



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

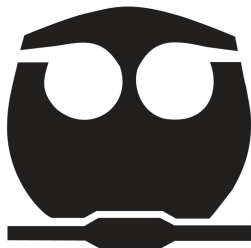
**PROPUESTA DE FORMULACIÓN DE UNA CREMA
OXIGENANTE CONTENIENDO PERÓXIDO DE
HIDRÓGENO (H₂O₂) Y SU EVALUACIÓN PARA
DETERMINAR SUS BENEFICIOS EN LA PIEL
MEDIANTE UN ESTUDIO PILOTO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CLAUDIA ANGÉLICA NIETO VALLE



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PROFESORES

Presidente

Carolina Muñoz Padilla

Vocal

Liliana Aguilar Contreras

Secretario

Ernestina Hernández García

1er. Suplente

Ruth Bustamante García

2º Suplente

Francisco García Olivares

Sitio donde se desarrollo el tema: Laboratorios Vilar.

Dirección: Juan de Ochoa Lt. 28 Mz. 46, Colonia Fuego Nuevo, Del. Iztapalapa,
C.P. 09800.

Asesor del tema

M. en I. Liliana Aguilar Contreras

Supervisor técnico

M. en I. Juan Carlos Vilchis Chávez

Sustentante

Claudia Angélica Nieto Valle

AGRADECIMIENTOS

A Dios por sus bendiciones, por los años vividos, por la más hermosa familia que me ha regalado, por todos los ángeles que ha puesto en mi camino, por darme la salud, las herramientas, la fuerza y la inteligencia para salir adelante.

Agradezco infinitamente a toda mi familia, especialmente a mis queridos padres Yolanda Valle Soto y José de Jesús Nieto García, por su gran apoyo y cariño incondicional en cada paso de mi vida, por estar siempre a mi lado, reconociendo mis virtudes, reprendiendo mis errores y compartiéndome consejos, por formarme y educarme para ser una persona de provecho con grandes valores, gracias a su esfuerzo y sacrificio he llegado a la meta, a ustedes les dedico este logro por haberme regalado la llave que abrirá muchas puertas en mi camino, siempre serán mi modelo a seguir, mi inspiración de superarme para llegar a ser tan admirable como ustedes, espero darles muchas satisfacciones por el resto de mi vida y que se sientan tan orgullosos de mi como yo me siento por ustedes, los quiero mucho.

A mis hermanos Pato, Yolis y Sergio, mis ejemplos a seguir que admiro enormemente, porque han aprovechado el apoyo y la educación que nuestros padres nos han dado, juntos hemos salido adelante y en este trayecto me han enseñado día a día que con esfuerzo, dedicación y humildad, las satisfacciones son inmensas, gracias por brindarme su apoyo y confianza, por su interminable paciencia, por contagiarme su alegría, por protegerme sin condiciones y mostrarme lo valiosa que es mi familia, por fin logre lo que en algún momento se vio tan difuso y sé que eso les alegra tanto como a mí, es por eso que ahora yo les comparto un poco de la alegría que he tenido a través de ustedes, los quiero mucho.

Agradezco también a tí Alejandro Mondragón Angel desde el momento en el que llegaste a mi vida, por tu nobleza, sinceridad y fortaleza, por tu cariño y comprensión, por motivarme e impulsarme a salir adelante sin temor, esta fue una

etapa de cambios y aprendizajes emocionales y personales que tenía que superar, se que fueron días muy difíciles no solo para mi, para ti también porque siempre estuviste allí, escuchando con paciencia y afecto mi sentir y aun en los momentos más oscuros siempre buscaste la forma de hacerme feliz. Contigo aprendí a creer en mí, a quererme y aceptarme tal como soy, a confiar en mis sentimientos y en mis decisiones. Hoy comparto contigo uno de mis logros, gracias por los momentos a tu lado.

Agradezco también a mis padrinos Rocío Lozada Escamilla y José Arturo Nieto García, gracias tía por estar presente en la familia, desde pequeña y hasta la fecha me has impulsado para superarme personal y profesionalmente, me hiciste ver que hay muchas opciones para salir adelante, gracias tío por apoyar en todo momento a mis papas a mis hermanos y a mi misma por brindarnos tu confianza y cariño incondicional, agradezco también a mis primos Arturo e Iván porque han sido como mis hermanos, ustedes me han enseñado que ser auténtico es uno de los valores mas especiales que definen a alguien como tal, defendiendo su sentir y su pensar. Aun cuando nos hemos distanciado un poco siempre estarán presentes en mi vida los quiero mucho.

A mi tutora Liliana Aguilar Contreras y Juan Carlos Vilchis por dirigir este trabajo, por sus enseñanzas y comentarios que fueron fundamentales para obtener un excelente trabajo, admiro su dedicación y desempeño profesional porque siempre han puesto en alto el nombre de los QFB's de la Facultad de Química de la UNAM.

A la UNAM por ser la Institución en la que orgullosamente me forme profesional y personalmente, por ser mi segunda casa en la cual tuve experiencias inigualables y aprendizaje interminable.

A mis amigos Claudia Polanco, Nancy García, Ana Yanzy García, Tanya Jasso, Alma Diana Jaime, Carolina Villegas, Alberto Julio, Luis Jesús Sánchez, Didier

Núñez y Pablo León, ustedes han sido parte fundamental en este camino, hemos compartido palabras, sonrisas, lagrimas y la inevitable distancia y aun así nuestra amistad siempre sigue viva, gracias por su sinceridad, cariño y confianza los quiero mucho.

A las personas que formaron parte del estudio clínico piloto por apoyar en el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE

	Página
ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS	5
JUSTIFICACIÓN	7
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1 La piel.....	9
1.1.1 Funciones de la piel.....	9
1.1.2 Estructuras del tejido cutáneo.....	9
1.1.3 Permeabilidad de la piel.....	14
1.1.4 Acción de los cosméticos sobre la piel.....	17
1.1.5 Cosméticos y Cosmecéuticos.....	18
1.2 Afecciones Estéticas de la piel	19
1.3 Generalidades del “ <i>Acné vulgaris</i> ”.....	22
1.3.1 Lesiones características del acné	22
1.3.2 Formas clínicas de acné	23
1.4 Peróxido de Hidrógeno.....	26
1.4.1 Propiedades fisicoquímicas	26
1.4.2 Propiedades y aplicaciones terapéuticas	28
1.5 Importancia de la catalasa.....	28
1.6 Importancia del oxígeno en la piel	29
1.7 Emulsiones.....	31
1.7.1 Tipos de emulsión.....	31
1.7.2 Componentes de una emulsión.....	32
1.7.3 Agentes tensoactivos	33

1.7.4 Clasificación de agentes tensoactivos.....	33
1.7.5 Agentes tensoactivos emulsificantes	35
1.7.6 Características ideales de agente tensoactivo.....	35
1.7.7 Balance Hidrofílico Lipofílico	36
1.7.8 Identificación de emulsiones	38
1.7.9 Proceso de fabricación de emulsiones.....	39
1.7.10 Estabilidad de emulsiones.....	42
1.8 Pruebas de estabilidad.....	45
1.9 Cremas cosméticas	48
1.9.1 Clasificación de crema.....	49
1.9.2 Control de calidad.....	52
1.10 Prueba de irritabilidad dérmica.....	53
1.11 Cosmética Profesional en cabinas de belleza (Spa)	51
1.12 Estudio Clínico	54
1.12.1 Objetivos de un ensayo clínico.....	55
1.12.2 Protocolo de Estudio Clínico.....	56
1.12.3 Calidad en el ensayo clínico	57
1.12.4 Consentimiento informado.....	58
1.12.5 Desarrollo de estudio clínico.....	59
1.12.6 Estudios Pre-clínicos	60
1.12.7 Fases.....	61
1.12.8 Consideraciones financieras.....	64
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA Y EXPERIMENTACIÓN	65
2.1 Material y Métodos	67
2.1.1 Propuesta de formulación.....	67

2.1.2 Pruebas de estabilidad	72
2.1.3 Pruebas de irritabilidad dérmica.....	741
2.1.4 Estudio clínico piloto.....	77
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	81
3.1 Propuesta de formulación.....	81
3.1.1 Propiedades fisicoquímicas del peróxido de hidrógeno	81
3.1.2 Propiedades fisicoquímicas materias primas utilizadas	82
3.1.3 Compatibilidad de excipientes.....	89
3.1.4 Propuesta de formulación elegida.....	94
3.1.5 Resultados de evaluación del producto	94
3.2 Resultados de estabilidad	96
3.3 Pruebas de irritabilidad dérmica	98
3.4 Resultados de estudio clínico piloto	101
CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS	105
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES.....	114
ANEXOS.....	116
REFERENCIAS	126

Abreviaturas

FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
%	Porcentaje
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrógeno
pH	Potencial de Hidrógeno
NOM	Norma Oficial Mexicana
Fe	Hierro
E	Enzima
Fe-E	Complejo Hierro-Enzima
H ₂ O	Agua
O ₂	Oxígeno molecular
O/W	Emulsión aceite en agua
W/O	Emulsión agua en aceite
W/O/W	Emulsión agua en aceite en agua
O/W/O	Emulsión aceite en agua en aceite
HLB	Balance Hidrofílico Lipofílico
°C	Grados Celsius
rpm	Revoluciones por minuto
min	Minuto (s)
PZ	Potencial zeta
A/O	Emulsión agua en aceite
O/A	Emulsión aceite en agua
cm	Centímetro
hrs	Horas
IND	Investigational New Drug Application (solicitud)
FDA	Food and Drugs Administration
IRB	Institutional Review Board (Comité ético de investigación clínica)
mL	Mililitro
RVT	Modelo de viscosímetro de Brookfield

mg	Miligramo
cP	Centipoise
Kg	Kilogramo
g	Gramo
IIP	Índice de Irritabilidad Primaria
K	Grados Kelvin
$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	Gramos/mol
g/cm^3	Gramos/ centímetro cúbico
ΔH°	Entalpía
ΔS°	Entropía
ΔG°	Energía libre de Gibbs
%p/p	porcentaje peso de excipiente/peso total
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
vol	Volúmenes
PNO	Proceso Normalizado de Operación
c.b.p.	Cuanto baste para
SSA	Secretaría de Salud

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el hecho de contar con una buena apariencia juega un papel importante en la sociedad; tener acné, líneas de expresión marcadas, brillo excesivo en el rostro, poros abiertos, manchas, etc., no son aspectos estéticos deseables, además, con el paso de los años la regeneración de la piel es cada vez más lenta debido a la poca permeabilidad de ésta para captar oxígeno, provocando así un mal aspecto y daños en la misma.

