado y adjuntado en el sistema de www.picfedu.unitru.edu.pe

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA