UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS
VERITATE SOLA NOBIS IMPONETUR VIRILISTOGA. 1948

Facultad de Química-Farmacia

Departamento de Farmacia

Trabajo de Diploma para optar por el título de Licenciada en Ciencias Farmacéuticas

"Influencia de variables tecnológicas y de formulación en la calidad y estabilidad de cremas cosméticas."

Autora: Yunisley Mondeja Rivera.

Tutoras: Dra. C. Mirtha M. González Bedia

Lic. Yisel María Navarro Pérez

Santa Clara 2017

Pensamiento:

La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica

Aristóteles

Dedicatoria

Con el amor más grande del mundo dedico mi tesis a:

Mi familia por su amor, por el apoyo incondicional, dedicación y la comprensión que me han dado, gracias a sus esfuerzos he podido alcanzar todas las metas que me he propuesto en la vida.

Agradecimientos

A toda mi familia que siempre me alienta y me apoya, en especial a mis padres.

A mi tutora Mirtha Mayra que sin su ayuda este trabajo no se hubiera podido realizar, por su interés, paciencia, dedicación y por la seguridad que siempre me inspiró.

A mis compañeras de estudio, que más que compañeras de estudio se han convertido en mis hermanas, con las cuales he compartido importantes momentos a lo largo de estos 5 años.

A mi compañera de estudio Margarita Elena por todo el apoyo que me ofreció durante el desarrollo de mi tesis.

A mi novio Daniel, por su apoyo cuando más lo necesité, su paciencia y comprensión.

A todas las personas que me han ayudado de una forma u otra en la realización de ese trabajo y a los que han contribuido con mi desarrollo académico y futuro desarrollo profesional.

A todos ¡Muchas Gracias!

Resumen

En el Laboratorio Provincial de Cosméticos de Villa Clara (LPC-VC) existen problemas con la elaboración de las cremas cosméticas con activos naturales debido a la inestabilidad en el suministro de uno de sus componentes. En estudios anteriores se obtuvo una emulsión base reformulada con calidad tecnológica y estabilidad física satisfactoria pero con una concentración de emulsionante que puede ser irritante. En el presente trabajo se evaluaron variables tecnológicas y de formulación con el propósito de disminuir el contenido de emulsionante en esta crema, además de presentar calidad tecnológica y estabilidad física. Con este fin se elaboraron por el método de fusión 8 formulaciones, obtenidas mediante un diseño de experimentos factorial 2^3, que incluyó 3 factores: tipo y cantidad de emulsionante, cantidad de ácido esteárico y tipo de enfriamiento. Se evaluaron en cuanto a propiedades organolépticas, tipo de emulsión, extensibilidad, densidad aparente, pH y estabilidad física acelerada, mediante los ensayos de centrifugación y ciclos de temperaturas. Las variables de formulación y metodologías de preparación evaluadas influyeron en la calidad tecnológica de las formulaciones obtenidas en cuanto a pH, densidad aparente y extensibilidad; siendo el sistema emulsionante empleado la que mayor influencia ejerció en la estabilidad física. El empleo de LSS o LESS al 1% como único emulsionante, el ácido esteárico al 1.05% y una agitación continua durante su enfriamiento (100rpm), permitió obtener una formulación con todos los requerimientos en cuanto a calidad tecnológica, estabilidad física acelerada y seguridad.

Palabras claves: Cosméticos activos, LESS, LSS cremas cosméticas, emulsión, estabilidad física, calidad tecnológica

Abstract

At the Provincial Cosmetics Laboratory in Villa Clara (LPC-VC) there are problems with the elaboration of cosmetic creams with natural assets due to the instability in the supply of one of its components. In previous studies a reformulated base emulsion was obtained with technological quality and satisfactory physical stability but with an emulsifier concentration that can be irritant. In the present work, technological and formulation variables were evaluated with the purpose of reducing the emulsifier content in this cream, in addition to presenting technological quality and physical stability. For this purpose, 8 formulations, obtained by a factorial 2^3 design, were prepared by the fusion method, which included 3 factors: type and amount of emulsifier, amount of stearic acid and type of cooling. They were evaluated for organoleptic properties, emulsion type, extensibility, bulk density, pH and accelerated physical stability by centrifugation and temperature cycling tests. The formulation variables and preparation methodologies evaluated influenced the technological quality of the formulations obtained in terms of pH, bulk density and extensibility; being the emulsifying system employed the one that exerted greater influence in the physical stability. The use of 1% LSS or LESS as the only emulsifier, 1.05% stearic acid and continuous stirring during cooling (100rpm) allowed for a formulation with all requirements in terms of technological quality, accelerated physical stability and safety.

Key words: Active cosmetics, LESS, LSS cosmetic creams, emulsion, physical stability, technological quality

Índice

Introducción **1**

Revisión Bibliográfica **3**

1.1 Definiciones **3**

1.1.1 Cosmético 3

1.1.2 Cosmecéutico 3

1.1.3 Reformulación 3

1.2 Fitocosméticos **3**

1.3 Activos naturales en cosméticos **5**

1.3.1 Manzanilla (Matricaria chamomilla) 5

1.3.2 Sábila (*Aloe vera*) 6

1.3.3 Propóleo 7

1.3.4 Miel de abejas 7

1.4 Emulsiones cosméticas **8**

1.4.1 Tipos de emulsiones 8

1.5 Estabilidad de las emulsiones cosméticas **10**

1.6 Evaluación de la calidad de emulsiones cosméticas **12**

1.7 Estudios de estabilidad **13**

1.7.1 Ensayos acelerados por la temperatura 13

1.7.2 Ensayos acelerados por un campo centrífugo. 15

Materiales y Métodos **17**

2.1. Equipos y Reactivos **17**

2.2. Valoración crítica de la emulsión reformulada **17**

2.3. Diseño de experimentos para el desarrollo de la emulsión cosmética **20**

2.4. Metodología de elaboración **21**

2.5. Pruebas de control de la calidad **22**

2.6. Estabilidad física acelerada de las formulaciones obtenidas mediante diseño experimental. **24**

Resultados y discusión **26**

3.1. Selección de los componentes y método de preparación de la formulación 26
3.1.1. Selección de los componentes 26
3.1.2. Método de elaboración 32
3.1.3. Envase 33
3.2. Formulaciones obtenidas mediante diseño de experimentos 33
3.3. Evaluación de las emulsiones elaboradas a partir del diseño factorial 2^3 33
3.3.1. Resultados de las variables respuestas del diseño factorial 2^3 34
3.3.2. Características organolépticas y tipo de emulsión. 38
3.4. Estabilidad física acelerada 39
3.5. Propuesta de formulación definitiva 42
3.6. Formulación seleccionada (formulación 5) con LESS como emulsionante 44
Conclusiones 47
Recomendaciones 48
Bibliografía 49

Introducción

El empleo de recursos naturales con fines cosméticos no es un hecho reciente. Esta práctica se remonta al surgimiento de la especie humana, desde entonces se han considerado indispensables para la belleza facial, corporal, y la higiene. En la actualidad se ha ampliado el uso de los cosméticos activos y cosmecéuticos como tratamiento de apoyo o complementario a la acción de determinados fármacos, frente a diferentes patologías cutáneas.

Los consumidores buscan este tipo de productos para tratar el envejecimiento de la piel, acné, melasma, rosácea, etc. Entre los productos del Laboratorio Provincial de Cosmético de Villa Clara (LPC-VC) de mayor demanda, por los consumidores y que se recomiendan por los dermatólogos, se incluyen las cremas cosméticas con productos naturales, tales como las de manzanilla, sábila, miel de abejas, etc.

Debido al alto nivel de demanda del producto, y por tanto, su continuo proceso de producción; actualmente se presentan dificultades con su elaboración debido a la carencia de materias primas como el monoestearato de glicerilo, que funciona como uno de los emulsionantes en estas cremas. A solicitud del LPC-VC se comenzó a realizar la reformulación de la emulsión base de estas cremas, que no requieran de dicho componente. Se reformuló la crema empleando solo el otro emulsionante que las compone, el Lauril éter sulfato de sodio, y variando la concentración de otros de sus componentes. Se logró obtener formulaciones con calidad tecnológica y estabilidad física; sin embargo el contenido de emulsionante era superior a lo establecido para cosmético que permanecen en la piel, lo que pudiera conducir a irritaciones. Por estas razones el problema científico, hipótesis y objetivos del presente trabajo son:

Problema científico:

La emulsión base de las cremas con activos naturales del Laboratorio Provincial de Cosméticos de Villa Clara (LPC-VC) reformulada en el departamento de Farmacia, con Lauril éter sulfato de sodio (LESS) como único emulsionante, conduce solo a formulaciones con calidad tecnológica y estabilidad física satisfactorias cuando este se emplea al 1,5 %; concentración que no es admisible desde el punto de vista de seguridad para cosméticos que permanecen en la piel.

Hipótesis:

Si se realizan cambios en variables de formulación y/o aspectos del proceso tecnológico, en la emulsión base de las cremas con activos naturales del LPC-VC reformulada en el departamento de Farmacia, es posible obtener formulaciones físicamente estables, tecnológicamente adecuadas y seguras.

Objetivo general:

Obtener la emulsión base de las cremas con activos naturales del LPC-VC con calidad tecnológica y físicamente estable, empleando Lauril sulfato de sodio (LSS) o LESS en concentraciones admitidas para cosméticos que permanecen en la piel.

Objetivos específicos:

1. Establecer los posibles cambios a realizar en cuanto a componentes y aspectos del proceso tecnológico que puedan conducir a una emulsión tecnológicamente adecuada, físicamente estable y segura.
2. Evaluar la influencia de variables de formulación y de metodologías de preparación en la calidad tecnológica y estabilidad física de las emulsiones con LSS.
3. Confirmar los resultados obtenidos empleando LESS en lugar de LSS.

Capítulo 1: Revisión Bibliográfica

1.1 Definiciones

1.1.1 Cosmético

Un producto cosmético es una sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo (epidermis, sistema capilar y piloso, uñas, labios y organismos genitales externos) o con los dientes y las mucosas de la cavidad bucal, con el fin exclusivo o propósito principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, corregir los olores corporales y protegerlos o mantenerlos en buen estado (1).

1.1.2 Cosmecéutico

El término "cosmecéutico" fue popularizado por el dermatólogo, el profesor Albert Kligman, a mediados de los años ochenta, quien definió a los cosmecéuticos como un producto cosmético que ejerce un beneficio terapéutico farmacéutico, pero no necesariamente un beneficio terapéutico biológico (2).

1.1.3 Reformulación

"Reformulación" en el sector farmacéutico, es el desarrollo de formulaciones diferentes para el mismo producto farmacéutico y es frecuente en diferentes industrias tales como las de alimentos, medicamentos y cosméticos. Con el tiempo, los productores pueden reformular sus productos en respuesta a los cambios en los gustos o preferencias de los consumidores, los cambios en el costo o disponibilidad de las materias primas, o en respuesta a acciones regulatorias gubernamentales (3).

1.2 Fitocosméticos

La palabra Fitocosmética deriva de la palabra griega kosmein que significa decorar y de fitos que significa planta. La Fitocosmética utiliza principios activos de origen vegetal en productos cosméticos, pero es bien sabido que estos productos no solo se emplean para “adórnanos”, sino también para solucionar alteraciones específicas de la piel (1).

La belleza de la piel y el cabello de las personas dependen de la salud, hábitos, trabajo rutinario, condiciones climáticas, y de su mantenimiento (4). La piel se

deshidrata durante el verano debido a la exposición excesiva al calor, que causa arrugas, pecas, manchas, pigmentación y quemaduras. Un intenso invierno causa daños a la piel que se manifiesta en forma de grietas, cortes, infecciones y maceración (5). Las enfermedades de la piel son comunes entre todos los grupos de edades y pueden deberse a la exposición a microorganismos, agentes químicos, toxinas biológicas presentes en el medio ambiente, y también, en cierta medida a la desnutrición (6).

La presencia de ingredientes naturales en un cosmético es un interés publicitario que cuenta con gran aceptación entre los consumidores. Los extractos vegetales fueron ingredientes comunes en los productos de belleza más antiguos. Así lo muestran las farmacopeas de China, África, Europa y América. Por ejemplo el empleo de alheña como tinte natural del cabello y el uso de sábila (aloe vera) para tratar heridas. Los ingredientes vegetales se combinaban con otros compuestos para buscar un efecto sinérgico, pero también para preservar el secreto del principio activo (1).

Actualmente el interés de utilizar productos cosméticos con base en productos naturales ha ido aumentando, debido a las propiedades que tienen los productos con extractos de plantas y productos naturales, además porque se considera menos tóxico y porque producen una menor proporción de efectos secundarios. La belleza se ha convertido en el instrumento que exhorta a las mentes para desarrollar productos que satisfagan la necesidad actual y debido a esto el mercado busca crear cada día a personas con cuerpos y pieles casi perfectos (1, 7).

Dentro de los productos naturales empleados en cosméticos se incluyen, para pieles normales: los aceites esenciales de manzanilla, geranio, limón y rosa; para pieles secas: plantas como aloe vera, caléndula, el aceite de oliva, los aceites esenciales de manzanilla, geranio, limón, rosa, almendra y aguacate; y para pieles grasas: plantas como aloe vera, lavanda, brotes de rosa, aceites esenciales de geranio, limón (8).

1.3 Activos naturales en cosméticos

Las plantas juegan un papel importante, especialmente en los tiempos modernos, cuando los efectos dañinos de la elaboración de alimentos y sobremedicación han alcanzado proporciones alarmantes. Actualmente se están empleando cada vez más las plantas en la elaboración de cosméticos, alimentos y tés, así como en la medicina alternativa (1).

1.3.1 Manzanilla (Matricaria chamomilla)

La manzanilla es una planta herbácea nativa y resistente a cambios climáticos con fácil adaptación geográfica. Es una hierba con muchas virtudes, con propiedades curativas, y cualidades medicinales (1).

Es originaria de Europa occidental (excepto Holanda) y del norte de Asia, aunque antiguamente crecía en abundancia en Grecia por motivos ornamentales, medicinales y formando céspedes. Se la confunde muchas veces con la manzanilla alemana, matricaria recutita los efectos terapéuticos asociados a la manzanilla (digestiva, carminativa, sedante, tónica, vasodilatadora y antiespasmódica). El aceite esencial se emplea en aromaterapia, y la infusión de las flores se aplica al cabello para aclararlo (9).

<u>Principio activo de la manzanilla</u>

- Hidratos de carbono: fructuosa, galactosa (planta), glucosa (flor).
- Mucílago.
- Ácidos grasos
- Vitamina C.
- Ácidos orgánicos: salicílico, cafeico, péptico (planta).
- Alcoholes: farnesol, geraniol, borneol (planta).
- Pigmentos

Propiedades

La riqueza de mucílagos le confiere un valor reparador de las afecciones de la piel. Además, la manzanilla siempre se ha utilizado como tratamiento de belleza, ya que ayuda a blanquear la piel, haciendo desaparecer manchas y cicatrices y ayuda a eliminar las ojeras (1).

1.3.2 Sábila (*Aloe vera*)

La planta de *Aloe vera* es originaria de África, específicamente de la península de Arabia. Se ha utilizado durante siglos para la salud y la belleza destacándose sus propiedades dermatológicas. La palabra *Aloe* deriva del árabe "alloeh" y significa "sustancia amarga brillante", mientras que *"vera"* significa verdad. Se le denomina también con el nombre de sábila (9). Pertenece a la familia de las liliáceas; es una importante planta que se utiliza en la medicina tradicional en la cura de diversos males, como en las enfermedades de la piel, los daños por irradiación, las afecciones de los ojos, los desórdenes intestinales y en las enfermedades antivirales (10).

La utilización del *Aloe vera* en materia de belleza se difunde día a día. Al penetrar fácilmente en las 3 capas de la piel, epidermis, dermis, e hipodermis, permite eliminar las bacterias y la grasa acumulada que habitualmente tapona los poros de la piel. Por otro lado, al ser rica en vitaminas, enzimas, minerales y nutrientes naturales, permite la reproducción de células nuevas (11).

Lo más utilizado de esta planta son las hojas, donde se extrae la parte carnosa, mucílagos incoloros e inodoros, conocidos vulgarmente por el nombre de cristal. Esta estructura presenta acción cicatrizante, antiinflamatoria, protectora de la piel, además presenta propiedades bactericidas, laxantes y agentes desintoxicantes. Es un ingrediente en muchos cosméticos porque cura, hidrata y suaviza la piel. Contiene aminoácidos como leucina, Isoleucina, glucósidos de saponina que proporcionan acción limpiadora, vitaminas A, C, E, B (B1, B2, B6), colina, B12 y ácido fólico que proporcionan actividad antioxidante (12). Además contiene minerales, aminoácidos esenciales y polisacáridos que estimulan el crecimiento de los tejidos y la regeneración celular (10).

Utilizando el *Aloe vera* de manera constante se pueden evitar las arrugas precoces y retardar las normales de la edad. Se puede utilizar sin inconvenientes debajo del maquillaje. Otro de los usos en cuanto a belleza es como filtro solar, contribuyendo en los casos de uso prolongado, a eliminar manchas causadas por el sol. Es excelente para contrarrestar los efectos después del afeitado, cuando la piel queda dañada por el paso de las cuchillas, evitando enrojecimiento y erupciones, también previene y elimina pequeñas estrías (11).

1.3.3 Propóleo

El propóleo es un producto apícola de composición compleja. Las abejas *Apis mellifera* L. lo obtienen por adición de cera y secreciones salivares al material resinoso, gomoso o balsámico que recolectan de diversas plantas.

Dentro de los productos apícolas, el propóleo se destaca por sus propiedades antibacterianas, fungicidas, antivirales, inmunoestimulantes, hipotensiva, citostática, antioxidantes, fitoinhibidoras y anticariogénica. En los últimos años se ha incrementado su utilización en medicina naturista y en veterinaria. Es por lo tanto una materia prima valiosa para la industria farmacéutica, de cosméticos y de alimentos. Se la utiliza en dermatología para el tratamiento de abscesos, forúnculos, sabañones, grietas, verrugas, infección en la raíz de las uñas, entre otros daños de la piel. El propóleo se comercializa como extracto líquido, cápsulas, jarabes, cremas y cosméticos, lociones y productos farmacéuticos (13).

1.3.4 Miel de abejas

La miel es una sustancia dulce natural producida por las abejas a partir del néctar de las flores o de otras partes vivas de la planta y de las secreciones de insectos, que las abejas recogen, transforman, combinan con sustancias específicas propias y almacenan en panales; de los cuales se extrae el producto sin ninguna adición de otras. La composición y las propiedades de la miel dependen del origen botánico del néctar o de las secreciones utilizadas por las abejas(14) .

La miel tiene una acción benéfica sobre la piel a causa de las propiedades nutritivas, emolientes y bactericidas que posee y que la convierten en un excelente cicatrizante. Hoy en día tiene muchos usos en cosmética por sus propiedades calman-

tes, demulcentes, antiinflamatorias, epitelizantes, emolientes, hidratantes, refrescantes y tonificantes. Se puede utilizar en forma de lociones, geles, emulsiones, soluciones, cremas, jabones, ungüentos y pastas, entre otras formas (11).

1.4 Emulsiones cosméticas

Las emulsiones constituyen uno de los sistemas más empleados en cosmética, en especial para aplicación en la piel. Una emulsión puede definirse como un sistema bifásico formado por dos líquidos inmiscibles, normalmente de naturaleza apolar y polar: uno de los cuales (fase dispersa o interna) se dispersa, en forma de glóbulos o gotas (de 0,1 a 100 micras), fina y uniformemente a través de la segunda fase (fase continua o externa) (15, 16).

Debido a que son sistemas termodinámicamente inestables se les adiciona un tercer agente, el emulsionante, que estabiliza el sistema por formación de una película alrededor de los glóbulos de fase dispersa (16). Tiene dos funciones principales: disminuir la tensión interfacial entre las dos fases líquidas activando la formación de la emulsión, y estabilizar la fase dispersa contra la coalescencia una vez que se forme (17).

Tanto la fase dispersa como la continua pueden variar en consistencia desde un líquido fluido hasta un semisólido. Así, pueden ser lociones (baja viscosidad) o cremas (elevada viscosidad). El tamaño de partícula de la fase dispersa varía entre 0.1 a 100 µm (16).

1.4.1 Tipos de emulsiones

Hoy en día se utilizan comúnmente en cosméticos dos tipos de emulsiones: (a) aceite en agua (O/W), que se utiliza en cosmética general, y (b) agua-en-aceite (W/O), que se utiliza para la piel seca y como emoliente (por ejemplo en cremas hidratantes). En una emulsión O/W, la fase dispersa consiste en pequeñas gotas de un líquido de naturaleza oleosa, por tanto hidrófoba, y una fase continua dominada por un medio normalmente acuoso. El agente emulsionante, en este caso, tiene que ser de naturaleza hidrófila y puede ser iónico o no iónico (15). Este tipo de emulsiones forman un compuesto que se extiende con facilidad y se absorbe de forma rápida sin dejar brillos. Se trata de una composición ligera, de efecto re-

frescante, que no es en general oclusiva pues no taponea los poros (18). Por el contrario en una emulsión (W/O), la fase dispersa es de naturaleza acuosa y la continua oleosa. El agente emulsionante tiene que ser de naturaleza lipófila (15). Este tipo de emulsiones no se absorben con facilidad en la piel y forman una película oleosa protectora que puede taponar los poros (efecto oclusivo) que reduce la pérdida transepidérmica de agua (18). Otro tipo de emulsión, que rara vez se utiliza debido a su complejidad e inestabilidad, son las emulsiones múltiples. Se pueden producir los sistemas de emulsión agua-aceite-agua (W/O/W) (W/O, más emulsionante hidrófilo) o aceite-agua-aceite (O/W/O) (O/W) más emulsionante hidrófobo)(19).

Por otra parte se pueden distinguir tres tipos de emulsiones en función del tamaño de gotas: (i) las macro-emulsiones (gotas de 1 a 100 micras de diámetro), que son inestables en el sentido de que las gotas pueden sedimentar o flotar en función de las densidades de la fase dispersa y del medio de dispersión, y no se estabilizan por adsorción de partículas sólidas en su superficie (20); (ii) las micro-emulsiones (gotas de 1-100 nm de diámetro, por lo general entre 10-50 nm), que son un sistema líquido isotrópico, y si se compara con las macro-emulsiones son más transparentes, uniformes / homogéneas en tamaño, menos viscosas, muestran más baja tensión interfacial debido al uso de co-tensoactivos (alcoholes de cadena corta), así como una mayor estabilidad termodinámica y una mayor biodisponibilidad (21). En farmacia y cosmética, las micro-emulsiones ofrecen la mejor opción; iii) las nanoemulsiones, que se caracterizan por su pequeño tamaño de partículas (50-500nm). Son sistemas termodinámicamente inestables y cinéticamente estables. El tamaño de gota tan pequeño puede disminuir la aparición de cremado, sedimentación y floculación durante el almacenamiento. Se pueden preparar mediante métodos con alta y baja energía de emulsificación (22).

Las emulsiones de cristales líquidos son un nuevo tipo de emulsión que se caracterizan por la disposición ordenada del surfactante y las moléculas del componente graso en la interfase aceite- agua y muestra mejores resultados que las emulsiones tradicionales en términos de estabilidad (23).

Las emulsiones cosméticas son usualmente divididas según la acción que cumplen en la piel. Las emulsiones comúnmente utilizadas son las cremas limpiadoras que remueven el exceso de materiales o pigmentos en la piel, las cremas hidratantes o humectantes que brindan a la piel la elasticidad pérdida, las cremas exfoliantes que estimulan a la renovación de la dermis y las cremas nutritivas, las cuales contienen distintos activos que regeneran la piel (24).

1.5 Estabilidad de las emulsiones cosméticas

La estabilidad de un cosmético es la propiedad que tiene el producto, conservado en un envase determinado, de retener dentro de un período de tiempo y durante su vida útil las propiedades y características que tenía en el momento en que finalizó su elaboración, mediante un procedimiento estandarizado (25).

Desde el punto de vista termodinámico, todas las emulsiones son sistemas inestables. Esto es debido al hecho de que la dispersión de un material líquido insoluble en otro conduce a un aumento de la energía del sistema, ya que cada sistema tiende a reducir espontáneamente su exceso de energía libre. Todas las emulsiones tenderán a separarse en dos fases con el tiempo (26).

El proceso de ruptura de las emulsiones puede ocurrir mediante cuatro mecanismos de inestabilidad diferentes: La Figura 1 muestra una representación gráfica de cada una de los procesos (27). Otro factor importante en la estabilización es la inversión de fases, que involucra el cambio del tipo de emulsión, y se considera como un caso de inestabilidad.

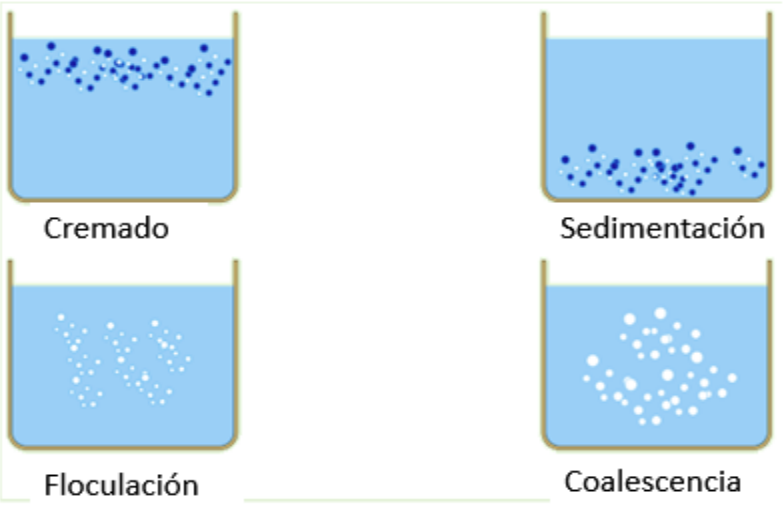

Figura 1.1: Principales procesos de inestabilidad en emulsiones

Cremado: Es la separación de las gotitas dispersadas de la emulsión por acción de la gravedad. La mejor manera para evitar el cremado consiste en agregar agentes espesantes para inhibir el movimiento de las gotitas de la emulsión.

Sedimentación: Fenómeno semejante al de la cremación, pero, a diferencia de esta, se produce la unión de las partículas más pesadas que se depositan en el fondo de la emulsión. Puede ser revertido con agitación.

Coalescencia: Las pequeñas gotitas iniciales de la emulsión se unen de forma espontánea para formar gotas más grandes que al final producen dos capas líquidas separadas.

Floculación: Es la adhesión mutua de las gotitas para formar una red tridimensional sin coalescencia.

Inversión de fase: En este fenómeno, la fase interna se convierte en la fase externa y vice versa. La garantía de la estabilidad de una emulsión está en la correcta elección de los ingredientes de la formulación y en la adecuación del proceso de fabricación. Es posible predecir cuál será la vida útil de una emulsión cosmética valiéndose de los diversos métodos de evaluación de la estabilidad utilizados por la industria.

Por tanto, se considera que una emulsión es físicamente estable todo el tiempo que cumpla con los siguientes criterios: ausencia de coalescencia de la fase inter-

na, ausencia de cremado y mantenimiento de la elegancia con respecto a la apariencia olor, color, y otras propiedades físicas(27).

1.6 Evaluación de la calidad de emulsiones cosméticas

Los ensayos para evaluar la calidad de emulsiones aplicadas en cosmética, dependen del tipo de producto cosmético. En todos los casos se evalúan las características organolépticas, que determinan la aceptación por el consumidor, e incluyen: el color, olor, apariencia y la sensación al tacto(28). Las evaluaciones físico-químicas permiten al formulador detectar futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y la calidad de su producto. Se determina el pH, materiales volátiles, contenido de agua, viscosidad, análisis de distribución del tamaño de partículas, centrifugación, densidad. La evaluación microbiológica permite comprobar la pertinencia del sistema de preservos seleccionado o si las interacciones entre los componentes de la formulación conducen a su ineficacia. Los ensayos de uso más frecuente son: conteo de microorganismos y ensayo efectividad del sistema de preservos (29).

Otros ensayos empleados en el control de la calidad incluyen: la solubilidad, el tipo de emulsión, la temperatura de fusión, el contenido de grasas, la acidez, los índices de éster, de saponificación, de iodo y de peróxido y la concentración de Cd, Hg, Pb y Ti (30).

También se incluyen el comportamiento reológico, que estudia el flujo y deformación de los fluidos; la técnica SAXS (Small Angle XRayScattering), que evalúa la presencia de estructuras cristalinas líquidas, denominadas cristales líquidos, que son deseados en las emulsiones porque incrementan su estabilidad. El análisis sensorial se considera en este caso como otro aspecto importante en cuanto a la calidad de las emulsiones cosméticas(28).

Se consideran, además, la extensibilidad, que mide el área en que una formulación tópica se extiende tras aplicación sobe la piel y juega un papel importante no solo en la eficacia del producto sino también en su aceptación por los consumidores; y las propiedades de oclusividad, muy relacionadas con la hidratación de la

piel (31). También se incluyen la determinación del tamaño de partícula (gota) y la medida del potencial ζ (32).

En nuestro país, el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, es el encargado de la regulación de los productos cosméticos. Se exige para el registro las especificaciones de calidad del producto terminado, que deben incluir las características organolépticas y análisis físico químico, así como la especificación del control microbiológico al cual se somete el producto terminado, de acuerdo con su naturaleza. A pesar de esto, en el caso de los indicadores generales para cosméticos en forma de cremas líquidas y sólidas solo se especifica la determinación del pH, que debe estar entre 6.5 y 7.5 (33).

1.7 Estudios de estabilidad

Todas las preparaciones cosméticas al estar constituida por ingredientes naturales o sintéticos deben ser sometidas a ensayos de estabilidad antes de ponerlos a disposición del consumidor. La estabilidad garantiza la calidad y seguridad de los mismos (29).

Obtener productos cosméticos con elevada estabilidad es una etapa difícil y costosa en el desarrollo de nuevos productos. La realización de ensayos que permitan predecir en corto tiempo la estabilidad física de estos sistemas son muy apreciados. En la etapa inicial de desarrollo este tipo de estabilidad suele evaluarse mediante estudios acelerados, que se diseñan bajo condiciones en las que se incrementa la velocidad de ocurrencia de un cambio físico (coalescencia, floculación, cremado, etc) mediante condiciones exageradas o severas de temperatura, campo centrífugo, fuerza iónica, etc (34).

1.7.1 Ensayos acelerados por la temperatura

La temperatura es uno de los factores que puede conducir a la inestabilidad de las emulsiones y por tanto uno de los más empleados en estudios acelerados de estabilidad física de estos sistemas dispersos. Las emulsiones deben protegerse del frio y del calor extremo, la congelación y posterior descongelado pueden romperlas. Además, como parte de las pruebas de estrés para el registro, el medicamento envasado debe someterse a ciclos de temperatura en condiciones que simulen

los cambios que podría encontrar durante su distribución (35). Los ensayos que se basan en el empleo de la temperatura como condición exagerada, tienen en común el empleo de este factor, pero se describen condiciones y tiempos del estudio diferentes.

- Temperatura elevada.

Consiste en someter la emulsión a temperatura elevada, constante, generalmente 45°C o 50°C. La estabilidad usualmente se predice a partir de los resultados usando reglas empíricas. Por ejemplo:

- Una estabilidad de 3 meses a 45 °C corresponde, al menos, a 6 meses a temperatura ambiente.
- La industria realiza ensayos a 5°C, 40°C y 50°C para determinar la estabilidad del producto.
- Se considera como mínimo una estabilidad de tres meses a 5°C y 40°C.
- Exposiciones a 50°C por períodos cortos pueden emplearse como ensayo alternativo (36).

- Ciclos de temperatura.

Se basa en colocar las emulsiones en tubos de ensayos, incubarlos en un baño de agua por 30 min a diferentes temperaturas, desde 30°C hasta 90°C, y finalmente colocarlas a temperatura ambiente durante 24h para su análisis mediante la determinación del diámetro medio de partículas y la turbidez. La turbidez de las emulsiones es una función de la concentración y tamaño de las partículas, por tanto, la estabilidad de las emulsiones puede determinarse midiendo los cambios de la turbidez (37).

- En otro ensayo se sugiere someter las emulsiones a ciclos de 4 °C y 45 °C cada 48 h por un mes.
- También se proponen tres ciclos de 2 días a temperatura de refrigeración (2-8°C) seguido de dos días a 40°C (35).
- Se han empleado exitosamente ciclos de temperatura que consisten en el almacenamiento por varias horas a temperatura de 40°C, seguido de refrigeración o congelación hasta que la inestabilidad sea evidente (38).

- También se describe un ciclo de 4°C y 40°C. En este caso la emulsión se mantiene 8h a 4°C, se saca se examina, posteriormente se mantiene 8 horas a 40°C. Se vuelve a examinar la muestra. Se considera estable si no ocurre separación de fases (30).

- Ciclos congelación-descongelación.

Los ciclos congelación-descongelación se emplean ampliamente para predecir la estabilidad física de emulsiones. Para los mismos se describen diferentes temperaturas y tiempos de congelado - descongelado y de cantidad de ciclos. Ejemplos de condiciones empleadas incluyen:

- 6 ciclos de -20 °C por 22 h/30 °C por 2 h(46);
- 5 ciclos desde -10 °C hasta temperatura ambiente;
- ciclos repetidos desde -18°C por 16 h/25°C por 8h (39);
- 5 ciclos desde -10°C por 16 h/30°C por 2 h (40) .

- Esterilización.

Debido a que la esterilización a 121 ºC por 15 min es una operación drástica, esta constituye, por si misma, un ensayo acelerado de estabilidad. Al finalizar la esterilización las emulsiones se evalúan visualmente en cuanto a la presencia de cremado y separación de fases (41).

1.7.2 Ensayos acelerados por un campo centrífugo.

Mediante la centrifugación de las emulsiones se acelera el proceso de cremado. Se han descrito diferentes condiciones para este estudio:

- Se aplican 3000 rpm durante 15 min. Al final del estudio se evalúa y se miden la aparición de tres capas diferentes (una capa inferior con menos gotas o capa —serosa, una capa o "emulsión" intermedia, y una capa superior o "cremada" rica en gotas (42).
- También se describen 5000 rpm durante 10 minutos y 3000 rpm por 30 min a temperatura ambiente. La apariencia, homogeneidad y características organolépticas se evaluaron mediante análisis macroscópico (43, 44).

La centrifugación analítica multimuestra se emplea también como un método acelerado para evaluar la estabilidad de las emulsiones. Su principio es similar a las

mediciones fotométricas de turbidez, con la diferencia de que la muestra se centrifuga y las mediciones pueden realizarse en menor tiempo. El cremado y la sedimentación pueden acelerase directamente mediante un campo centrífugo. La centrífuga permite medir simultáneamente la intensidad de la luz trasmitida en función del tiempo y de la posición en toda la muestra. Además, se pueden comparar diferentes muestras directamente en un tiempo corto (45).

Capítulo 2: Materiales y Métodos

La investigación se realizó en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Central de Las Villas, durante la etapa comprendido desde febrero 2017 hasta junio de 2017.

2.1. Equipos y Reactivos

Instrumentos y equipos:

- Balanza analítica, Boeco, *Alemania*.
- Baño de María, MLW, Alemania.
- Balanza técnica, Gram Precisión, España.
- Estufa, Binder, Alemania.
- Agitador eléctrico, IKA, Estados Unidos.
- pH metro, HANNA, Alemania.
- Refrigerador, LG. Chino
- Centrífuga, YINGTAI TG 16, China

Reactivos:

- Petrolato sólido, Grupo Empresarial LABIOFAM, Cuba
- Propilenglicol, Grupo Empresarial LABIOFAM, Cuba
- Ácido esteárico, UAM (Unidad Agropecuaria Militar) S. Spíritus
- LSS, Grupo Empresarial LABIOFAM, Cuba
- Tween 80, Panreac, España
- Ácido clorhídrico, Panreac, Estados Unidos.
- Benzoato de sodio, Grupo Empresarial LABIOFAM, Cuba
- Alcohol estearílico, UAM (Unidad Agropecuaria Militar) S. Spíritus
- Extracto de sábila, UAM (Unidad Agropecuaria Militar) Santa Clara (Laboratorio de biopreparados).
- Cloruro de sodio, Pancreac, Estados Unidos
- Aceite esencial de almendras dulces, sumisnistrado por SUCHEL-REGALO, Cuba.

2.2. Valoración crítica de la emulsión reformulada

Actualmente la inestabilidad en el suministro de materias primas para la elabora-

ción de formulaciones cosméticas está afectando al LPC-VC poniendo en riesgo la satisfacción de las demandas de los consumidores en cuanto a algunos de sus productos debido a la carencia de uno de los emulsionantes que la componen, el monoestearato de glicerilo. Por estas razones a solicitud del LPC-VC se comenzó a realizar por la tesiante Yisel María Navarro Pérez en el año 2016 la reformulación de la emulsión base que no requieran de dicho componente. En un inicio se evaluó la formulación empleando solo el otro emulsionante que las compone, el Lauril éter sulfato de sodio, y variando la concentración de otros de sus componentes.

Las formulaciones obtenidas presentaron buena calidad tecnológica pero eran seguras desde el punto de vista toxicológico. Debido a esta razones se decidió continuar con la reformulación de la emulsión base, empleando un diseño de experimento factorial (2^3) con el objetivo de lograr una formulación estable y adecuada desde el punto de vista tecnológico y toxicológico para una mayor satisfacción de las demandas de los consumidores.

Tabla 2.1: Composición de la crema cosmética de *Aloe vera* del LPC-VC (30L

No	Componente	Cantidad	Función
1	Petrolato sólido	1,5675 Kg	Hidratante, FO
2	Propilénglicol	0,3025 Kg	Humectante
3	Monoestearato de glicerilo	0,3175 Kg	Emulsionante
4	Ácido esteárico	0,2775 Kg	Endurecedor, FO
5	LESS	0,1750 Kg	Emulsionante
6	Benzoato de sodio	0,1750 Kg	Preservo
7	Cloruro de sodio	0.0440 Kg	Viscosante
8	Alcohol estearílico	0.6350 Kg	Endurecedor, FO
9	Extracto de *Aloe vera*	0,3075 L	Activo cosmético
10	Fragancia	0.0625 L	Aromatizante
11	Agua destilada	26,1100 L	Fase acuosa

Método de elaboración:

El método de elaboración de las cremas cosméticas con activos naturales elaboradas en el LPC-VC es similar e incluye 13 pasos:

1. Pesar o medir los componentes de la formulación.
2. Disolver el cloruro de sodio en el LESS.
3. Añadir 1,5 L de agua al paso anterior (paso 2) y agitar hasta formar un gel.
4. Calentar el recipiente de elaboración con agua caliente y luego extraer el agua.
5. Fundir los componentes de la fase oleosa (ácido esteárico, alcohol estearílico y petrolato sólido) a más de 75 °C y pasarlos al recipiente caliente.
6. Añadir el gel elaborado en el paso 3, poco a poco, a la fase oleosa fundida con agitación (60 rpm).
7. Añadir el propilenglicol lentamente al paso anterior.
8. Agitar por 7 min.
9. Disolver el benzoato de sodio en una porción de agua y añadir la solución lentamente.
10. Calentar el resto del agua a temperatura superior a 75 °C.
11. Añadir el resto del agua con agitación (100 rpm).
12. Añadir el extracto y fragancia a temperatura por debajo de 40 °C, con agitación (100 rpm).
13. Agitar hasta temperatura ambiente (100 rpm).

Tabla 2.2: Especificaciones de calidad de la crema *Aloe vera* del LPC-VC.

No	Atributo	Especificación
1	Olor	Característico de la fragancia
2	Color	Blanco
3	Apariencia	Viscosa, cremosa
4	pH	3,5-7
5	Tiempo de duración	3 meses

2.3. Diseño de experimentos para el desarrollo de la emulsión cosmética

Se realizó un diseño de experimento factorial (2^3), empleando como componentes los que se describen en la **tabla 2.3**. Los factores independientes utilizados se muestran en la **tabla 2.4** para un total de 8 formulaciones **(tabla 2.5)**. Las variables respuestas consideradas fueron: extensibilidad, densidad aparente y pH.

Tabla 2.3: Composición de la emulsión de *Aloe vera* (100g) reformulada.

No	Componente	Cantidad (%)	Función
1	Petrolato sólido	5.2250	Hidratante, FO
2	Propilénglicol	1.0083	Humectante
3	Ácido esteárico	0.5200 o 1.0500	Endurecedor, FO
4	LSS	0.5000 o 1000	Emulsionante
5	Tween 80	1.0000	Emulsionante
6	Benzoato de sodio	0.5833	Preservo
7	Cloruro de sodio	0.5000	Viscosante
8	Alcohol estearílico	2.1167	Endurecedor, FO
9	Ácido clorhídrico (5 %)	1.0000	Regulador de pH
10	Extracto de sábila	1.0250	Activo cosmético
11	Fragancia	0.2083	Aromatizante
12	Agua destilada	86.0333	Fase acuosa

Tabla 2.4: Factores (variables independientes) empleados en el diseño factorial 2^3 para el diseño de la formulación.

No	Factor	Nivel alto	Nivel bajo
1	Emulsionante (**SSA**)	+= Tween 1%+LSS 0,5%	-= LSS 1 %
2	Ácido esteárico (**AE**)	+= 1.05%	-= 0.5%
3	Tipo de enfriamiento (**TE**)	+= Continua	-= A intervalos

Tabla 2.5: Componentes y tipo de enfriamiento empleado en las 8 formulaciones obtenidas en el diseño factorial 2^3

Formulación	Factor		
	SSA	**AE**	**TE**
1	Tween 1%+LSS 0,5%	1.05%	Continua
2	LSS 1 %	0.5%	A intervalos
3	Tween 1%+LSS 0,5%	1.05%	A intervalos
4	Tween 1%+LSS 0,5%	0.5%	Continua
5	LSS 1 %	1.05%	Continua
6	LSS 1 %	1.05%	A intervalos
7	LSS 1 %	0.5 %	Continua
8	Tween 1%+LSS 0,5%	0.5 %	A intervalos

2.4. Metodología de elaboración

Se prepararon 100 g de cada formulación obtenida mediante el diseño de experimentos**.** El proceso de elaboración se llevó a cabo a escala de laboratorio. Se elaboraron 2 lotes para cada formulación.

Procedimiento:

Se pesó los componentes de la formulación

Se preparó la fase acuosa:

- Se disolvió el NaCl en 0.7mL de agua.
- Se disolvió el LSS por separado en un pequeño volumen de agua.
- Posteriormente se añadió al LSS previamente disuelto la solución de NaCl, el benzoato de sodio, el propilenglicol y el Tween 80 (en las formulaciones 1-3-4-8), se añadió el resto del agua a temperatura ambiente y se agitó hasta disolución.
- Se calentó la solución acuosa a 75°C.

Se preparó la fase oleosa:

- Se colocó el ácido esteárico, el petrolato sólido y el alcohol estearílico a 75°C en baño de María hasta fusión.

Una vez que ambas fases estuvieran a 75 ºC se añadió la fase acuosa sobre la oleosa, con agitación continua (agitador eléctrico), empleando la velocidad de agitación de 100 rpm y se mantuvo en agitación hasta que la temperatura disminuyó a 40 ºC. Luego se añadió la fragancia, el extracto de sábila y el ácido clorhídrico se agitó hasta homogenización. Se envasó la emulsión en frascos bien cerrados de vidrio ámbar con tapa de bakelita.

2.5. Pruebas de control de la calidad

Características organolépticas

En esta prueba se determinó el color, olor, apariencia, brillo, homogeneidad y presencia de grumos, según la Norma Cubana 1085/2015 (46) que establece los métodos de ensayos para pruebas organolépticas de cosméticos.

Tipo de emulsión.

Para la determinación del tipo de emulsión (directa o inversa) se realizaron dos ensayos: las pruebas de dilución y la de lavado.

Prueba de dilución: Para ello se dispersaron 0,5 g de la emulsión en 50 mL de agua destilada. La determinación del tipo de emulsión se realizó siguiendo los siguientes criterios:

- Es una emulsión directa, aceite/agua (O / W) si tras la dilución la preparación toma aspecto lechoso.
- Es una emulsión inversa, agua/aceite (W / O) si no permite dilución: el agua se separa como una capa sobre la emulsión.

Prueba de lavado: Se colocó sobre una superficie seca de la mano aproximadamente 1 g de emulsión. Se aplicó sobre la misma agua corriente y se trató de lavar con la ayuda del dedo índice. La determinación del tipo de emulsión se realizó siguiendo los siguientes criterios:

- Es una emulsión directa, aceite/agua (O / W) si se puede lavar completamente.
- Es una emulsión inversa, agua/aceite (W / O) si no se puede lavar totalmente.

Extensibilidad.

Para esta prueba se colocaron 2 g exactamente pesados de la emulsión sobre el centro de una placa de vidrio de 20 x 20 cm; de forma tal que coincidiera con el centro de 8 radios trazados en un papel milimetrado, colocado previamente en la parte inferior de la placa. Sobre la placa de vidrio, con los 2 g de muestra, se colocó otra de igual dimensión y de peso 467.8 g. A los 5 minutos se midió la distancia desde el punto de aplicación a los bordes en las 8 direcciones. Se determinó el área de la circunferencia formada por la emulsión, empleando la siguiente ecuación:

$$E=A= \pi\ [(r_1 + r_2 + r_3 + r_4 + r_5 + r_6 + r_7 + r_8)/8]^2 \qquad \textit{Ecuación 1}$$

Dónde:

E = Extensibilidad del producto (cm^2).

A = Área de la circunferencia formada (cm^2).

π = Constante (3.1416).

r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_6, r_7 y r_8 = Radios de la circunferencia formada por la emulsión (cm).

Densidad aparente (NC 1086: 2015).

Se determinó la densidad aparente a las emulsiones en estudio según procedimiento establecido en la Norma Cubana 1086: 2015 (47) que establece el método de ensayo para la determinación de la densidad aparente en cosméticos semisólidos.

Procedimiento:

Se llenó una probeta de 10 mL con la emulsión, añadiéndola lentamente de forma constante y dejándola correr por las paredes para evitar que quedara aire ocluido. Se golpeó no menos de 10 veces suavemente la probeta sobre una toalla doblada para eliminar la posible incorporación de aire. Se añadió la cantidad necesaria de emulsión para completar un volumen de 10 mL. La densidad aparente se calculó según la siguiente ecuación:

$$Densidad\ aparente = \frac{P_1 - P_0}{V} \qquad \textit{Ecuación 2}$$

Donde:

P_0 = Peso de la probeta vacía (g)

P_1 = Peso de la probeta con la muestra de ensayo (g)

V = Volumen de la probeta ocupado por la muestra de ensayo (mL)

Determinación del pH

Se dispersó aproximadamente 1 g de producto en 10 mL de agua destilada y se midió el pH en un pH metro a 28 º C. Se determinó el pH a las emulsiones en estudio según procedimiento establecido en la Norma Cubana 836: 2011 (48) que establece el método de ensayo para la determinación del pH en cosméticos.

2.6. Estabilidad física acelerada de las formulaciones obtenidas mediante diseño experimental.

Para la evaluación de la estabilidad física todas las formulaciones obtenidas mediante el diseño experimental se sometieron a tres pruebas: centrifugación, ensayos ciclo frío/calor y ciclos congelación/descongelación.

Prueba de centrifugación.

Se colocaron, aproximadamente, 10 mL de la emulsión en un tubo de centrífuga graduado. Se colocó el tubo en una centrífuga y se mantuvo a 3000 r.p.m., a temperatura ambiente, durante 30 min. Al cabo de este tiempo se observó visualmente la aparición de cualquier signo de inestabilidad física (cremado, coalescencia, separación de fases). Si al finalizar el ensayo no se detecta ninguno de los signos de inestabilidad mencionados se considera que la emulsión debe poseer una estabilidad física satisfactoria.

Ciclos frío/calor.

Se colocó en un tubo de ensayo 2 mL de la emulsión y se mantuvo a 5 °C en refrigerador durante 24 h. Transcurrido este tiempo se pasó la misma muestra a una estufa regulada a 40 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante 24 h. Este ciclo se repitió 2 veces. Al final de los 2 ciclos se observó visualmente la aparición de cualquier signo de inestabilidad física (cremado, coalescencia, separación de fases). Se considera que la emulsión debe poseer una estabilidad física satisfactoria

si al finalizar el ensayo no se detecta ninguno de los signos de inestabilidad mencionados.

Ciclos congelación/descongelación.

Se colocó 2 mL en un tubo de ensayo y se mantuvo a -5 °C en refrigerador durante 24 h. Transcurrido este tiempo se pasó la misma muestra a una estufa regulada a 40 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante 24 h. Este ciclo se repitió 2 veces. Al final de los 2 ciclos se observó visualmente la aparición de cualquier signo de inestabilidad física (cremado, coalescencia, separación de fases). Se considera que la emulsión debe poseer una estabilidad física satisfactoria si al finalizar el ensayo no se detecta ninguno de los signos de inestabilidad mencionados.

Capítulo 3: Resultados y discusión

3.1. Selección de los componentes y método de preparación de la formulación

En estudios anteriores realizados por Navarro y colaboradores en el 2017 (49) se obtuvo una emulsión base reformulada para las cremas que se elaboran en el LPC-VC con diferentes activos naturales. Esta reformulación se realizó en respuesta a la inestabilidad en el suministro de uno de los emulsionantes de la formulación original, el monoestearato de glicerilo. Los cambios que se propusieron fueron: el empleo de un solo emulsionante, el Lauril éter sulfato de sodio a la concentración de la formulación original y el doble de esta cantidad; variación en la concentración de cloruro de sodio y, de la velocidad de agitación. De las formulaciones evaluadas en ese estudio, las dos que mejores resultados aportaron fueron las que contenían 1% de LESS, 0.5% de NaCl y velocidad de agitación de 100 y 500 rpm respectivamente; no obstante una de sus réplicas presentó grumos. Como alternativa de solución a este fenómeno se aumentó la concentración del LESS al 1.5%. De esta manera se obtuvo una formulación con buena calidad tecnológica, pero que no cumplía con los requerimientos toxicológicos, pues en los preparados cosméticos que permanecen en la piel, como en este caso, no se debe usar el LESS por encima del 1%. Es por ello que se decidió continuar buscando otras opciones que incluyeran variables de formulación y de tecnología de preparación para lograr una emulsión base que cumpliera con los requisitos tecnológicos, de estabilidad física y toxicológica.

3.1.1. Selección de los componentes

Emulsionante

El emulsionante es un componente fundamental en cualquier emulsión ya que estabilizan el sistema por formación de una película alrededor de los glóbulos de fase dispersa (16). Tiene dos funciones principales: disminuir la tensión interfacial entre las dos fases líquidas activando la formación de la emulsión, y estabilizar la fase dispersa contra la coalescencia una vez que se forme (17). De su adecuada selección y concentración dependen la calidad tecnológica y estabilidad física de este tipo de sistema disperso.

En la elaboración de las emulsiones originales del LPC-VC se emplean como combinaciones de LESS o LSS con monoestearato de glicerilo. El LESS y el LSS son sustancias superficialmente activas con estructura química y propiedades muy parecidas.

El **LESS** es una sustancia superficialmente activa aniónica, es un líquido viscoso, con excelente solubilidad en agua, detergencia, rápida mojabilidad, alto poder espumante y características como emulsionante y espesante en presencia de electrolitos, tales como NaCl y NH_4Cl. Se ha empleado históricamente en numerosos tipos de productos cosméticos, tales como champús para niños y adultos, maquillaje para los ojos, removedor de maquillaje para los ojos, acondicionadores para el cabello, bases de maquillaje, loción para después del afeitado, preparaciones para el cuidado de las manos y el cuerpo, humectantes, preparaciones para el cuidado de la piel. Las concentraciones en que se ha empleado varían entre 0.1 % y 50 %, en función del tipo de preparado cosmético. En el caso particular de las preparaciones para el cuidado de la piel estas varían entre 0.4 % y 11 %.

Por su parte, el **LSS** es un surfactante aniónico empleado ampliamente en formulaciones no parenterales y en cosméticos. En este último caso se emplean en concentraciones que varían entre 0.01- 50%. Es un polvo fino blanco, con débil olor característico. Es soluble en agua (1:10) (se obtiene una solución opalescente), parcialmente soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo. Es efectivo tanto en medio ácido como en medio básico y también en agua dura. Es compatible con ácidos diluidos e iones de magnesio y calcio. Es incompatible con las sales de iones metálicos polivalentes y precipita con sales de potasio (50).

Se ha empleado en numerosos tipos de cosméticos como champús para bebé, productos para baños, maquillaje para los ojos, acondicionadores para el cabello, preparaciones para el cuidado de las manos y el cuerpo, humectantes, preparaciones para el cuidado de la piel(51).

El LSS es estable en condiciones normales de almacenamiento. Sin embargo en solución, en condiciones extremas, es decir, pH 2.5 o inferior, se hidroliza a alcohol laurílico y sodio bisulfato.

Estos emulsionantes poseen la cualidad de formar complejos moleculares con alcoholes grasos lo que contribuye muy notablemente a la consistencia y a las propiedades de absorción de la preparación. Este efecto, sumado al hecho del incremento de la consistencia de las preparaciones con LESS y LSS por la adición de electrolitos puede conducir a un mayor grado de consistencia y estabilidad física, con un menor requerimiento de emulsionante y de fase oleosa (52, 53).

Desde el punto de vista de la seguridad de estos emulsionantes aniónicos, se describe que pueden provocar irritación ocular y dérmica en algunas personas, al igual que otros surfactantes. En este sentido, un organismo independiente de la industria cosmética de los Estados Unidos, el CIR (siglas en inglés de *Cosmetic Ingredient Review*), considera que es un ingrediente seguro en sus usos actuales en productos cosméticos. No obstante, esta irritación es bastante común cuando se emplea en concentraciones superiores al 2 % (50, 54). En productos destinados a un contacto prolongado con la piel sus concentraciones no deben exceder del 1% (51).

Teniendo en cuenta estos aspectos sobre la seguridad del LESS y LSS se consideró que su máxima concentración en la emulsión del LPC-VC no debía exceder el 1 %. Con estos fines se valoró conveniente evaluar la inclusión de un coemulsionante, como el Tween 80, y de otras variables tecnológicas y/o de formulación para evitar la aparición de grumos.

Los **Tweens** o polisorbatos son ésteres del polioxietilen sorbitano (sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con 4, 5, o 20 moles de óxido de etileno) parcialmente esterificados con ácidos grasos superiores.

El Tween 80 es un líquido oleoso límpido, o ligeramente opalescente, incoloro o amarillo pardusco. Dispersable en agua, etanol anhidro, acetato de etilo, y metanol. Prácticamente insoluble en aceites grasos y en parafina liquida. Tiene acción protectora y emoliente. Es un agente humectante en la formulación de suspensiones orales y parenterales, un detergente y acondicionador en champús. Aumenta la capacidad de retener agua de los ungüentos. Es muy bien tolerado y no es irritante para la piel y mucosas, de hecho reduce la irritación provocada por detergentes excesivamente agresivos para la piel. Es incompatible con los ácidos y bases

fuertes, sales de metales pesados. La actividad antimicrobiana de los parabenos se reduce en presencia de polisorbatos (50), por lo que se decidió mantener el benzoato de sodio como preservo en la formulación.

Preservo

La mayoría de las formulaciones cosméticas son productos que se deterioran con el paso del tiempo y se pueden producir cambios en el aspecto físico, color, olor y textura, debido a que contienen elevados porcentajes de agua y a que muchas de las sustancias utilizadas en su fabricación pueden ser degradadas biológicamente por microorganismos, Para evitar la contaminación de los productos cosméticos y aumentar su duración se pueden añadir conservantes sintéticos y naturales (55).

El empleado en la formulación de partida del LPC-VC es el **benzoato de sodio**.

Es una sal del ácido benzoico, blanca, cristalina y gelatinosa. Es muy soluble en agua (1 g se disuelve en 1.8 mL de agua), es un secuestrante de radicales hidróxido y se emplea en concentraciones entre 0.1 % y 0.5 % en cosméticos. La sal es antiséptica y se usa generalmente como conservante de alimentos, productos farmacéuticos y cosméticos, ya que elimina a la mayoría de levaduras, bacterias y hongos (55).

La mayor limitante en su empleo está dada porque es efectivo en un intervalo de pH estrecho, en un medio ligeramente ácido (pH 2-5) (50). Sin embargo, el pH de la formulación original del laboratorio de cosméticos con extracto hidroalcohólico de *Aloe vera* posee un valor de 5.69, ligeramente superior al requerido para la efectividad del preservo. Estas razones justifican que se mantenga el benzoato de sodio como preservo en las emulsiones cosméticas que se propongan; con la consideración de que el pH de la preparación se ajuste a un valor en el que sea efectivo.

Otros componentes

En cuanto al resto de los componentes de la formulación original se consideró que debían mantenerse durante la reformulación.

El ácido esteárico, el alcohol estearílico y el petrolato sólido forman parte de la fase oleosa.

El **ácido esteárico** es un ácido graso saturado. Es un ácido duro, blanco o ligeramente amarillo, algo brillante, sólido cristalino o un polvo blanco o blanco amarillento. Tiene un leve olor (con un umbral de olor de 20 ppm) y sabor sugiriendo sebo. Es un componente principal de las grasas animales y ciertas grasas vegetales. Es el más popular de los ácidos grasos por sus numerosas aplicaciones en la industria, que abarca desde productos cosméticos hasta aditivos lubricantes y productos de la industria del caucho. Se usa mucho como emoliente y emulsionante en la industria de cosméticos y artículos de tocador (56).

Se decidió variar su concentración debido a que tiene tendencia a formar grumos en la formulación (50).

El **alcohol estearílico** se presenta como piezas duras, blancas, cerosas, gránulos con un ligero olor característico y sabor suave. Funciona como endurecedor de la emulsión por su naturaleza grasa y porque forma un complejo molecular con el LESS (50).

Los tres componentes de la fase oleosa son muy importantes para favorecer la hidratación de la piel. El empleo de lociones y cremas es, típicamente, la mejor forma para hidratar la piel, debido a la presencia de humectantes, emolientes y agentes oclusivos.

El **petrolato** es un agente oclusivo que evita que la piel se seque por la formación de una barrera sobre el estrato córneo, que evita la pérdida de agua transepidérmica.

El **propilenglicol** es un líquido límpido, viscoso, prácticamente inodoro, de sabor dulce y ligeramente ácido que recuerda a la glicerina (50).Es un agente humectante que tiene la capacidad de retener la humedad por ser higroscópicos, retardando la evaporación de agua de la formulación y favoreciendo la hidratación de la piel(57).

pH

En la selección del pH final de un preparado para aplicación en la piel se deben considerar varios aspectos, tales como los requerimientos, tecnológicos, de estabilidad y fisiológicos. Se considera que el "manto ácido", que consiste en una mezcla delgada de sudor y sebo que cubre la capa externa del estrato córneo, es un tema de importancia clínica. Recientemente, se ha relacionado con la función vital del estrato córneo. A pesar de la evidencia convincente de la ciencia básica, que coloca al pH de la piel como un factor clave en la homeostasis de la barrera, la integridad de la capa córnea, y la defensa antimicrobiana, la aplicación del concepto manto ácido en la atención clínica es insuficiente. Reconocer los factores que alteran el pH de la piel, diseñar y seleccionar productos que preserven el manto ácido es de primordial importancia en el tratamiento de pacientes dermatológicos (58, 59).

La piel tiene un pH ácido, ligeramente inferior a 5, del orden de 4.7. Los cambios abruptos en el mismo pueden conducir a irritación cutánea, por esto la industria cosmética en la actualidad tiene como práctica adaptar el pH de las preparaciones cosméticas al pH de la piel normal (60). Además, aplicar cosméticos que conserven el pH normal de la piel favorece que se mantenga unida a ella la microflora residente, o “buena”, que protege del ataque de microorganismos patógenos; acelera los procesos de reparación de la función barrera dañada e incrementa la resistencia a la aparición de dermatitis irritante (61).

Por otra parte, se ha demostrado que en los ancianos se produce un incremento del pH de la piel, y por tanto, una disminución de la capacidad barrera y de otras funciones fisiológicas de este órgano. Se sugiere que los productos para el cuidado de la piel, en este caso, deben formularse con un pH de 4 para normalizar el incremento que se produce con la edad (62).

Además, muchas dermatosis se caracterizan por la alteración del pH, tales como la dermatitis atópica; el acné (P. acnés crece bien a pH entre 6 y 6.5 y disminuye su crecimiento a pH inferior a 6); prurito urémico en pacientes con hemodiálisis; *Tinea pedis*, dermatitis irritante por contacto e intertrigo por cándida; en todos los casos caracterizados por un incremento del pH de la piel (63).

Por estas razones se decidió ajustar el pH de la formulación a valores entre 4.5 y 5.5. Con estos fines se utilizó una solución de ácido clorhídrico al 5 %. El HCl está incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA (soluciones dentales, inyecciones epidurales, intramusculares, subcutáneas, intravenosas, preparaciones tópicas y oftálmicas, soluciones orales, nasales, óticas e inhalaciones). Además, se emplea como agente acidificante, generalmente como ácido diluido (50).

La composición de la formulación propuesta en este trabajo tuvo cambios mínimos en relación a la reformulada por Navarro (49), consistentes fundamentalmente en el tipo y cantidad de emulsionantes y la cantidad de ácido esteárico. Como una de las opciones de emulsionantes se decidió mantener el LESS al 1%, pues posiblemente la aparición de grumos podría evitarse con cambios en el proceso tecnológico. Con el propósito de disminuir aún más el porcentaje de LESS se incluyó una variante de emplearlo al 0.5% combinado con Tween 80 al 1%, que se describe como menos irritante (50).

3.1.2. Método de elaboración

Los cambios propuestos por Navarro y colaboradores en el 2017 (49) a la tecnología de elaboración de la emulsión base de la crema conducen a un menor número de pasos, es más simple y humaniza el trabajo durante su preparación, sobre todo por la facilidad de preparación del gel LESS/NaCl y la incorporación de la mayoría de los componentes solubles en agua directamente como parte de la fase acuosa. No obstante la emulsión seleccionada se elaboraba con una velocidad de agitación de 500rpm, que no es posible aplicar en LPC-VC debido a las limitaciones del equipamiento disponible.

La calidad de una emulsión se ve influenciada no solo por el tipo de componentes y su cantidad, sino por muchas variables del proceso de fabricación. Por eso se decidió valorar como alternativa del proceso variaciones en el tipo de enfriamiento: agitación continua y agitación a intervalos de 10 min.

3.1.3. Envase

Como envase de esta formulación se emplearon frascos de vidrio ámbar con tapa de bakelita que es el empleado por el LPC-VC, y que es adecuado debido a la consistencia menos viscosa de este tipo de crema. Además protege los componentes naturales susceptibles de degradación por la luz y es adecuado para la dispensación de estas cremas. Las formulaciones envasadas permanecieron en reposo durante 48h antes de realizar la evaluación de su calidad con el objetivo de asegurar la estructuración de la emulsión base.

3.2. Formulaciones obtenidas mediante diseño de experimentos

Para la propuesta de formulaciones se escogió un diseño de experimento factorial 2^3 que permite evaluar la influencia de los tres factores: tipo de emulsionante, cantidad de ácido esteárico y tipo de enfriamiento con un mínimo de experimentos: 8 formulaciones. Para cada factor se emplearon dos niveles: uno alto y uno bajo. Las variables respuestas fueron aquellas que poseen gran influencia en la calidad tecnológica, estabilidad física de las emulsiones y que se pueden cuantificar: extensibilidad, pH y densidad aparente. Además todas las formulaciones se evaluaron en cuanto a otros parámetros que aportan criterios sobre su calidad tecnológica: características organolépticas y tipo de emulsión.

Además se realizó una evaluación de la estabilidad física de las mismas mediante métodos acelerados: centrifugación, ciclo frío/calor y ciclo congelación/descongelación. Estos ensayos no se incluyeron como variables respuestas en el diseño de experimentos porque son cualitativos, pero son definitorios en la selección de la formulación final.

3.3. Evaluación de las emulsiones elaboradas a partir del diseño factorial 2^3

La formulación de sistema de entrega de fármacos tópicos requiere de la investigación de un gran número de variables de formulación y de procesos. Generalmente, la alternativa de ¨un factor a la vez¨ se emplea para el desarrollo y validación del método, la cual usa el método de prueba y error y aporta información acerca del efecto de los factores individuales pero no revela las interacciones (si

las hubiera) ente los factores y requiere una enorme cantidad de experimento debido a la inclusión de un solo factor cada vez para investigar su efecto en el comportamiento general. De la aprobación ICH Q8 (de sus siglas en inglés International Conference of Harmonization) para el desarrollo de un producto, la alternativa de optimización de calidad mediante diseño (Quality by Desingn) usando la metodología de diseño de experimento se ha convertido en una parte integral del desarrollo de la formulación. Esta evidencia los factores críticos, sus interacciones y sugiere las mejores combinaciones de factores con un menor número de experimentos (64).

Para evaluar la influencia de las variaciones de las concentraciones de los emulsionantes (LSS; Tween), ácido esteárico así como el tipo de enfriamiento de las 8 formulaciones obtenidas mediante el diseño factorial, se llevó a cabo su control de la calidad tecnológica a las 48h de elaboradas. El mismo incluyó los ensayos que se consideraron como factores respuesta: extensibilidad, pH y densidad aparente. Además se evaluaron las características organolépticas y determinación del tipo de emulsión formada.

3.3.1. Resultados de las variables respuestas del diseño factorial 2^3

- <u>Extensibilidad</u>

Un parámetro importante en la evaluación de la calidad de una emulsión cosmética para aplicación en la piel es su extensibilidad, que aporta un criterio sobre la facilidad de extenderse al aplicar la emulsión sobre la piel. Esta propiedad está directamente relacionada con la consistencia de la formulación, y por tanto con su viscosidad. Los resultados obtenidos para esta variable respuesta se muestran en la **tabla 3.1** y **figura 3.1.**

Tabla 3.1: Densidad aparente, extensibilidad y pH de las formulaciones obtenidas en el diseño factorial 2^3

Formu-lación	***Factores independ.***			***Variables respuesta ($\dot{X}$ ± DE)***		
	X_1	X_2	X_3	**Densidad aparente** (g/mL)	**Extensibilidad** (cm^2)	**pH**
1	+	+	+	0.99 b ± 0.02	188.01 b ± 16.93	5.18 b ± 0.05
2	-	-	-	0.97 bc ± 0.04	179.55 ab ± 12.25	5.12 c ± 0.02
3	+	+	-	1.05 ab ± 0.08	199.79 ab ± 28.19	5.17 bc ± 0.09
4	+	-	+	1.12 a ± 0.06	207.25 a ± 19.39	5.18 bc ± 0.06
5	-	+	+	0.94 c ± 0.02	157.69 c ± 6.81	4.55 d ± 0.53
6	-	+	-	0.98 b ± 0.01	149.15 d ± 8.96	5.14 bc ± 0.02
7	-	-	+	0.99 bc ± 0.06	176.09 bc ± 23.50	5.33 a ± 0.07
8	+	-	-	0.97 b ± 0.02	191.06 ab ± 35.87	5.16 bc ± 0.07

X1: Emulsionante: - (LSS 1 %), + (Tween 80 1%+LSS 0.5%)
X2: Contenido de Acido esteárico: - (0.5 %), + (1.05%)
X3: Tipo de enfriamiento: - (A intervalos), + (continuo)
DE: Desviación estándar

*Letras diferentes muestran diferencias significativas con sig. p<0.05 (Análisis Vertical)

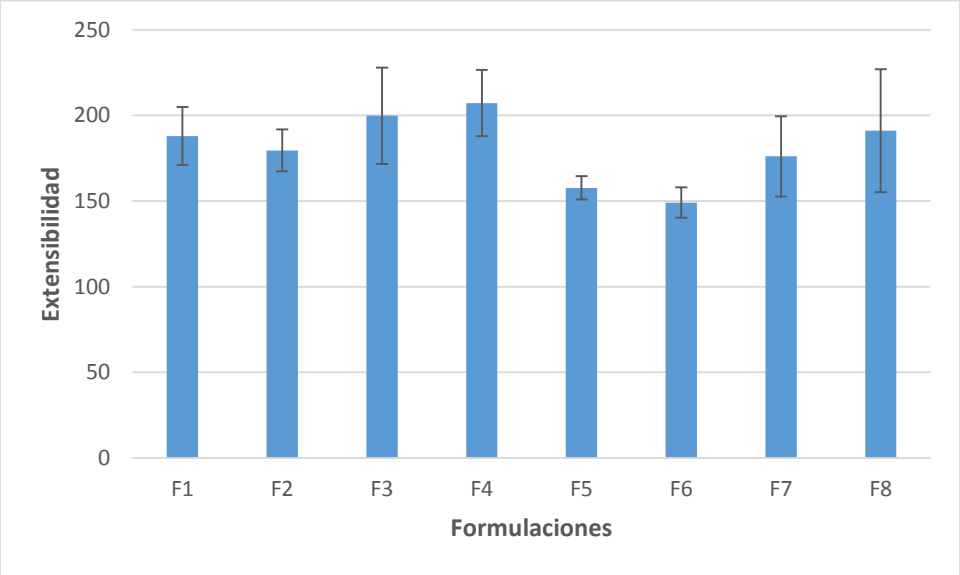

Fig. 3.1: Representación de los efectos principales para la extensibilidad.

Las 8 formulaciones evaluadas muestran una buena extensibilidad, con valores que varían entre 149 cm^2 y 208 cm^2. Como era lógico de esperar, las emulsiones

con menor contenido de LSS (que contribuye a la consistencia por formación de complejos moleculares con alcoholes de alta masa molecular y por el NaCl) son las que presentan mayor extensibilidad (formulaciones 1,3, 4 y 8) ya que son las que deben tener menor viscosidad y/o consistencia. La desviación estándar relativamente elevada que se observa en estos resultados puede atribuirse a las características del método empleado, que es totalmente artesanal y fácilmente influido por mínimos errores de manipulación del analista.

A pesar de esta tendencia, observada a simple vista, el análisis estadístico mediante el test no paramétrico de Kruskal Wallis para el análisis de varianzas de los diferentes grupos y luego el test no paramétrico de Mann Whitney para localizar las diferencias entre las parejas de grupos, evidencia que existen diferencias significativas ($p<0.05$) en la extensibilidad entre las formulaciones (F1 difiere de F4, F5 y F6; F2 de F5 y F6; F3 de F5 y F6; F4 difiere de F1, F5, F6 y F7; F5 difiere de todas las formulaciones excepto de F7; F6 difiere de todas; F7 difiere de F4 y de F6; y F8 diere de F5 y de F6). Estos resultados muestran la influencia de los cambios realizados en la formulación en cuanto a contenido de ácido esteárico, tipo y cantidad de emulsionante y tipo de enfriamiento, y sus interacciones, en la extensibilidad de las formulaciones.

A pesar de que en las condiciones empleadas en las formulaciones en estudio, estas interacciones entre los factores no son críticas para la extensibilidad; ya que en todos los casos toma valores elevados, si se debe tener en cuenta para posibles cambios que se quieran explorar en el futuro.

- <u>pH</u>

El pH de una formulación cosmética en forma de emulsión es de vital importancia porque puede influir en su estabilidad física, pudiendo provocar su ruptura; afectar la eficacia de los preservos, así como la estabilidad química de otros componentes de la formulación. Además, influye notablemente en el buen funcionamiento de la piel.

Todas las formulaciones propuestas en el presente trabajo poseen un pH entre 4.55 y 5.33, a las 24h de elaboradas **(Tabla 3.1; Figura 3.2)**. Los resultados

muestran que existen diferencias significativas ($p<0.05$) en el pH de varias de las formulaciones, y por tanto, ponen de manifiesto la influencia de los cambios realizados, en cuanto a contenido de ácido esteárico, tipo y cantidad de emulsionante y tipo de enfriamiento, y sus interacciones, en el pH de las formulaciones. A pesar de estas diferencias significativas, en todos los casos los valores obtenidos (pH: 4,5-5,5) deben contribuir positivamente a mantener la piel sana, con una buena capacidad barrera, y al desarrollo de sus funciones.

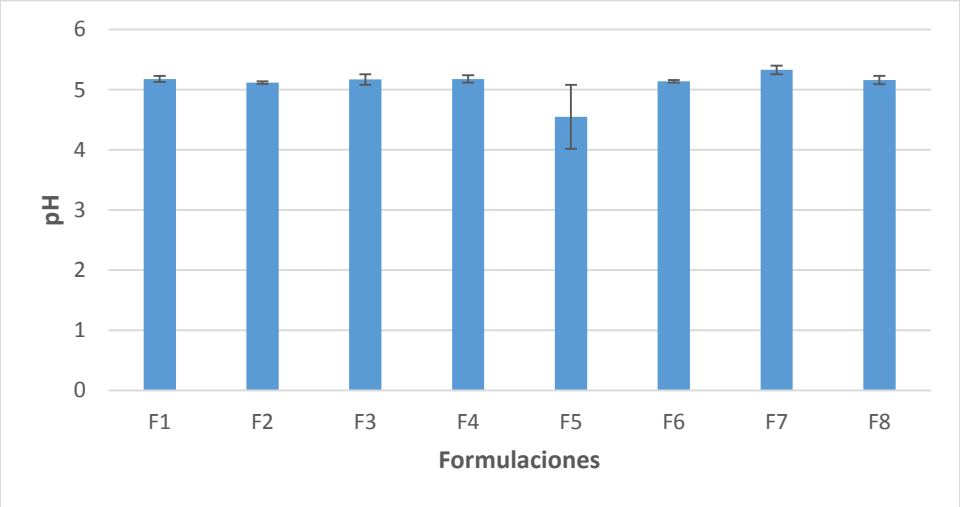

Fig. 3.2 Representación de los efectos principales para el pH.

➢ Densidad aparente

La densidad aparente es una propiedad que se emplea comúnmente en el control de la calidad de preparados cosméticos y farmacéuticos semisólidos, y da una medida de la relación entre la masa de los componentes y el volumen que ocupan. En este caso particular, emulsiones con un emulsionante con elevado poder espumante, los resultados pueden estar influenciados por la formación de sistemas más complejos, como es la formación de espumas, que conducen a un incremento del volumen con una disminución consiguiente de la densidad aparente. Los resultados obtenidos para esta variable respuesta se muestran en la **tabla 3.1, figura 3.3.**

Los valores de densidad aparente para las formulaciones en estudio presentan pocas variaciones y alcanzan valores entre 0.94 g/mL y 1.12 g/mL. Tres de las cuatro formulaciones que contienen Tween 80 (MM= 1310 g/mol) y alto contenido

de ácido esteárico (MM=284 g/mol) son las que presentan mayor densidad (formulaciones 1, 3 y 4). En este caso, el análisis estadístico muestra un comportamiento similar al de la extensibilidad y el pH, caracterizado por la presencia de diferencias significativas ($p<0.05$) entre varias de las formulaciones.

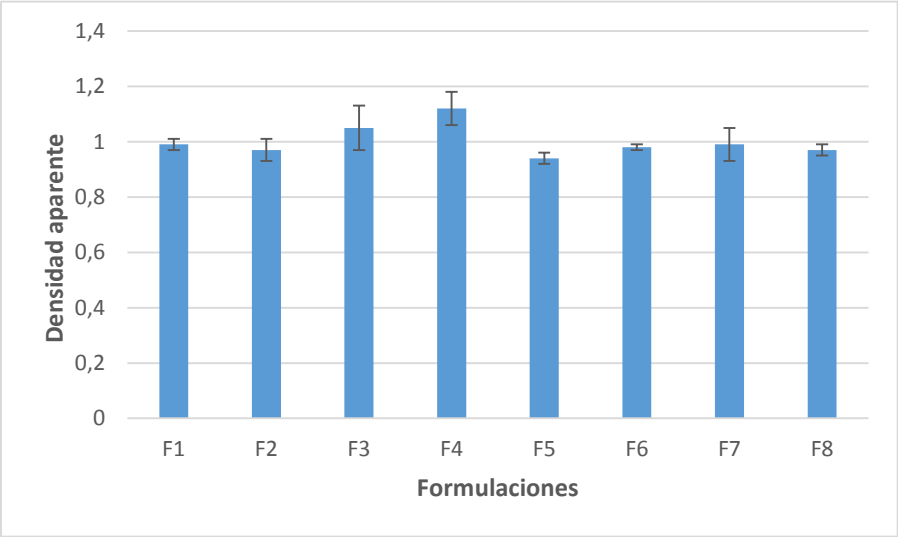

Fig. 3.3 Representación de los efectos principales para la densidad aparente.

3.3.2. Características organolépticas y tipo de emulsión.

➢ Características organolépticas.

En los preparados cosméticos la caracterización organoléptica es muy importante y forma parte del control de la calidad de todos los productos de este tipo.
Estas características facilitan la identificación de cambios, y detectan a su vez parámetros para ser evaluados en el estado que se encuentre la muestra, como: cambios de color , olor y homogeneidad que pueden ser indicativos de inestabilidades químicas, separación de fases que pueden ser indicativos de inestabilidades físicas, así como formación de grumos, precipitación, turbidez, etc (65).

Todas las formulaciones poseen un color blanco y con brillo, que suele ser indicativo de un elevado grado de dispersión, que generalmente se correlaciona con una correcta estabilidad física del sistema. El olor en todas las formulaciones es característico de la fragancia aplicada (aceite esencial de almendras dulces); presentan homogeneidad, untuosidad al tacto y no se detecta formación de grumos. Las preparaciones poseen una apariencia agradable.

- Tipo de emulsión.

La determinación del tipo de emulsión que se forma es un aspecto importante al elaborar emulsiones, sobre todo para la cosmética. Para su determinación existen diferentes ensayos sencillos, que consumen poco tiempo y que dan un criterio certero. En nuestro trabajo empleamos las pruebas de dilución y las de lavado. Todas las formulaciones elaboradas tras su dilución presentaron un aspecto lechoso y las mismas se lavan completamente; resultados que corresponden a emulsiones directas (O/A). Este tipo de emulsión es muy bien aceptada por los consumidores ya que se extiende fácilmente, produce sensación de hidratación instantánea debido al agua de la fase externa, no deja una sensación de grasa en la piel a pesar de que por el contenido de fase oleosa contribuye a su hidratación.

3.4. Estabilidad física acelerada

Centrifugación

Todas las preparaciones cosméticas en forma de emulsión, al estar constituidas por ingredientes naturales o sintéticos, deben ser sometidas a ensayos de estabilidad antes de ponerlos a disposición del consumidor, ya que estos son sistemas heterogéneos y termodinámicamente inestables. Entre los diferentes métodos que permiten predecir en corto tiempo la estabilidad física de emulsiones se incluyen la centrifugación y los ciclos frío/calor y congelación/descongelación.

Al finalizar la prueba de centrifugación se pudo observar que las formulaciones 1, 3, 4 y 8 mostraron signos de inestabilidad a simple vista (separación de fase) mientras que las formulaciones 2, 5, 6 y 7 se mantuvieron inalteradas**,** sin variaciones en los tonos del color en diferentes regiones de la emulsión, ni separación de fases y presentaron una apariencia homogénea **(Figura 3.4)**

Llama la atención que todas las formulaciones con separación de fases fueron las que contenían como emulsionante la combinación de LSS/Tween 80. Los resultados evidencian que el LSS al 1% funciona mejor como emulsionante probablemente debido a que estabiliza el sistema mediante varios mecanismos: barrera mecánica, barrera eléctrica por ser un tensoactivo aniónico, disminución de la tensión interfacial y por aumento de la viscosidad debido a la formación de los com-

plejos moleculares y al NaCl descritos anteriormente.

Ciclos de temperatura

- Ciclos frío/calor

Someter las muestras a ciclos de temperatura puede conducir a su ruptura si el sistema no está bien diseñado. Estas evaluaciones también dan criterios sobre los cambios que puede sufrir el sistema durante la transportación. En los ciclos frío-calor todas las formulaciones mantuvieron su apariencia y homogeneidad **(Figura 3.5)**, no apareció ningún signo de inestabilidad detectable a simple vista.

- Ciclos congelación/descongelación

Dentro de los ciclos de temperatura, también se emplean con frecuencia aquellos que implican cambios más drásticos en la temperatura de los ciclos: ciclos congelación/descongelación. Al finalizar los mismos a las formulaciones en estudio se pudieron apreciar cambios en la estabilidad, similares a los apreciados en el ensayo de centrifugación, en todas las formulaciones, siendo más marcados en las formulaciones 3, 4, 7, y 8. La formulación 5 constituida por 1% de LSS y 1.05% de ácido esteárico, preparadas con un enfriamiento continuo fue la única que no presentó cambios **(Figura 3.6)**.

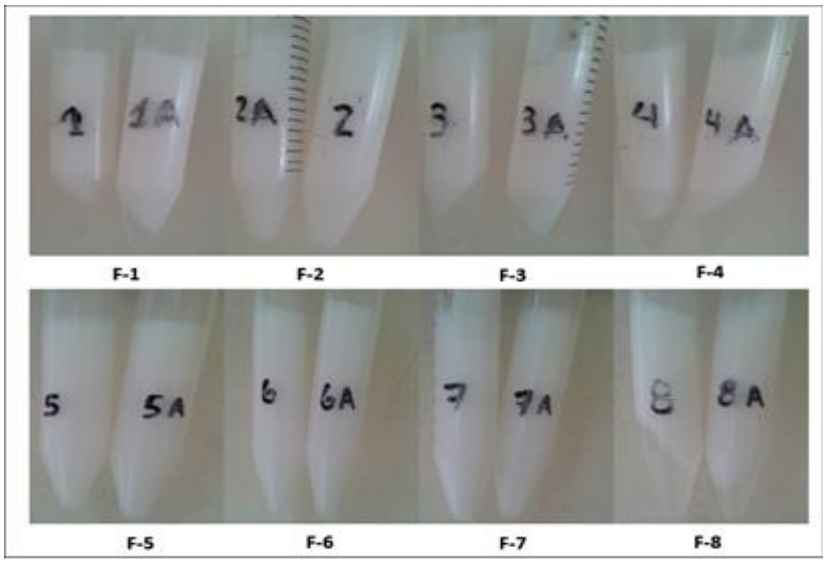

Fig. 3.4: Formulaciones obtenidas mediante diseño factorial 2^3 después de centrifugación.

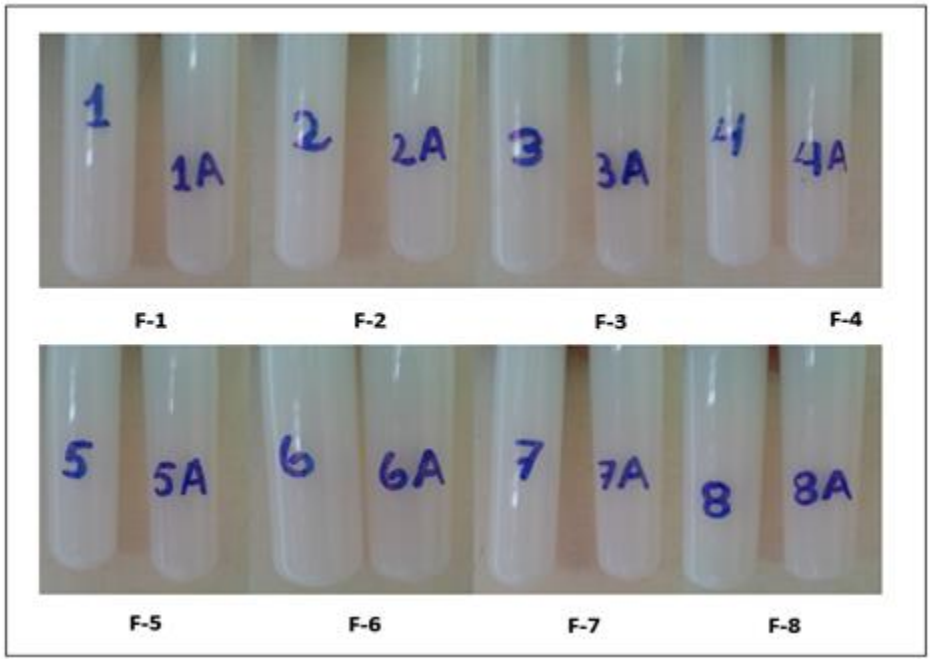

Fig. 3.5: Formulaciones obtenidas mediante diseño factorial 2^3 después de los ciclos frío/calor.

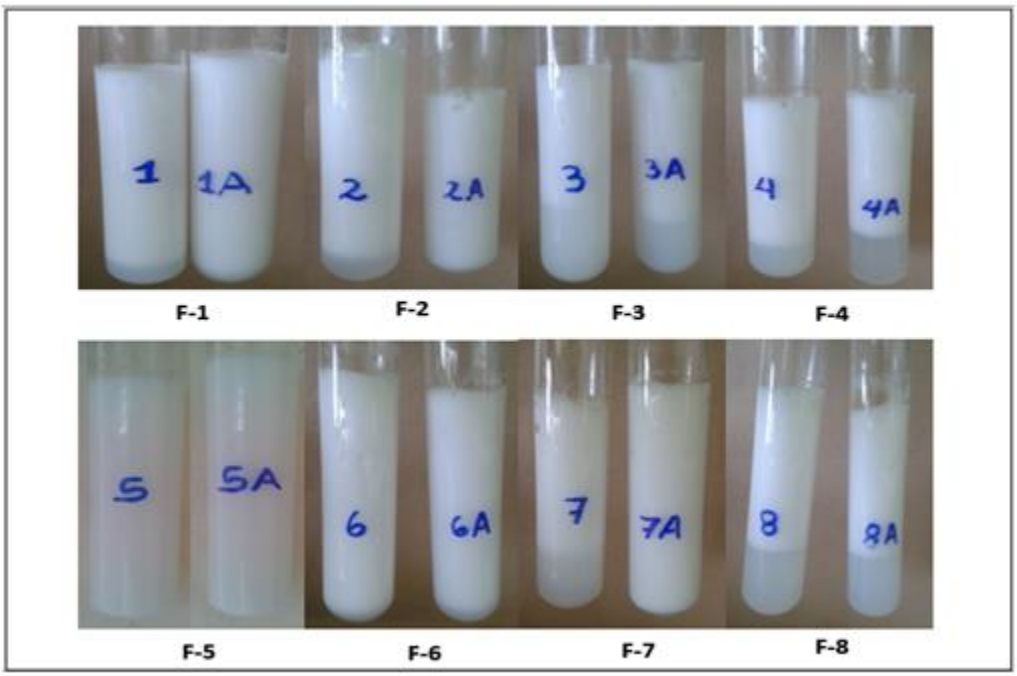

Fig. 3.6: Formulaciones obtenidas mediante diseño factorial 2^3 después de los ciclos congelación/descongelación.

Desde el punto de vista de estabilidad física la formulación que mayor período de vida útil puede tener es la que no sufrió cambios en ninguno de los tres ensayos evaluados: la formulación 5. No obstante, se debe considerar que estos ensayos no son conclusivos y solo un ensayo en condiciones reales de almacenamiento aportaría los resultados finales, por lo que no se deben descartar otras variantes que manifestaron cambios ligeros en algunos de los ensayos.

3.5. Propuesta de formulación definitiva

Luego de realizado todos los ensayos de control de la calidad y las pruebas de estabilidad física acelerada a todas las formulaciones, la formulación con mejores características en cuanto a control de la calidad y estabilidad física ***(Tablas 3.2 y 3.3)*** es la número 5 ya que no presentó signo de inestabilidad física, no se detectó variaciones en el tono del color en diferentes regiones de la emulsión, ni separación de fases y presentó una apariencia homogénea. Por estas razones se propone como formulación definitiva de la reformulación de la emulsión base de las cremas con activos naturales que se elaboran en el LPC-VC.

Tabla 3.2: Composición de la emulsión cosmética de *Aloe vera* (100mg) definitiva

No	Componente	Cantidad (%)	Función
1	Petrolato sólido	5.2250	Hidratante, FO
2	Propilénglicol	1.0083	Humectante
3	**Ácido esteárico**	**1.0500**	Endurecedor, FO
4	**LSS**	**1,0000**	Emulsionante
5	Benzoato de sodio	0.5833	Preservo
6	Cloruro de sodio	0.5000	Viscosante
7	Alcohol estearílico	2.1167	Endurecedor, FO
8	Ácido clorhídrico (5 %)	1,0000	Regulador de pH
9	Extracto de sábila	1.0250	Activo cosmético
10	Fragancia	0.2083	Aromatizante
11	Agua destilada	86.0333	Fase acuosa

Tipo de enfriamiento: Continuo

Fig. 3.7: Formulación definitiva (Formulación 5)

Tabla 3.3: Resultados de los ensayos de control de la calidad tecnológica y estabilidad física acelerada de la formulación seleccionada (Formulación 5)

Ensayo	**Resultados**
Propiedades organolépticas	Color blanco, con brillo, olor característico a la fragancia, aspecto homogéneo, se extiende con facilidad sobre el dorso de la mano, no presenta grumos
Tipo de emulsión	Directa (O / W)
Densidad aparente	0.9177 ± 0.0002g/mL
Extensibilidad	163.1 ± 4.2486cm^2
pH	5.01 ± 0.0141
Centrifugación	No aparecen signos de inestabilidad
Ciclos frío/calor	No aparecen signos de inestabilidad
Ciclos congelación/descongelación	No aparecen signos de inestabilidad

Llama la atención el hecho de que la formulación que mejores resultados mostró en el presente estudio, de las 8 variantes evaluadas, coincide en cuanto a composición de la formulación con una de las estudiadas por Navarro y colaboradores en el 2016 (49), con un 1 % de LESS y 100 rpm como velocidad de agitación; que en su caso no se aceptó por la presencia de grumos en una de las réplicas. Sin embargo, ninguna de las formulaciones preparadas en este trabajo con 1 % de LSS y 100 rpm de velocidad de agitación presentó grumos. Estos resultados podrían atribuirse a que en nuestro caso se empleó LSS en lugar del LESS.

3.6. Formulación seleccionada (formulación 5) con LESS como emulsionante

Debido a que en el LPC-VC se emplean indistintamente el LSS y el LESS como emulsionantes en la emulsión base en las cremas con activos naturales manteniendo el resto de los componentes invariables, se decidió realizar tres réplicas de la formulación seleccionada (formulación 5) sustituyendo el LSS por LESS con el objetivo de evaluar que con cualquiera de los dos emulsionantes se pueden obtener formulaciones con calidad tecnológica, estabilidad física satisfactorias y seguras desde el punto de vista toxicológico. A las mismas se les realizaron los ensayos de control de la calidad y varios de los de estabilidad física acelerada descritos anteriormente.

La sustitución de LSS por LESS permitió obtener una emulsión con buena calidad tecnológica **(Tabla 3.4, Figura.3.8)**, con resultados muy similares a los obtenidos para la formulación 5 con LSS en cuanto a propiedades organolépticas, tipo de emulsión y densidad aparente. Sin embargo la extensibilidad disminuye ligeramente, lo que puede atribuirse a la mayor consistencia que aporta el complejo LESS/alcohol graso y al NaCl. Para valorar la estabilidad física solo se empleó el ensayo de centrifugación porque fue uno de los que aportó mejores resultados en el diseño de experimentos de las formulaciones con LSS. No se observaron signos de inestabilidad lo que sugiere que la formulación 5 puede elaborarse indistintamente con LSS o LESS.

Tabla 3.4: Resultados de los ensayos de control de la calidad tecnológica y estabilidad física acelerada de las formulaciones con LESS.

Ensayo	**Resultados**
Propiedades organolépticas	Color blanco, con brillo, olor característico a la fragancia, aspecto homogéneo, se extiende con facilidad sobre el dorso de la mano, no presenta grumos
Tipo de emulsión	Directa (O / W)
Densidad aparente	0.9876 ± 0.0015
	0.9523 ± 0.0010
	0.9551 0.0017
Extensibilidad	157.5 ± 1.9663
	147.88 ± 15.6116
	159.2 ± 6.7209
pH	5.1650 ±0.0212
	4.8200 ± 0.0283
	5.0800 ± 0.0141
Centrifugación	No aparecen signos de inestabilidad

Fig. 3.8: Réplicas de la formulación definitiva (Formulación 5) con LESS como emulsionante al finalizar el ensayo de centrifugación.

Los resultados satisfactorios obtenidos al emplear LSS y LESS al 1 % y 100 rpm como velocidad de agitación, similares a la formulación 5 obtenida por Navarro y colaboradores en el 2016 (49), sugieren que a pesar de que se emplea la misma composición en la formulación y método de preparación (100 rpm), existen otras variables tecnológicas que con pequeñas variaciones pueden afectar de manera significativa los resultados en cuanto a la presencia de grumos, y que no fueron contempladas en este trabajo.

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

1. Los cambios que podrían conducir a una emulsión base tecnológicamente adecuada, físicamente estable y segura incluyen: empleo de Tween 80 como coemulsionante, disminución del contenido de ácido esteárico y cambio en el tipo de enfriamiento.

2. Las variables de formulación y metodologías de preparación evaluadas influyeron en la calidad tecnológica de las formulaciones obtenidas en cuanto a pH, densidad aparente y extensibilidad; siendo el sistema emulsionante empleado la que mayor influencia ejerció en la estabilidad física de la emulsión base.

3. Es posible obtener la emulsión base del LPC-VC con calidad tecnológica satisfactoria, estabilidad física adecuada y segura desde el punto de vista toxicológico si se emplea LSS o LESS al 1 % como único emulsionante, ácido esteárico al 1,05 % y agitación continua durante el enfriamiento.

Recomendaciones

1. Realizar estudios que permitan detectar parámetros de proceso de preparación de la emulsión base de las cremas con activos naturales que sean críticos para asegurar su calidad tecnológica para establecer su control durante su elaboración.
2. Realizar estudios de estabilidad de la formulación en condiciones reales para establecer su período de vida útil.

Bibliografía

1. Rivera SO. Elaboración de una crema antioxidante a partir de productos naturales: Universidad de Veracruzana; 2015.

2. Bran R, Shai A. Handbook of Cosmetic Skin Care2009.

3. Elsner P, Maibach HI. Business Insights reports. Successful strategies for drug repositioning: low-risk approaches to indication expansion and lifecycle extension for established molecules. . Business Insights. 2011;27:101.

4. Prashant LK, Hemant RJ, Prasad T, Anantha NN. Cosmetics potential of herbal extracts. Indian Journal of Natural Products and Resources (IJNPR) 2005;4:315-21.

5. Tamimi N, Ellis P. Drug development: from concept to marketing! Nephron Clin Pract. 2009:125-31.

6. Rondon H. Modern Cosmeticology. Chemical Pub Co. 2011;1:363-72.

7. Vallejo LC, Gómez LMR. Elaboración de cremas antiestrías a partir de productos naturales a escala de Laboratorio: UNIVERSIDAD EAFIT; 2007.

8. Sumit K, Vivek S, Sujata S, Ashish B. Herbal Cosmetics: Used for Skin and Hair Inventi. 2012 (4).

9. Ferraro G. Revisión de la aloe vera (Barbadensis Miller) en la dermatología actual. Revista argentina de dermatología. 2009.

10. Domínguez IR, Gutiérrez OS, López OR. Beneficios del Aloe Vera l. (sábila) en las afecciones de la piel. Revista Cubana de Enfermería. 2006.

11. Rojas CFM. Plan de negocios para la elaboración y comercialización de una crema hidratante, cicatrizante y bactericida para la piel a base de Aloe vera (sábila), miel y propóleo en la ciudad de Caráquez, Manabí, barrio ¨San Roque¨: Universidad de Guayaquil; 2015.

12. Laxmi SJ, Harshal AP. Herbal Cosmetics and Cosmeceuticals: An Overview. Natural Products Chemistry & Research. 2015.

13. Chaillou LL, Herrera HA, Maidana JF. Estudio del propoleos de Santiago del Estero, Argentina. Food Science and Technology. 2004;24.

14. Córdova CI, Arriaga ER, Hernández EM, Cruz JMZ. Caracterización botánica de miel de abeja (Apis mellifera L.) de cuatro regiones del estado de Tabasco, México, mediante técnicas melisopalinológicas. Universidad y ciencia. 2013;29.

15. Muñoz J, Alfaro MdC, Zapata I. Avances en la formulación de emulsiones: Universidad de Sevilla; 2007.

16. Khan BA, Akhtar N, Khan HMS, Waseem K, Mahmood T, Rasul A, et al. Basics of pharmaceutical emulsions: A review. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011;5:2715-25.

17. Barajas MJA, Mora JMP. Estudio de estabilidad y propiedades físico químicas presentes en emulsiones cosméticas de champú con Vitamina E y gel fijador: Universidad Industrial de Santander; 2008.

18. Leyva YA, Rodríguez AH. Evaluación del comportamiento del Estearato de Trietanolamina y Alcohol Cetílico en emulsiones cosméticas: Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas; 2013.

19. SK.Sathe, KH.Roux, SS.Teuber. Biochemical characterization of amandin, the major storage protein in almond. J Agric Food Chem. 2002:4333-41.

20. Glaser D. Anti-ageing products and cosmeceuticals. Facial Plast Surg, Clin N Am. 2004;12(4):363-72.

21. Dicenta F, Martinez-Gomez P, Grane N, al. e. Relationship between cyanogenic compounds in kernels, leaves, and roots of sweet and bitter kernelled almonds. J Agric Food Chem. 2002;50(4):2149-52.

22. Ribeiro RCdA, Barreto SMAG, Ostrosky EA, Rocha-Filho PAd, Veríssimo LM, Ferrari M. Production and Characterization of Cosmetic Nanoemulsions Containing Opuntia ficus-indica (L.) Mill Extract as Moisturizing Agent 2015.

23. Zhang W, Liu L. Study on the Formation and Properties of Liquid Crystal Emulsion in Cosmetic. 2013.

24. Juárez LMP. Estandarización del pH en la Manufactura de formulaciones de emulsiones cosméticas con Hidróxido de Sodio: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2008.

25. D'Leon LFP. Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos. GCI latinoamerica Revista de Cosméticos & Tecnología en Español. 2002.

26. Santos Hd. Emulsiones cosméticas. 2010;1.

27. Aranberri I, Binks BP, Clint JH. Elaboración y caracterización de emulsiones estabilizadas por polímeros y agentes tensioactivos. Revista Iberoamericana de Polímeros. 2006.

28. BJdA C, Correa M, Borges I. Cosmetic´ Quality Control. 2011:337-64.

29. Rosero SJA. Estudio de estabilidad acelerada en cremas formuladas con aceites de frutos de tres especies vegetales: Morete , *(Mauritia flexuosa)*Chonta *(Bactris gasipaes)* y Sacha Inchi *(Plukenetia volubilis)*: Universidad Politécnica Salesiana; 2012.

30. Popescu V, Soceanu A, Dobrinas S. The quality control of some dermo-cosmetic products 2014;25:85-90.

31. Montenegro L, Rapisarda L, Ministeri C, Puglisi G. Effects of Lipids and Emulsifiers on the Physicochemical and Sensory Properties of Cosmetic Emulsions Containing Vitamin E. Cosmetics. 2015;2:35-47.

32. Aoki TD E, McClements D. Influence of environmental stresses on stability of O/W emulsions containing droplets stabilized by multilayered membranes produced by a layer-by-layer electrostatic deposition technique. Food Hydrocolloids. 2005;19:209-20.

33. Luna Martínez MVA O, Castillo Pino A, Fernández Gómez R, Calderín Alfonso A, Suárez Pita M, Vicente Riquelme S. Registro Sanitario de alimentos,

cosméticos, juguetes y otros productos de interés sanitario. In: Pública IdNeHdlAMdS, editor. 2012.

34. Walters S. Stability testing of Finished Pharmaceutical Products (FPPs). Training Workshop on Pharmaceutical Development with focus on Paediatric Formulations South Africa World Health Organization2007.

35. Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. Guidance for Industry. 1998.

36. Madaan V, chanana A, Kataria MK, Bilandi A. Emulsion technology and recent trends in emulsion applications. International Research Journal of Pharmacy. 2014.

37. Reddy SR, Fogler HS. Emulsion Stability: Determination from Turbidity Journal of Colloid and Interface Scienc. 1981;79.

38. Madaan V, chanana A, Kataria MK, Bilandi A. Emulsion technology and recent trends in emulsion applications. International Research Journal of Pharmacy. 2014;5:533-42.

39. Magalhaes NSS, Cave G, Seiller M, Benita S. The stability and in vitro release kinetics of a clofibride emulsion. 1991;76:225-37.

40. S.Taipina M, C.A.Lamardo L, Rodas MAB, Mastro NLd. The effects of gamma irradiation on the vitamin E content and sensory qualities of pecan nuts (Carya illinoensis). Radiation Physics and Chemistry. 2009;78(7-8):611-3.

41. Tamilvanan SK, Senthilkumar BA, Baskar SR, Sekharan TR. Stability.

42. A.D.Smith. The Centrifuge Technique in the Study of Emulsions Stability. 1976.

43. Daher CC, Fontes IS, Rodrigues RdO, Damasceno GAdB, Soares DdS, Aragão CFS, et al. Development of O/W emulsions containing Euterpe oleracea extract and evaluation of photoprotective efficacy. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014;50.

44. Ali A, Akhtar N, Khan HMS. Assessment of Physical Stability and Antioxidant Activity of Polysiloxane Polyalkyl Polyether Copolymer-Based Creams. Journal of Chemistry. 2013.

45. Badolato GG, Schuchmann HP, Lerche D. Evaluation of Long Term Stability of Model Emulsions by Multisample Analytical Centrifugation. Progr Colloid Polym Sci. 2008:66-73.

46. The European Cosmetic TaPAC, , . GUIDELINES ON STABILITY TESTING OF COSMETIC PRODUCTS2004.

47. Walters S. Stability testing of Finished Pharmaceutical Products (FPPs). Training Workshop on Pharmaceutical Development with focus on Paediatric Formulations South Africa World Health Organization. Paediatric Formulations South Africa World Health Organization

2007;6:450-9.

48. Cosméticos, agentes activos de superficie. Determinación de la densidad en líquidos y semisólidos.

49. Pérez YMN. Reformulación de emulsiones cosméticas con activos naturales: Universidad Central Marta Abreu de Las Villas 2016.

50. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 e, editor2009.

51. Robinson VC, F.Bergfeld W, Belsito DV, A.Hill R, Klaassen CD, Marks JG, et al. Final Report of the Amended Safety Assessment of Sodium Laureth Sulfate and Related Salts of Sulfated Ethoxylated Alcohols. International Journal of Toxicology. 2010;29.

52. León LFPd, Gómez L, Lemos L. Efecto de algunos alcoholes y electrolitos sobre la viscosidad y otras propiedades de un tipo comercial de lauril eter sulfatod sodio.: Universidad Nacional de Colombia; 1980.

53. Limbu K, Shah SK, Bhattarai A. Viscometric Studies of Sodium Dodecyl Sulfate in presence and absence of Na2SO4 and ZnSO4 in

aqueous media at room. Journal Of Harmonized Research in Applied Sciences 2014;2:288-94.

54. Cosmetic Ingredient Review. Expert Panel. Anual review of cosmetic ingrediente safety. International Journal of Toxicology. 2005;1:100-2.

55. Cosmética y Jabones Bioartesanales, Creatividad y Alquima 2013.

56. Agudelo WEH, Villamizar UM. Obtención y caracterización de ácido esteárico a partir de aceite de palma a escala de laboratorio: Universidad Industrial de Santander; 2006.

57. Handbook of Cosmetic Science and Technology. New York: Editorial Marcel Dekker, Inc; 2009.

58. M-H-W K, F BG, H S, T S, D L. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. Skin Pharmacol Physiol. 2006;19:296-302.

59. L.S.Telofski, Morello AP, Correa M, G.N.Stamatas. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? . Dermatology research and practice. 2012;2:30-50.

60. Shai A, Maibach HI, Baran R. Handbook of Cosmetic Skin Care. 2da, editor: Association with the Journal of Cosmetic and Laser Therapy; 2009.

61. Handbook of Cosmetic Science and Technology. New York: Editorial Marcel Dekker, Inc; 2001.

62. S.K.Schreml, C.Abels. Skin pH in the elderly and appropriate skin care. European Medical Journal Dermatology. 2014;6:57-71.

63. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Glinski W, Samochocki Z, Jenerowicz D. Special paper: Atopic dermatitis-contemporary view on pathomechanism and management. Position statement of the Polish Dermatological Society specialists. Polish Dermatological Alergology. 2010;27.

64. Sheikh KA, Saringat B, Bukhari NI. Investigation of factors affecting physicochemical properties of palm–olein creams using optimisation technique-quality by design. J App Pharm 2011;3:301-19.

65. Zambrano CAM, Rodríguez LPM. Propuesta documental para la ejecución de pruebas de calidad con miras a establecer estabilidad cosméticas: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales-UDCA; 2016.