Con base en estadísticas obtenidas del Hospital General de México se sabe que el acné es uno de los problemas dermatológicos más frecuentes que afectan en mayor o menor grado al 80% de los individuos de entre 12 y 20 años de edad, por tal motivo el presente trabajo fue enfocado en la realización de una propuesta de formulación con peróxido de hidrogeno como tratamiento para este tipo de padecimiento.

Cuando oxigenamos la piel facilitamos la respiración, regeneración y limpieza cutánea, por lo tanto, el mejoramiento de su aspecto. Es por esta razón que se justifica el poder proponer una formulación de una crema oxigenante que contiene H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) como principio activo, ya que al contacto con la piel, el activo en la crema se descompone en oxígeno y agua por la acción de la enzima catalasa que se encuentra en la epidermis. (Altman, 1996; Garrido Garrido, 2002; Chance B, 1955; Gonzalez, 1982).

La propuesta de formulación de una emulsión con peróxido de hidrógeno se fundamenta en que la fase lipídica de dicha crema envuelve al oxígeno liberado evitando que se escape, permitiendo así que éste penetre en la piel misma. Una vez liberado el oxígeno y el agua de la emulsión por la catalasa, sus funciones pueden ser múltiples en los tratamientos dermatológicos. (Quiroga, 1987; Rosserri M. , 2004; Garrido Garrido, 2002; Gonzalez, 1982).

En el presente trabajo se llevaron a cabo las siguientes pruebas: Preformulación, Formulación, Estabilidad del producto e irritabilidad dérmica, para desarrollar la formulación de la crema oxigenante, con el fin de conocer y determinar si la propuesta de formulación es física y químicamente adecuada, estable y segura para su uso.

Para determinar la eficacia de un producto es importante realizar estudios previos aplicados a modelos experimentales *in situ* y una vez conocidos los resultados, se pueden llevar a cabo las pruebas de su uso en humanos, para esto se deben realizar estudios clínicos que permiten evaluar la eficacia y seguridad de algún tipo de tratamiento. En este trabajo se presenta la metodología para realizar un estudio clínico (propuesta de protocolo de investigación clínica) y determinar la eficiencia del producto así como los resultados de un estudio piloto en una población de 18 voluntarios, el cuál nos permite conocer el comportamiento de la crema oxigenante.

El protocolo clínico para la evaluación de la eficacia del producto fabricado, deberá considerar todos los aspectos relacionados con la normatividad, cuestiones éticas, de salud, de logística, etc.

Para establecer que la crema oxigenante con peróxido de hidrógeno puede ser utilizada en personas en forma segura, se llevará a cabo la prueba de irritabilidad dérmica en conejos (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9a Edición , 2008).

Una vez que se logre establecer una formulación en crema conteniendo 3% de peróxido de hidrógeno, que demuestre que es estable y segura de acuerdo con los resultados de las evaluaciones en piel de conejos, se realizará el estudio piloto en humanos con el fin de establecer qué tipo de beneficios reales puede proporcionar dicha crema a la piel de rostro y cuerpo en personas que presentan algún problema de acné.

OBJETIVOS

Objetivo general

Proponer una formulación de un producto cosmecéutico que contenga H_2O_2 (Peróxido de Hidrógeno) que sea estable, eficaz y seguro, para evaluar sus beneficios sobre la piel al ser aplicado a un grupo de personas con acné, bajo un estudio piloto.

Objetivos particulares

- Realizar una revisión bibliográfica en fuentes adecuadas para determinar la necesidad a atender con el diseño del producto dermocosmético..
- Proponer una formulación en la presentación más adecuada (Preformulación) conteniendo peróxido de hidrógeno que sea funcional, mediante una investigación bibliográfica.
- Obtener una crema con peróxido de hidrógeno que cumpla con los requisitos de diseño mediante estudios de formulación y optimización.
- Realizar pruebas de control de calidad a la crema oxigenante para asegurar que el producto se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.
- Realizar pruebas de estabilidad (ciclado) a la crema oxigenante para determinar su estabilidad física y química.
- Realizar pruebas de irritabilidad dérmica en conejos para determinar la seguridad de uso del producto, tomando como referencia la metodología establecida en la FEUM 9ª Edición.

- Proponer un protocolo de investigación clínica para determinar la eficacia y eficiencia de la crema oxigenante propuesta, mediante revisión sistemática.
- Llevar a cabo un estudio piloto para determinar los beneficios de la crema oxigenante en la piel con acné dando seguimiento en lo establecido para el estudio clínico.
- Analizar los resultados para determinar los beneficios que el producto proporciona a la piel de las personas bajo estudio, comparando las condiciones antes y después del tratamiento con la crema oxigenante y comprobar su funcionalidad.

JUSTIFICACIÓN

Al paso de los años la regeneración de la piel es cada vez más lenta debido a la poca permeabilidad de ésta para captar oxígeno, provocando así una mala apariencia y daños en la misma. Cuando se oxigena la piel se facilita la respiración cutánea y es por esta razón la importancia de proponer una formulación con capacidad oxigenante que contenga H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) y que sea de aplicación tópica ya que con base en la literatura se sabe que éste activo al estar en contacto con la piel, se descompone en oxígeno y agua mediante un mecanismo enzimático. (Rosserri M. , 2004; Quiroga, 1987; Garrido Garrido, 2002).

De acuerdo a la información consultada, de las diversas formas farmacéuticas y cosméticas, administradas por vía tópica se ha elegido la emulsión debido a que ésta presenta características adecuadas para fines de función y uso, además de que la fase lipídica de la emulsión puede actuar como oclusivo del oxígeno liberado, facilitando su penetración a través de piel. (Altman, 1996; Aulton, 2004; Remington, 2003; Gonzalez, 1982).

Existen gran cantidad de fuentes que hablan acerca de los beneficios que puede tener la piel debido al aporte de oxígeno, favoreciendo la disminución y prevención de múltiples afecciones cutáneas como líneas de expresión, cicatrices, acné y manchas mejorando así su aspecto. (Botanical Online La piel, 1999; Palomino, 2001; Altman, 1996; Bio-Medicina; Cromestetic, 2006; Estetica natural; Coro Prieto: estetica zentrua).

De acuerdo a la investigación bibliográfica efectuada, sobre estudios epidemiológicos en la piel se encontró que una de las afecciones cutáneas con mayor frecuencia en la población, es el acné en sus diferentes grados, esto contribuye en forma significativa a problemas de ámbito psicosocial, afectando la calidad de vida de los individuos que la presentan (especialmente adolescentes),

creando frustración y pérdida de la autoestima. (Hanna, 2006; PAC Galderma, 2000; Valdés Webster, 2007).

Por esta razón se realizará un estudio clínico piloto, para evaluar la efectividad del producto, donde los voluntarios serán en su mayoría personas que presenten diversos grados de acné.

Por las razones mencionadas en párrafos anteriores se desea diseñar un producto que sea capaz de ayudar a mejorar la imagen de la piel, mediante el aporte de oxígeno y que además sea agradable, práctico, seguro, estable y eficaz.

Es importante contar con productos que aporten un sin fin de beneficios para la salud y belleza.

CAPÍTULO 1 MARCO TEÓRICO

1.1 La piel

La piel es el órgano más extenso y de mayor peso de nuestro cuerpo, está formado por varias capas de tejido epitelial y su grosor depende de la zona que cubra. Es un órgano complejo y heterogéneo que interviene en distintas funciones fisiológicas que actúa como una frontera activa que se interpone entre el organismo y el medio ambiente (Botanical Online La piel, 1999; Bonadeo, 1993; Wilkinson, 1999; Rassner, 1999).

1.1.1 Funciones de la piel

La piel posee múltiples funciones de vital importancia: (Botanical Online La piel, 1999; Bonadeo, 1993; Rassner, 1999; Vélez, William, & Borrero, 2002)

- Actúa como barrera contra agentes externos deseables e indeseables (microorganismos, mecánicos, térmicos, radiaciones o químicos).
- Regula el balance de los líquidos y electrolitos (homeostasis).
- Contribuye a mantener el volumen vascular sanguíneo.
- Modula los cambios de temperatura corporal.
- Posee un sistema neuroreceptor que lo relaciona con el medio ambiente.
- Es la base de numerosas reacciones bioquímicas y biomoleculares (queratinización, absorción, pigmentación etc.).
- Posee una protección metabólica representada por enzimas que metabolizan sustancias extrañas.
- Secreta hormonas.
- Es ésta se lleva a cabo la producción de vitamina D.

1.1.2 Estructuras del tejido cutáneo

Estructuralmente la piel está constituida por tres capas bien diferenciadas, que

de la más externa a la más la profunda se encuentran: epidermis, dermis y el tejido subcutáneo o hipodermis (Garrido Garrido, 2002; Bonadeo, 1993; Wilkinson, 1999; Rassner, 1999; Sánchez, 2000).

Dentro de esos niveles microanatómicos, se localizan diversas estructuras las cuales se muestran a continuación (Figura 1):

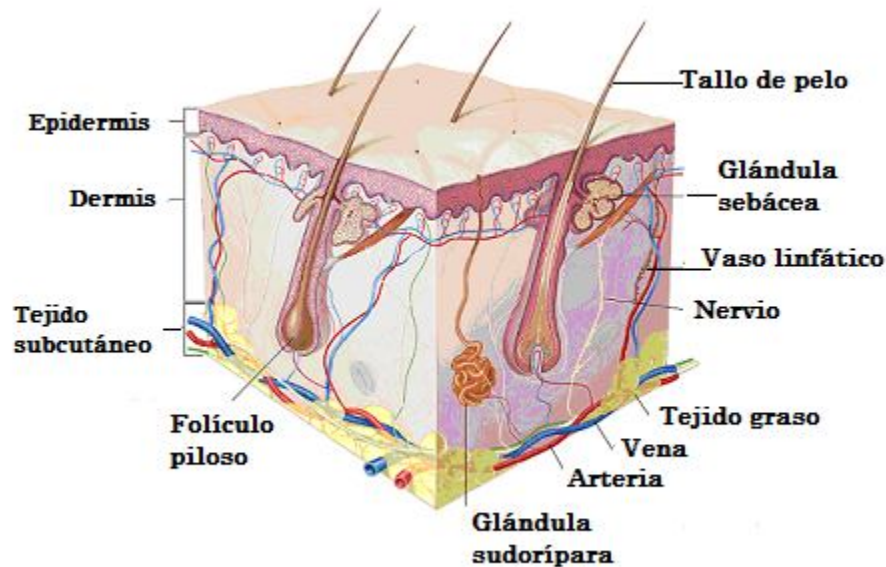


Figura 1. Estructura de la piel

- **Epidermis**

Es la capa que se encuentra en contacto con el exterior, es un epitelio plano, poliestratificado queratinizado. Contiene queratinocitos, células pigmentarias que producen melanina (melanocitos), células del sistema inmune (células de Langerhans) y células del sistema nervioso periférico (células de Merkel).

Consta de cinco capas: el estrato basal que es el más interno, estrato espinoso, estrato granuloso, estrato lúcido y estrato corneo siendo ésta la capa más superficial de la epidermis (Rassner, 1999) (Vélez, William, & Borrero, 2002; Bondi/Jegasothy/Lazarus, 1993; Draelos, 2006; Herane, 2000; Sánchez, 2000).

➤ **Estrato basal**

Está formado por células activas que constantemente regeneran la epidermis. En esta capa se encuentran los melanocitos, responsables de la fabricación de melanina siendo éste el pigmento al cual se le atribuye el color de la piel y protector de posibles efectos negativos de los rayos solares. Se encuentran células del sistema inmunológico (células de Langerhans) encargadas de presentar los antígenos (sustancias extrañas del exterior) a los linfocitos e iniciar así la respuesta inmune de defensa. (Bondi/Jegasothy/Lazarus, 1993; Draelos, 2006; Sánchez, 2000).

➤ **Estrato espinoso**

Se encuentra por encima de la capa basal, está constituida por queratinocitos recién formados con citoplasma eosinofílico, unidos entre sí por puentes que semejan espinas. (Rassner, 1999; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Sánchez, 2000).

➤ **Estrato granuloso**

Está constituido por una o más filas de células aplanadas con gránulos de queratohialina en su citoplasma, sustancia córnea característica de esta capa, estas células no poseen la capacidad de dividirse, ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis de queratina. (Rassner, 1999; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Sánchez, 2000; Draelos, 2006; Vélez, William, & Borrero, 2002).

➤ **Estrato lúcido**

Es la capa de transición entre el estrato granuloso y el estrato córneo. Se compone de células sin núcleo, que presentan una intensa actividad enzimática, es una capa homogénea y brillante. Protege a la piel de la acción de soluciones acuosas debido a una lipoproteína llamada eleidina.

Ésta capa solo se encuentra en piel gruesa (Sobotta, atlas de dermatología; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993).

➤ Estrato córneo

Está formado por células muertas denominadas corneocitos que constituyen el último paso en la evolución de los queratinocitos. Se encuentra en constante descamación aunque en condiciones normales este fenómeno es imperceptible.

Al haber un estímulo externo que haga que las primeras capas de la piel se pierdan, comienza un proceso de división celular a mayor velocidad, en las zonas más profundas de la epidermis y a medida que ascienden las células, éstas se van diferenciando.

Cada escama es un disco de forma tosca con pared proteica resistente rellena de queratina, que son fibrillas que se van asociando unas con otras para la formación de protofibrillas que van aumentando de tamaño a medida de que se acercan al estrato córneo, están unidas con una sustancia llamada queratohialina y una serie de lípidos, todo esto le proporciona alta resistencia ante agentes externos. (Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Herane, 2000; Sánchez, 2000).

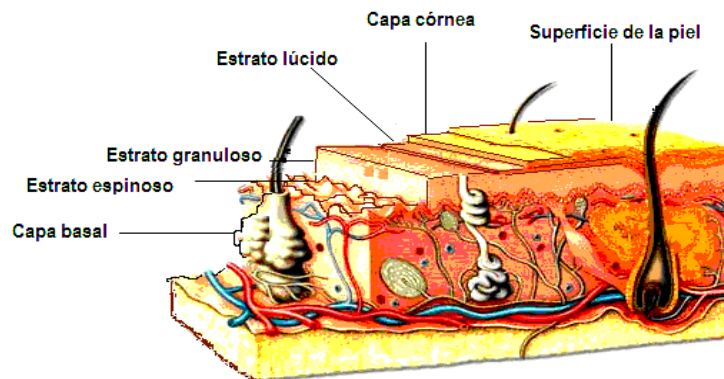


Figura 2. Representación de estratos de la piel. (Epil.poin, 2006)

- **La dermis**

Es una capa fibroelástica, formada por células de tejido conjuntivo (fibroblastos) y matriz extracelular. En la dermis se encuentra el sistema vascular, los nervios cutáneos y las células móviles del sistema inmune e inflamatorio de la piel (macrófagos, mastocitos, linfocitos).

Se compone por fibras que le confieren firmeza y elasticidad:

- **Fibras de colágeno**

Constituyen el 75% de la fibra total de la dermis, representando el elemento más importante de ésta que le proporciona la firmeza mecánica, ya que se componen de colágeno sintetizado en los fibroblastos.

- **Fibras elásticas**

Conforman el 4% de la dermis, se componen de proteínas microfibrilares con alta proporción de valina, con una matriz de elastina (constituida por desmoseno) y reticulina (compuesta por carbohidratos), formando una red que le proporciona a la piel su elasticidad. (Wilkinson, 1999; Rassner, 1999; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Vélez, William & Borrero, 2002).

La dermis contiene una sustancia fundamental amorfa compuesta por una variedad de hidratos de carbono, proteínas y lípidos de los cuáles los más importantes son los mucopolisacáridos ácidos. (Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Vélez, William & Borrero, 2002).

La dermis se divide en dos zonas bien diferenciadas:

- ✓ **Estrato papilar**

Es un tejido conjuntivo superficial, delgado, con abundantes células y vasos sanguíneos. Su superficie forma papilas donde se encuentran asas

capilares que aseguran el abastecimiento nutritivo de la epidermis, de las terminaciones nerviosas independientes, receptores sensoriales y vasos linfáticos. (Herane, 2000; Sánchez, 2000).

✓ **Estrato reticular**

Es la capa más profunda y gruesa rica en fibras que aportan firmeza del tejido conjuntivo cutáneo, contiene los anexos cutáneos (uñas, vellos, glándulas), vasos sanguíneos, linfáticos y los nervios. (Draelos, 2006; Vélez, William & Borrero, 2002).

▪ **Tejido subcutáneo o hipodermis**

Está constituido por un número variable de células grasas (adipocitos) y de tejido conjuntivo. El estrato subcutáneo está recorrido por numerosos vasos sanguíneos y troncos nerviosos. Posee una estructura laxa de malla amplia y varía mucho de grosor según la región corporal. Protege de posibles traumatismos moderados, mantiene el calor corporal, actuando como aislante y de reservorio de energía, es la encargada de dar textura a la piel (Palomino, 2001; Vélez, William & Borrero, 2002)

1.1.3 Permeabilidad de la piel

Los principios activos o cosméticos aplicados en la piel pueden llegar a cierta profundidad, dependiendo de las características de ésta y de la naturaleza de los productos empleados.

Como la piel constituye tanto una barrera de protección como un órgano de excreción, dispone de una serie de mecanismos defensivos que hay que superar. Para que una sustancia activa se absorba por la piel debe difundirse a través del estrato córneo y demás estratos de la epidermis, antes de contactar los vasos capilares sanguíneos y linfáticos de la dermis y pasar al torrente sanguíneo. El transporte a través de la piel es por difusión simple.

Los términos usuales para determinar el grado de absorción en la piel es la siguiente. (Quiroga, 1987; Lauwerys, 1994; Charlet, 1996)

➤ **Contactación**

Fenómeno en el que no hay penetración, el producto se queda retenido sobre la superficie de la piel.

➤ **Penetración**

Fenómeno de profundidad que existe cuando alguna sustancia o producto se introduce en la piel y entra en contacto con las células vivas, hasta los estratos más profundos sin internarse en los vasos sanguíneos (atravesan la epidermis y llegan hasta el estrato basal).

➤ **Absorción**

Proceso que tiene lugar cuando las sustancias atraviesan la epidermis y dermis, ejerciendo una acción dentro de la piel, lo cual implicaría actividad celular.

Posibles rutas de penetración en la piel. (Daniels; Draelos Z. D., 2010)

1. A través del estrato córneo intacto (vía transcelular, vía paracelular).
2. A través de los folículos capilares asociados a glándulas sebáceas.
3. Via Glándulas sudoríparas.

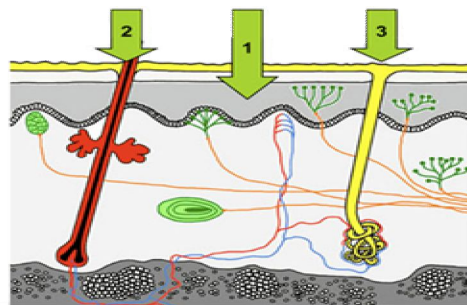


Figura 3. Rutas de penetración en la piel. (Daniels; Draelos Z. D., 2010)

Las vías de penetración de la piel se clasifican como:

- **Vía transdérmica (a través de estrato córneo)**

Significa que el producto penetrará la epidermis, donde la capa córnea constituida por células sólidamente imbricadas y con resistencia queratinizada actúan como barrera anatómica dificultando el paso del producto, por lo tanto, la penetración será lenta.

- a) Vía transcelular**

Se da a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. Generalmente el transporte es activo y requiere de canales y proteínas de transporte, que en conjunto permiten la penetración de sustancias seleccionadas a través de la membrana plasmática, hacia el citoplasma y posteriormente hacia el compartimento intercelular. (Ross, 2007).

- b) Vía paracelular**

Ocurre a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales, la cantidad de agua, electrolitos y otras moléculas pequeñas transportados, está sujeta al hermetismo de la zonula occludens. (Ross, 2007).

- **Vía Transanexial ó vía transapendicular**

Significa que el producto penetrará por medio de conductos y orificios pilosebáceos y sudoríparos. Estos orificios sirven de nexos a las células vivas secretoras con el exterior y ocasionalmente con la capa dérmica y epidérmica. Representa una escasa contribución en la penetración transdérmica, ya que éstos solo representan el 1% del área total de la piel; de aquí que, aún cuando el ingreso

por esta ruta sea más rápido, su contribución en la penetración de sustancias sea poco considerable. (Zats, 1993).

Factores que determinan la absorción cutánea (Quiroga, 1987; Lauwerys, 1994)

- Las propiedades fisicoquímicas de las sustancias:
 - Solubilidad: en general las sustancias liposolubles presentan mejor penetración y absorción que las hidrosolubles, sin embargo, si existen ambas características la penetración cutánea se da con mayor facilidad.
 - Peso molecular: el grado de penetración es pobre para polímeros de alto peso molecular y macromoléculas.
 - Naturaleza química: el grado de penetración para electrolitos y sustancias solubles en agua es pobre, mientras que para sustancias liposolubles y no polares es buena.
- Propiedades estructurales de la piel, como espesor, presencia de anexos o estratos cutáneos e integridad del estrato córneo.
- La temperatura. El aumento de la temperatura cutánea acelera la absorción.
- El grado de hidratación de la piel y su pH.
- La composición química del estrato córneo que varía según la zona de la piel e influye en la velocidad de la penetración cutánea.

1.1.4 Acción de los cosméticos sobre la piel

Las sustancias cosméticas aplicadas sobre el tejido cutáneo tienen una acción total o parcial, dentro de las cuales se encuentran las siguientes:

- Acción física y fisicoquímica (decorativa, detergente, protectora, etc.).
- Acción química (queratolíticos, astringentes, emolientes, etc.).
- Acción biológica (despigmentadores, eutróficos, etc.).

1.1.5 Cosméticos y Cosmecéticos

La Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995 (Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza), define cosmético como “aquellos destinados para su aplicación directa a la piel sana, sus anexos y faneras con la finalidad de embellecer, mejorar la apariencia y conservar la limpieza o pulcritud de las personas”.

La Ley General de Salud publicó en el Diario Oficial de la Federación en junio del 2011, Capítulo IX, Artículo 269, “se consideran productos cosméticos a las sustancias o formulaciones destinadas, a ser puestas en contacto, con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o con los dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana”. (Senado de la República LXI Legislatura, 2011)

Según el Artículo 270. No podrán atribuirse a los productos cosméticos acciones propias de los medicamentos, tales como curar o ser una solución definitiva de enfermedades, ya sea en el nombre, indicaciones, instrucciones para su empleo o publicidad (Ley General de Salud. Capítulo IX. Art. 269, 270, 2011).

Existen productos que presentan características tanto de cosméticos como de medicamentos, por lo cual fue necesario introducir el concepto de *cosmecético*.

Los cosmecéticos son aquellos productos destinados al cuidado cutáneo, constituidos por principio(s) activo(s) con acción farmacológica con la finalidad de brindar protección y determinada mejora estética, ya que presentan funciones tanto terapéuticas como cosméticas, son capaces de modificar las funciones y

estructura de la piel, con la finalidad de aumentar su vitalidad y mejorar su aspecto. (Expertos en estética, 2008).

Cabe mencionar que en la actualidad no existen regulaciones legales contundentes para este tipo de productos, ya que el concepto se ha introducido en los últimos años.

1.2 Afecciones Estéticas de la piel

El ser humano en cierto momento de su vida ha sufrido de algún tipo de imperfección, que aunque no representen ningún peligro, puede causar una mala apariencia y como consecuencia molestias, incomodidad e inclusive trastornos psicológicos a quienes las presenten. (Hanna, 2006; Valdés Webster, 2007; PAC Galderma, 2000).

Existen diversas afecciones cutáneas, tales como: manchas, cicatrices, lunares, arrugas, mas sin embargo, en éste proyecto le daremos mayor énfasis al acné, fundamentalmente del tipo denominado "*Acné vulgaris*", ya que es uno de los problemas más comunes y de mayor frecuencia en la población, que se declara principalmente en la juventud siendo una etapa en cual el aspecto físico se valora bastante, obligando a prestar atención a las personas que la padezcan. (Bonadeo, 1993; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Wilkinson, 1999).

Tabla 1. Afecciones Estéticas más Frecuentes de la piel. (Bonadeo, 1993; Bondi, Jegasothy, Lazarus, 1993; Wilkinson, 1999; Herane, 2000; Sánchez, 2000;

La Piel.com, 2004; LaserDepilación.net; MedlinePlus, 2009; Koval, 2000).

Afecciones Estéticas más Frecuentes de la piel	Características	Tipos	Causas
Acné	Enfermedad inflamatoria caracterizada por secreción excesiva de las glándulas sebáceas, comedones cerrados, espinillas negras, pápulas, nódulos inflamados, pústulas y en ocasiones quistes llenos de pus, que pueden dejar cicatrices como secuelas.	Acné: <ul style="list-style-type: none"> • Vulgar • Conglobata • Premenstrual • Neonatorum • Tropical • Por contacto • Iatrogénico • Rosácea • Quístico 	<ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas. - Factor hereditario. - Higiene incorrecta. - Edad. - Cambios hormonales. - Cosméticos grasosos. - Consumo de anabolizantes.
Manchas	Son alteraciones en la coloración de la piel, ya sea hiperpigmentación (exceso de pigmentación), presentando un color marrón-café, ó hipopigmentación (deficiencia de pigmentación) caracterizado por un color claro.	<ul style="list-style-type: none"> • Pecas • Lunares • Paño • Vitíligo 	<ul style="list-style-type: none"> - Excesiva exposición al sol. - Edad. - Embarazo tratamiento hormonal - Consumo de Anticonceptivos

Afecciones Estéticas más Frecuentes de la piel	Características	Tipos	Causas
Cicatrices	<p>Consiste en la formación de tejido fibroso y granuloso, como reparación después de algún traumatismo cutáneo, se caracteriza por su grosor y elevación, suele tener una apariencia rojiza, el área puede ser totalmente asintomática, o en ocasiones presentar prurito, sensibilidad, dolor al presionar y cambios ante diferentes estímulos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertróficas (Ej. Queloides). • Atróficas (Ej. Acné, varicela etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> - Cortes. - Quemaduras. - Enfermedades. - Cirugías. - Mordeduras.
Arrugas	<p>Son alteraciones cutáneas que se presentan debido a la pérdida de colágeno, fibras elásticas y porción de grasa de la piel así como por la disminución del flujo sanguíneo capilar y arterial. Las arrugas siguen líneas preferentes conducidas por los movimientos musculares formando pliegues en la piel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Superficiales • Profundas • De expresión • Estáticas • Dinámicas • Gravitacionales • De tipo I, II, III y IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Envejecimiento - Consumo de tabaco y alcohol. - Cambios bruscos de peso. -Estrés. -Deficiencia de vitaminas y ácidos grasos esenciales. - Excesiva exposición al sol. - Disposición estructural de la piel.

1.3 Generalidades del “*Acné vulgaris*”

Este padecimiento de origen multifactorial, afecta a los folículos pilosebáceos y a los tejidos perifoliculares, acompañada de descamación y proliferación inadecuada de los queratinocitos, caracterizado por la presencia de comedones, pápulas, pústulas foliculares y en casos más graves nódulos y quistes que pueden dejar cicatrices deprimidas o hipertróficas. Las manifestaciones clínicas se generan principalmente en la cara y en el tronco, ya que en estas zonas se encuentra un mayor número de glándulas sebáceas.

El acné vulgar se presenta en ambos sexos principalmente en la pubertad, aunque tiene una continuidad significativa después de esta fase. Es el padecimiento más común de la piel que afecta a la mayor parte de la población en algún momento de su vida (Herane, 2000; La Piel.com, 2004; Sánchez, 2000; Dermatología. Acné vulgar, 2003; Valdés Webster, 2007).



Figura 4. Acné vulgar. (Dermatología. Acné vulgar, 2003)

1.3.1 Lesiones características del acné. (Coro Prieto: estetica zentrum)

- **Lesiones no inflamatorias**
 - Comedón o espinilla.

➤ **Lesiones inflamatorias**

- Seborrea.
- Pústula o forúnculo.
- Granos enrojecidos.
- Poros ectásicos.

➤ **Lesiones residuales**

- Cicatrices.
- Quistes.

1.3.2 Formas clínicas de acné

Según el tipo de lesión predominante, se distinguen diversas formas clínicas del acné que se clasifica de la siguiente forma (Sánchez, 2000; Magna, 2010; Charlet, 1996; Rosserri M., 2004; Dermatología. Acné vulgar, 2003):

- Grado I: comedónico.
- Grado II: pápula-pustuloso.
- Grado III: nodular.
- Grado IV: flemonoso.

➤ **Acné grado I (comedónico)**

El acné comedónico se inicia en la zona facial, siendo la frente y las mejillas las zonas de predilección. Se caracteriza por la aparición de comedones abiertos o cerrados, formado por sebo, queratina, melanina y estructuras bacterianas, toman un color amarillento, cuando se extraen son duros y grisáceos, con su extremidad negruzca (Figura 5), característica debida a la pigmentación melánica, puede persistir

indefinidamente ya que cuando se extrae un comedón otro nuevo puede surgir en la cavidad (Charlet, 1996; Quiroga, 1987; Rosserri M., 2004; Dermatología. Acné vulgar, 2003).

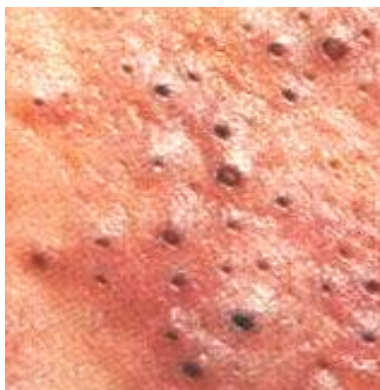


Figura 5. Comedones abiertos con su típico tapón negro. (Dermatología. Acné vulgar, 2003).

➤ **Acné grado II (pápula-pustuloso)**

Predominan las pápulas eritematosas y pústulas. Las pápulas son lesiones cuyo origen suele ser en un comedón cerrado. Estas lesiones se constatan como elevaciones rojizas cónicas (Figura 6), son ligeramente dolorosas a la palpación y tienen la característica de aparecer por brotes. La pápula después de cierto tiempo da lugar a la formación de un punto purulento denominado “pústula folicular superficial” (Charlet, 1996; Quiroga, 1987; Rosserri M., 2004; Dermatología. Acné vulgar, 2003).



Figura 6. Pápula (Dermatología. Acné vulgar, 2003)

➤ **Acné grado III (nodular)**

Caracterizado por la presencia de nódulos, lesiones parecidas a grandes pápulas. Son duros y dolorosos a la palpación. Aparecen por reacción inflamatoria sobre un comedón cerrado afectando todo el folículo sebáceo. La piel que cubre el nódulo se muestra inflamada con enrojecimiento (Figura 7). En su evolución las formas nodulares son de lenta resolución (Charlet, 1996; Quiroga, 1987; Rosserri M., 2004; Dermatología. Acné vulgar, 2003).



Figura 7. Nódulos. (Dermatología. Acné vulgar, 2003)

➤ **Acné grado IV (flemonoso)**

Las lesiones nodulares muestran tendencia a localizarse sobre el mentón, pecho y espalda, pueden evolucionar desfavorablemente, constituyendo focos de supuración. Pueden hallarse formas bien delimitadas (lesiones "forunculoides") y/o formas menos delimitadas (lesiones flemonosas), (Charlet, 1996; Quiroga, 1987; Rosserri M. , 2004).

Cuando las lesiones forunculoides son numerosas se habla de acné forunculoide o abscesiforme; en este estadio se puede constatar la presencia de quistes.

Los quistes, pueden llegar a alcanzar varios centímetros de diámetro, cuando son aspirados o abiertos quirúrgicamente dan salida a un contenido viscoso de olor

característico, color blanco amarillento, espeso (Figura 8), son resultado de un encapsulamiento del foco inflamatorio perifolicular. Todas las lesiones inflamatorias profundas (pústulas profundas, nódulos, quistes) pueden dar lugar a cicatrices residuales (Charlet, 1996; Quiroga, 1987; Rosserri M., 2004; Dermatología. Acné vulgar, 2003).



Figura 8. Quistes. (Dermatología. Acné vulgar, 2003).

1.4 Peróxido de Hidrógeno

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2), también conocido como agua oxigenada, es un compuesto líquido viscoso, potente oxidante, altamente polar, es inestable y se descompone fácilmente en oxígeno y agua con liberación de calor. El peróxido de hidrógeno se da naturalmente en la biosfera fue descubierto en 1818 por el químico francés Louis Jacques Thenard. (Altman, 1996; Acofarma.com, 1950; QuimiNet.com, 2006).

1.4.1 Propiedades fisicoquímicas

Tabla 2. Propiedades Fisicoquímicas del H_2O_2 .

Densidad (H_2O_2 30%)	1.4 g/mL
--------------------------	----------

Solubilidad:	
Agua	Soluble
Etanol	Soluble
Glicerina	Soluble
Aceites y grasas	Insoluble

Interacciones

El peróxido de hidrógeno es incompatible con agentes reductores, así como materia orgánica, álcalis, permanganatos, yoduros y sales metálicas. Se promueve su descomposición, al exponerse a la luz, al someterlo a una agitación prolongada y al calor. (Altman, 1996) (QuimiNet.com, 2006).

- **Efectos secundarios**

Las disoluciones concentradas de peróxido de hidrógeno, provocan quemaduras en piel y membranas mucosas formando escaras blancas y el dolor desaparece en una hora.

El uso continuo de peróxido de hidrógeno como enjuague bucal, puede causar hipertrofia reversible de las papilas gustativas.

La inyección de disoluciones de peróxido de hidrógeno en cavidades cerradas del organismo es peligrosa, ya que el oxígeno liberado no encuentra salida. Los lavados de colon con estas soluciones pueden provocar embolismo gaseoso, ruptura de colon, proctitis, colitis ulcerosa y gangrena del intestino (Altman, 1996; Acofarma.com, 1950; QuimiNet.com, 2006).

1.4.2 Propiedades y aplicaciones terapéuticas

Dentro de las propiedades químicas y aplicaciones terapéuticas más destacadas del peróxido de hidrógeno se indican las siguientes. (Bio-Medicina; Estetica natural; Expertos en estética, 2008; Coro Prieto: estetica zentrum; Cromestetic, 2006).

- Ayuda al transporte de la membrana celular.
- Actúa como mensajero hormonal.
- Regula la termogénesis (producción de calor).
- Estimula y regula funciones inmunológicas.
- Regula producción de energía.
- Elimina virus, bacterias, hongos y algunos parásitos.
- Tiene importantes funciones metabólicas.

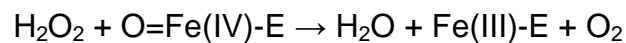
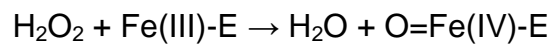
1.5 Importancia de la catalasa

El organismo cuenta con un sistema de protección antioxidante constituido por enzimas, dentro de las cuales tenemos a la catalasa, que interviene en la protección y en el balance oxidante/antioxidante. La catalasa es una enzima que se produce naturalmente en el cuerpo, su actividad varía dependiendo del tejido en el que se encuentre, resultando más elevada en hígado y riñones, más baja en tejido conectivo y epitelios y prácticamente nula en tejido nervioso, a nivel celular se encuentra en mitocondrias y peroxisomas (Chance B, 1955; Hadju J, 1977).

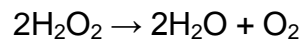
Esta enzima es una metaloprotéica tetramérica, constituida por cuatro subunidades idénticas unidas por interacciones no covalentes, cada monómero contiene un grupo prostético de protoporfirina IX y el contenido protohémico y de hierro representando el 1.1% y el 0.9% del peso molecular de la enzima (210-280 kD). (Hadju J, 1977; Wikipedia: la enciclopedia libre, 2010).

El peróxido de hidrógeno es un residuo del metabolismo celular de muchos organismos vivos, dada su toxicidad debe transformarse rápidamente en compuestos menos peligrosos de aquí la importancia de la enzima catalasa que actúa catalizando la descomposición de peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. (Chance B, 1955; Hadju J, 1977).

El mecanismo completo de la catalasa no se conoce, sin embargo, se sabe que la reacción química se produce en dos etapas:



Donde: Fe-E representa el núcleo de hierro del grupo Hemo unido a la enzima.



Esta reacción puede transcurrir espontáneamente pero es demasiado lenta. En condiciones normales se descomponen 100 000 moléculas cada 300 años. Sin embargo, en presencia de la enzima, el proceso se desarrolla con extraordinaria rapidez (Chance B, 1955; Wikipedia: la enciclopedia libre, 2010; Hadju J, 1977).

1.6 Importancia del oxígeno en la piel

El oxígeno es un elemento indispensable en la vida, esencial para la producción de energía, es aprovechado durante la oxidación biológica llamada también respiración celular, cada célula y por lo tanto, cada célula cutánea tiene que producir su propia energía, por esta razón se necesita continuamente el aporte de oxígeno (Cruz, 2004; Bio-Medicina; Estetica natural; Expertos en estética, 2008; Coro Prieto: estetica zentrua; Cromestetic, 2006).

No es posible que el organismo pueda almacenarlo o producirlo, lo cual hace que dependamos continuamente de la presencia externa y continua de este elemento por el resto de la vida (Bio-Medicina; Cromestetic, 2006).

Factores como la edad, la contaminación, el sol o el tabaco disminuyen el aporte de este elemento vital, haciendo que el cutis pierda su juventud y esplendor. Por esta razón es necesaria la creación de productos que aporten oxígeno a la piel y así estimular la depuración y respiración celular (Bio-Medicina; Estetica natural; Expertos en estética, 2008; Coro Prieto: estetica zentrua; Cromestetic, 2006).

A continuación se mencionan algunos de los beneficios que el oxígeno brinda a la piel. (Morales, 2003; Bio-Medicina; Estetica natural; Expertos en estética, 2008; Coro Prieto: estetica zentrua; Cromestetic, 2006).

- Regeneración y purificación celular.
- Irrigación sanguínea.
- Atenuación de manchas solares, arrugas y líneas de expresión.
- Aporte de firmeza y tonicidad.
- Evita proliferación de bacterias.
- Disminución de diversos tipos de acné.
- Participación en procesos reparativos estimulando la producción de colágeno, fibroblastos, osteogénesis y neovascularización.
- Reducción de daños causados por radicales libres.
- Reduce el tamaño de los poros unificando el tejido cutáneo.
- Atenúa signos de fatiga y estrés.
- Posee acción desintoxicante.
- Elimina impurezas de la superficie cutánea.
- Favorece el sistema inmunológico, entre otros.

1.7 Emulsiones

Las emulsiones cosméticas son productos con diversos tipos y formas, destinados a la salud y mejora de la piel. Estos productos además de ser atractivos y agradables al tacto, tienen la posibilidad de conformarse por ingredientes liposolubles, hidrosolubles e inclusive insolubles manteniendo un sistema estable (Porto, 2010; Quiroga, 1987).

Definición

Una emulsión es un sistema heterogéneo termodinámicamente inestable, constituido por dos líquidos inmiscibles uno disperso en el otro en forma de glóbulos, consta de dos fases y según su naturaleza química una fase es oleosa (formada por una o varias sustancias lipofílicas) y otra acuosa (compuesta por agua y sustancias hidrosolubles que son afines a ésta), cuya estructura es estabilizada por un agente emulsionante. (Charlet, 1996; Unda, 2003).

1.7.1 Tipos de emulsión

En la industria existe gran diversidad de emulsiones con diversos requerimientos por parte del consumidor, que en base a sus propiedades y a las características de sus componentes se pueden clasificar con base en la siguiente tabla:

Tabla 3. Características de los diferentes tipos de emulsiones (Scribd, 2010; Lui Daniel; Unda, 2003; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997; Remington, 2003; Graciani, 2006)

Tipo de Emulsión	Características
Directas: Aceite en Agua (O/W)	Sistema óleo-acuoso en el que las gotas de aceite ó sustancias solubles en él, se dispersan en la fase acuosa ó sustancias solubles en ella. Se eliminan fácilmente de la piel, tienen efecto refrescante, si la sustancia activa es soluble en agua se libera más rápidamente en este tipo de emulsión, tienen conductividad positiva.
Inversas: Agua en aceite (W/O)	Sistema hidro-oleoso en el que el agua ó sustancias afines a ella se encuentran dispersas a través de la fase oleosa. Se extienden fácilmente sobre la piel provocando una barrera muy resistente al agua, se usan para evitar la pérdida de humedad de la piel, si la sustancia activa es liposoluble ésta se liberará mejor en este tipo de emulsión, no tienen conductividad positiva.
Múltiples (W/O/W) ó (O/W/O)	Sistema en el que la fase dispersa constituye una emulsión inversa y la fase continua es agua o sustancias solubles en ella. Su preparación es difícil ya que pueden existir problemas de estabilidad, se pueden obtener productos de liberación controlada, por la cinética y migración del principio activo de una fase a otra.

1.7.2 Componentes de una emulsión. (Charlet, 1996; Unda, 2003; Scribd, 2010)

- ✓ Principio activo.
- ✓ Agentes emulsificantes.
- ✓ Humectantes.
- ✓ Emolientes.
- ✓ Espesantes.
- ✓ Opacificantes.
- ✓ Conservadores.
- ✓ Esencias.

1.7.3 Agentes tensoactivos

Los agentes tensoactivos son sustancias con una porción polar-no polar, que son absorbidas en la interface hidrofílica-lipofílica, impidiendo el paso de las moléculas que van de la superficie al interior del líquido en busca de un estado de menos energía, disminuyendo la tensión superficial.

El agente tensoactivo deberá estar equilibrado con la cantidad adecuada de grupos hidrosolubles y liposolubles para que se concentre en la interface y de esta forma disminuya la tensión interfacial. (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999).

1.7.4 Clasificación de agentes tensoactivos

Los tensoactivos se clasifican de acuerdo a la disociación de éstos en presencia de un electrolito y de sus propiedades fisicoquímicas (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999; Unda, 2003; Scribd, 2010; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

- Polímeros naturales: de origen vegetal y animal.
- Agentes tensoactivos sintéticos y semisintéticos:
 - Tensoactivos aniónicos.
 - Tensoactivos catiónicos.
 - Tensoactivos no iónicos.
 - Anfotéricos.
- **Tensoactivos aniónicos**

Son aquellos que en solución se ionizan y el grupo hidrófobo queda cargado negativamente, están constituidos por una cadena alquílica, lineal o ramificada de 10 a 14 átomos de carbono y en su extremo polar de la molécula se encuentra un anión. Ejemplo: ácidos carboxílicos, ésteres de sulfúrico, ácidos sulfónicos alcanos y

alquilaromaticos. (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999; Unda, 2003; Scribd, 2010; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

- **Tensoactivos catiónicos**

Son aquellos que forman iones, donde el grupo hidrófobo queda cargado positivamente, están constituidos por una cadena que va de 8 a 25 átomos de carbono, derivada de ácidos grasos o derivado petroquímico y un nitrógeno con carga positiva. Ejemplos: sales de aminas (primarias secundarias y terciarias), compuestos de amonio cuaternario, otras bases nitrogenadas, bases no nitrogenadas etc.). (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999; Unda, 2003; Scribd, 2010; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

- **Tensoactivos no iónicos**

Estos compuestos se solubilizan mediante la combinación de cierto grupo de solubilizantes débiles (hidrófilos). El grupo hidrófobo se compone de una cadena larga de grupos débilmente solubilizantes. La repetición de estas unidades provocan el mismo efecto que un hidrófilo fuerte salvo que no hay ionización. Su naturaleza los hace compatibles con los agentes tensoactivos catiónicos, aniónicos y coloides cargados. Ejemplos: alcoholes o fenoles etoxilados, derivados de polioxietilados, etc (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999; Unda, 2003; Scribd, 2010; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

- **Tensoactivos Anfotéricos**

Estos actúan dependiendo del medio en el que se encuentres, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos que presentan grupos aniónicos y catiónicos, por lo tanto son completamente estables en sistemas ácidos y alcalinos. Son elementales en el área cosmética por su inocuidad en la piel. Ejemplos: las betaínas y

derivados de imidazolinas, alquil dimetil betaína, alquil amida propil dimetil betaína etc (Bonadeo, 1993; Dinelli, 2006; Rassner, 1999; Unda, 2003; Scribd, 2010; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

1.7.5 Agentes tensoactivos emulsificantes

Son sustancias anfipáticas que promueven la formación de una emulsión proporcionándole estabilidad al reducir la tensión superficial entre la fase oleosa y la fase acuosa, retardando la separación de éstas, formando una película interfacial estable.

Un emulsificante por sí solo, no posee todas las propiedades que se requieren para obtener una emulsión estable, por lo tanto, deben emplearse mezclas de diversos agentes emulgentes (Lui Daniel; Pasquali, 2009; Scribd, 2010).

La naturaleza dipolar del emulgente es la que produce que éste se sitúe en la interface de las fases inmiscibles. Si el emulsionante tiene mayor porción hidrofílica, tendrá mejor solubilidad en medios acuosos, por lo que formará con mayor facilidad emulsiones tipo o/w, en cambio, si el emulsificante tiene mayor afinidad por sustancias liposolubles tenderá a formar emulsiones tipo w/o (Aulton, 2004; Remington, 2003; Graciani, 2006).

1.7.6 Características ideales de agente tensoactivo

Es importante determinar las características de los componentes de una formulación, por lo cual a continuación se mencionan algunas de las propiedades ideales, consideradas en primera instancia, para la elección de un agente tensoactivo. (Lui Daniel; Pasquali, 2009; Scribd, 2010).

- Reduce la tensión interfacial de dos líquidos inmiscibles.
- Estable, inerte y compatible con los demás componentes de la formulación.

- No irritante y no tóxico a las concentraciones utilizadas.
- Organolépticamente inerte: sin olor, color ni sabor.
- Con capacidad de formar una película alrededor de los glóbulos de la fase dispersa.
- Genera y mantiene una viscosidad adecuada en la emulsión.

1.7.7 Balance Hidrofílico Lipofílico

El Balance Hidrofílico-Lipofílico fue ideado por el químico estadounidense William Colvin Griffin, es una escala numérica diseñada para calcular las cantidades relativas de emulgentes necesarios para producir una emulsión y así seleccionar adecuadamente él o la mezcla de aquellos que la conformarán, según las propiedades y uso definitivo del producto, con la finalidad de obtener una mejor estabilidad.

Valores de HLB altos corresponden a sustancias con propiedades principalmente hidrofílicas e índices bajos pertenecen a tensoactivos con características lipofílicas.

Cada tipo de emulsión requiere un emulgente con un valor de HLB en particular para la obtención de un producto estable (Lui Daniel; Pasquali, 2009; Scribd, 2010; Aulton, 2004).

Clasificación de tensoactivos basado en el valor de HLB

Dentro de los tensoactivos mencionados en el punto 1.7.4.1 se encuentran aquellos que se clasifican con base a la escala ideada por Griffin, con base a su valor de HLB (Balance Hidrofílico lipofílico) de la siguiente forma: ^{(Bonadeo, 1993) (Rassner, 1999) (Wilkinson, 1999)}

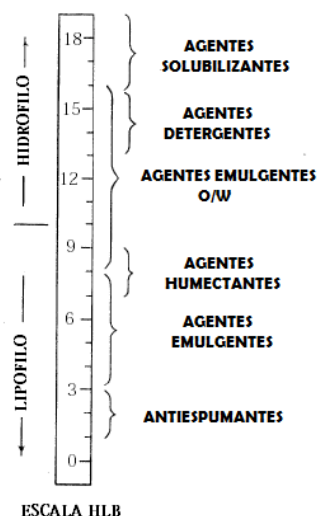


Figura 9. Diversidad de agentes tensoactivos con base a su HLB.

Tabla 4. Valores de HLB de algunos emulgentes. (Aulton, 2004)

<i>Valores de HLB de algunos emulgentes</i>	
Trioleato de sorbitano (Span 85)	1.8
Ácido oleico	4.3
Monooleato de sorbitano (Span 80)	4.3
Monoestearato de sorbitano (Span 60)	4.7
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	8.6
Polisorbato 60 (Monoestearato de sorbitano polioxietileno) (Tween 60)	14.9
Polisorbato 80 (Monooleato de sorbitano polioxietileno) (Tween 80)	15.0
Polisorbato 20 (Monolaurato de sorbitano polioxietileno) (Tween 20)	16.7
Oleato potásico	20.0
Dodecil (lauril) sulfato sódico	40.0

Tabla 5. Valores requeridos de HLB para diversos aceites y ceras. (Aulton, 2004)

Valores requeridos de HLB para diversos aceites y ceras		
	Para emulsión W/O	Para emulsión O/W
Cera de abeja	5	12
Alcohol cetílico	-	15
Parafina líquida	4	12
Parafina blanda	4	12
Grasa de lana	8	10

Con base a los valores de HLB teóricos presentados en las tablas anteriores, puede calcularse la cantidad de HLB total requerido de una mezcla de emulgentes, tomando en cuenta el porcentaje de cada componente de la emulsión, particularmente de los que constituyen la fase oleosa y posteriormente, mediante una ecuación, calcular los porcentajes correspondientes de cada uno de los emulgentes que conformaran el producto. Este método es útil como punto de partida además de que se obtienen emulsiones generalmente buenas, sin embargo tiene también muchas desventajas al no considerar la temperatura, la incorporación de aditivos, la concentración de emulgente y las interacciones entre los componentes (Aulton, 2004; Remington, 2003; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

1.7.8 Identificación de emulsiones

Existen diversas pruebas para identificar el tipo de emulsión, con base al comportamiento de la fase continua, siendo los siguientes métodos los más utilizados. (Charlet, 1996; Aulton, 2004; Remington, 2003; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997).

- **Pruebas de miscibilidad.** Si la emulsión es miscible en líquidos hidrofílicos se tratará del tipo o/w, y con líquidos liposolubles corresponderá a una emulsión de tipo w/o.
- **Conductividad.** Si el sistema tiene fase continua acuosa, conducirá fácilmente la corriente eléctrica, mientras que sistemas con fase continua liposoluble no conducirán.
- **Pruebas de tinción.** Se utilizan colorantes de naturaleza hidrofílica o lipofílica, donde se disolverá aquél que sea afín con la fase continua de la emulsión.
- **Método del papel filtro:** Se adiciona un poco de muestra de la emulsión sobre el papel filtro, se observa cual de los líquidos se evaporó. Si al cabo de una hora la mayor parte de la muestra se evaporó se trata de una emulsión o/w.

1.7.9 Proceso de fabricación de emulsiones

Existen varios factores que deberán considerarse para la fabricación y formulación exitosa de emulsiones. Primeramente se especificará el tipo de emulsión, de acuerdo al uso que se le dará al producto, el siguiente paso consistirá en elegir la mezcla de emulgentes que conformarán el mismo, además de hacer pruebas de compatibilidad entre los excipientes considerados para la formulación. (Aulton, 2004; Remington, 2003; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997; Graciani, 2006; Ruiz, 2009; Lachman, 1986; Fauli, 1993).

En una producción habitual de emulsiones se cuenta con múltiples métodos con base en la escala de fabricación y al tipo de producto ideado. Por lo tanto, la selección del diseño y tamaño del equipo (calderas, agitadores, mezcladores, dispersores, homogenizadores, etc.) se elegirá de acuerdo a la capacidad de producción y los requerimientos para la fabricación del producto. (Aulton, 2004; Remington, 2003;

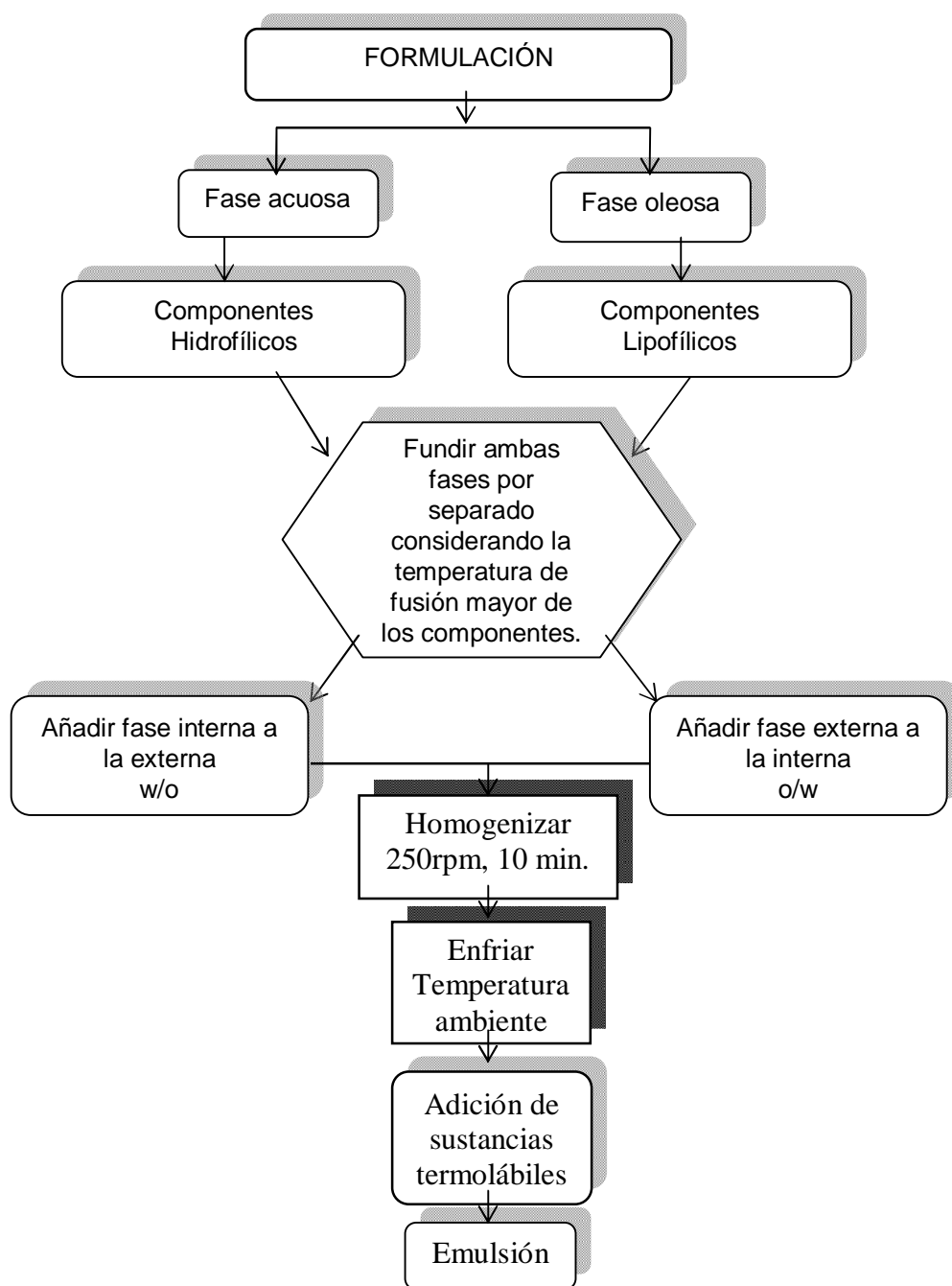
Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997; Graciani, 2006; Ruiz, 2009; Lachman, 1986; Fauli, 1993).

Es importante asegurar que los métodos de fabricación desarrollados a escala de laboratorio, también puedan aplicarse de igual forma a una producción de gran escala, con facilidad y sin ningún cambio en la calidad del producto. (Aulton, 2004; Remington, 2003; Martini, Chivot, & Peyrefitte, 1997; Graciani, 2006; Ruiz, 2009; Lachman, 1986; Fauli, 1993).

Un proceso general de fabricación de emulsiones, consta de los siguientes pasos:

1. Preparar las dos fases (continua y discontinua) por separado.
2. Añadir a cada fase sus respectivos solventes.
3. Fundir ambas fases, considerando el componente con mayor punto de fusión y calentar a una temperatura 5°C por encima de ésta, hasta lograr la disolución total de ambas fases.
4. Llevar a cabo la mezcla agregando la fase acuosa a la fase oleosa y agitar con homogenizador (evitando formación de espuma), a determinada velocidad y en un tiempo establecido.
5. Enfriar mezcla y a continuación adicionar los aditivos volátiles o termolábiles (si es que los hay) al final de la elaboración.

Diagrama 1. Proceso de fabricación de emulsiones.



1.7.10 Estabilidad de emulsiones

Se dice que una emulsión es un sistema estable cuando sus glóbulos conservan su característica inicial y se encuentran distribuidos uniformemente por toda la fase continua conservando su eficacia (Charlet, 1996; Wilkinson, 1999; Aulton, 2004).

Es necesario considerar desde el inicio de la formulación, la compatibilidad de los excipientes que garanticen la estabilidad del producto, además de la elección adecuada del o la mezcla de emulgentes, ya que existen diversas incompatibilidades inclusive entre ellos mismos (ej. Aniónicos y catiónicos por sus cargas opuestas). (Wilkinson, 1999; Remington, 2003; Ruiz, 2009).

La adición de electrolitos también puede afectar la estabilidad de la emulsión, provocando disminución de la energía de interacción entre los glóbulos, o en otros casos una concentración elevada hace que se desplace a los emulgentes de sus capas hidratadas, provocando una precipitación (Wilkinson, 1999; Aulton, 2004; Charlet, 1996; Remington, 2003; Ruiz, 2009).

Existen factores que influyen en la estabilidad de la emulsión se clasifican en:

- **Intrínsecos:** son aquellos relacionados con la formulación. Por ejemplo: Incompatibilidades físicas y químicas entre excipientes, pH, hidrólisis, reacciones redox, etc.
- **Extrínsecos:** son aquellos a los que el producto está expuesto. Por ejemplo: el tiempo, la temperatura, la humedad, la luz, acondicionamiento, transporte, etc.

La estabilidad de una emulsión dependerá de muchos otros factores como: (Unda, 2003; Scribd, 2010; Lui Daniel; Herrera M.; MedlinePlus, 2009)

- Tamaño y distribución de los glóbulos.
- Diferencia de densidad entre las fases.

- Las propiedades, concentración y eficacia del agente emulsificante.
- La viscosidad de la fase continua, así como del producto terminado.
- Las cargas de las gotas (PZ).
- Las condiciones de almacenamiento y uso (temperatura, agitación, evaporación, humedad, luz, etc.).
- Eficacia y concentración de los conservadores.
- Compatibilidad de los excipientes.
- Influencia del pH en un sistema emulsionante ionizable.
- Proceso de fabricación (orden de adición de los componentes, tiempo y velocidad de agitación, equipo utilizado, calentamiento y enfriamiento, etc.).
- El material de acondicionamiento.

Las emulsiones pueden presentar diversos fenómenos de inestabilidad que son indeseables para un producto en el cual la homogeneidad es elemental, para que la proporción del principio activo del cosmético aplicado, sea la correspondiente.

Existen diferentes tipos de inestabilidad los cuales se clasifican en reversibles ó irreversibles que se mencionan a continuación:

Tabla 6. Inestabilidad reversible de emulsiones. (Pasquali, 2009; Aulton, 2004; MedlinePlus, 2009; Graciani, 2006; Fauli, 1993; Herrera M.; Ruiz, 2009)

Clasificación	Tipo de inestabilidad	Características
	Cremado	Se refiere al movimiento de los glóbulos de la fase dispersa que se concentran en la parte superior, siendo menos densas que la fase continua, sin alterarse el tamaño de los glóbulos. Proceso que puede redistribuirse por medio de agitación.
	Sedimentación	Se refiere al movimiento de los glóbulos de la fase dispersa que se concentran en la parte inferior, siendo más densas que la fase

Reversibles		externa. Proceso que puede redistribuirse por medio de agitación.
	Floculación	Se presenta cuando los glóbulos de la fase dispersa se juntan sin fusionarse, por lo tanto, no varía el tamaño del glóbulo. Puede acelerar la aparición del cremado o de la sedimentación ya que los flóculos se comportarán como una gota aislada. En este proceso puede distribuirse nuevamente los glóbulos, mediante agitación.

Tabla 7. Inestabilidad irreversible de emulsiones. (Pasquali, 2009; Aulton, 2004; MedlinePlus, 2009; Graciani, 2006; Fauli, 1993; Herrera M.; Ruiz, 2009)

Clasificación	Tipo de inestabilidad	Características
Irreversible	Coalescencia	Proceso en cual se fusionan completamente los glóbulos, siendo cada vez menor el número de éstos, provocando así la separación completa de las fases inmiscibles.
	Inversión de fases	Se manifiesta al invertirse el tipo de emulsión de una o/w a una w/o y viceversa, puede originarse al agregar algún electrolito, por modificaciones en la proporción de las fases o por cambios de temperatura.

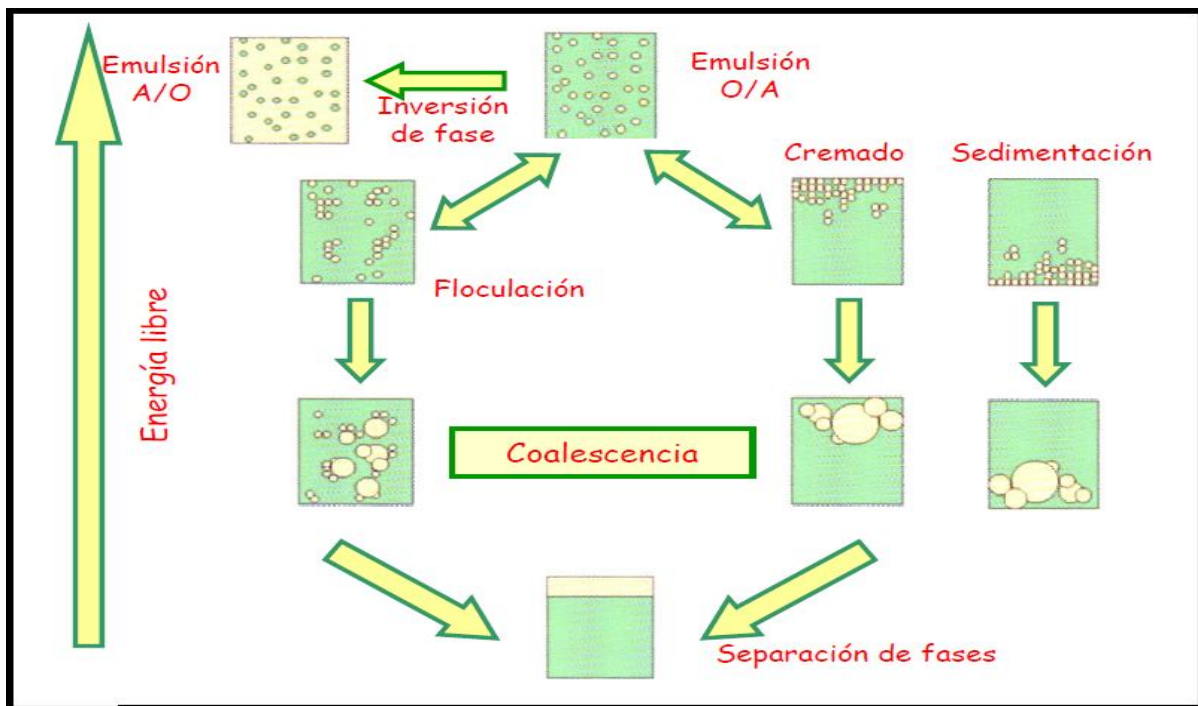


Figura 10. Inestabilidad de emulsiones. (Herrera M., 2006)

1.8 Pruebas de estabilidad

A pesar de que todas las emulsiones finalmente perderán su estabilidad en determinado tiempo, es muy importante lograr que el producto mantenga sus características durante su vida útil, por esta razón el formulador tiene que considerar que el producto estará sujeto a diversas condiciones de temperatura, humedad, luz etc., mientras se encuentre en almacenamiento y durante su uso. Es por esto importante poder predecir la expiración del producto de allí la relevancia de los ensayos de estabilidad (Korolkovas, 1983) (Jover Botella, 2004) (Gerencia General de Cosméticos, 2005).

Los estudios de estabilidad son útiles para evaluar y comprobar la estabilidad relativa de un producto durante un periodo determinado de tiempo y sometido a diversas condiciones, a las que puede estar expuesto el mismo desde su fabricación hasta el vencimiento de su caducidad, además de que nos permiten establecer las condiciones

de almacenamiento y vida útil del producto (Bonadeo, 1993; Wilkinson, 1999; Jover Botella, 2004; Quiroga, 1987).

La estabilidad es relativa ya que dependerá del tiempo y de los factores que aceleren o retarden los fenómenos que puedan alterar las propiedades del producto.

Las pruebas deben de manejarse de tal forma que se pueda obtener información sobre la estabilidad del producto en el menor tiempo posible. Por lo cual las condiciones empleadas deberán acelerar los cambios posibles de la emulsión dentro un periodo de validez, sin embargo no hay que recurrir a situaciones extremas ya que podrían presentarse alteraciones que jamás presentaría el producto en condiciones normales (Gerencia General de Cosméticos, 2005).

Un estudio de estabilidad contribuye para:

- Tener mejores bases para la formulación y el desarrollo.
- Seleccionar un acondicionamiento adecuado.
- El monitoreo de las propiedades organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas de un producto.
- Garantizar la calidad y seguridad del producto.

A continuación se muestran las pruebas más utilizadas para este tipo de estudio:

➤ ***Análisis del tamaño de los glóbulos***

En ocasiones el tamaño medio de los glóbulos de una emulsión incrementa su tamaño al paso del tiempo, reduciéndose así la cantidad de éstos, lo cual puede ocasionar un fenómeno de inestabilidad (coalescencia). Por esta razón se utilizan métodos como: examen microscópico, dispositivos electrónicos de conteo de

partículas y por difracción con laser, para evaluar el producto (QuimiNet.com, 2006; Gerencia General de Cosméticos, 2005; Burger, 2000).

➤ ***Viscosidad contra tiempo***

La viscosidad es un parámetro muy significativo, mediante el cual puede detectarse cualquier variación en la emulsión, como el número y tamaño de los glóbulos, incompatibilidad de excipientes, descomposición del producto etc. Por lo tanto, se hace un monitoreo en el cual se medirá la viscosidad original y posteriormente se harán mediciones periódicamente para detectar si hay algún cambio (QuimiNet.com, 2006; Gerencia General de Cosméticos, 2005; Remington, 2003; Aulton, 2004).

➤ ***Almacenamiento a condiciones “extremas”***

Este tipo de evaluación indica de forma más rápida el grado de degradación química y física de un producto, manejando condiciones extremas de temperatura. Se utilizan métodos en los que se almacena el producto durante varias horas a 40°C y enseguida congelación o refrigeración a 5°C, mínimo cinco ciclos completos de 24hrs. Sin embargo, aun cuando se hace este estudio a una temperatura elevada, (superior o inferior que en condiciones normales), debe evitarse, someter la emulsión a temperaturas mayores de 50°C ya que de esta forma no se podrá predecir la vida útil del producto en anaquel. Los cambios que se presentan en la emulsión debido a las fluctuaciones de temperaturas son: la viscosidad, fraccionamiento de la emulsión, inversión de fase y cristalización de ciertos lípidos (QuimiNet.com, 2006; Gerencia General de Cosméticos, 2005; Remington, 2003; Aulton, 2004).

➤ **Centrifugación**

Stock demostró que el cremado es una función proporcional de la gravedad por lo tanto, un incremento de ésta induce la separación. Este análisis cualitativo es un método para incrementar artificialmente la velocidad de sedimentación, útil para evaluar la resistencia al cremado de la emulsión. Durante el proceso de centrifugación se generan tres capas, intermedia de aceite coagulado, intermedia de aceite sin coagular y la fracción acuosa. Becher decía que la centrifugación a 3750 rpm en un radio de 10cm por un ciclo de cinco horas equivalía al efecto de la gravedad en un año (QuimiNet.com, 2006; Gerencia General de Cosméticos, 2005; Remington, 2003; Aulton, 2004).

Características a evaluar del producto

- Apariencia
- Color
- Olor
- Viscosidad
- pH
- Tamaño de glóbulo (homogeneidad)
- Facilidad de remoción
- Extensibilidad
- Dispersión

1.9 Cremas cosméticas

1.7.9.1 Definición

Preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión generalmente aceite en agua (o/w) con un contenido de agua superior al 20% (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9ª ed.).

Este tipo de cremas están destinadas para la prevención, protección y mantenimiento de la piel, contra agresiones ambientales, envejecimiento y diversas afecciones e imperfecciones del tejido cutáneo (Wilkinson, 1999; Korolkovas, 1983; Jover Botella, 2004).

Su consistencia y propiedades reológicas (viscosidad, plasticidad, elasticidad) dependen del tipo de emulsión. Generalmente tienen consistencia blanda, flujo newtoniano y pseudoplástico (Lachman, 1986).

Características deseables de una crema cosmética:

- ✓ Hipoalergénica.
- ✓ Compatibilidad física y química entre los excipientes.
- ✓ Estabilidad a condiciones ambientales.
- ✓ Consistencia adecuada para su fácil manejo.
- ✓ Características organolépticas agradables.
- ✓ Capacidad para producir efecto deseado a la piel.
- ✓ Capacidad para penetrar con facilidad a través del tejido cutáneo.

1.9.1 Clasificación de crema

Clasificación primaria:

- **Cremas hidrófobas:** son emulsiones tipo w/o (tabla 3).
- **Cremas hidrófilas:** son emulsiones tipo o/w (tabla 3).

Clasificación según el grado de penetración: (Lachman, 1986)

- **Epidérmicas:** presentan poca capacidad de penetración.

- **Dérmicas:** tiene un poder de penetración mayor que puede llegar a capas más profundas de la piel.
- **Subdérmicas:** puede atravesar totalmente la piel y llegar a otros tejidos inclusive a la circulación.

Existe una gran variedad de cremas que contribuyen para el cuidado y tratamiento de la piel que pueden clasificarse según su función de las cuales se mencionan algunas a continuación. (Lachman, 1986) (Draelos Z. , 2006).

- **Cremas para piel seca**

Se utilizan para evitar la deshidratación de la piel y controlar el funcionamiento deficiente de las glándulas sebáceas, fortalecen la capa córnea encargada de retener el agua contra diversos factores ambientales. Este tipo de cremas es rica en aceites esenciales como pepita de uva, almendras, aguacate, olivo, etc.

- **Cremas para piel grasa**

Son emulsiones ligeras tipo o/w en las cuales la fase oleosa tiene una proporción menor de 20 o 10 %. Es destinada para personas que presentan secreción sebácea alta y con piel deshidratada.

- **Cremas antiarrugas**

Tienen la función de frenar los cambios que existen en el tejido cutáneo al paso del tiempo. Mejoran la hidratación de la capa córnea, reintegran la capa hidrolipídica, disminuyen el adelgazamiento de la epidermis, activan microcirculación y protegen contra la luz solar responsable también del envejecimiento de la piel.

- **Cremas para contorno de ojos**

Se utiliza para párpados principalmente el inferior que está más sujeto a movimientos continuos que acentúan las arrugas y líneas de expresión, además de que corrige problemas de inflamación (bolsas) y párpados caídos.

- **Cremas despigmentantes**

Tiene la capacidad de reducir la cantidad de melanina producida, por lo tanto, esto puede aclarar o desvanecer manchas en la piel y ayudar a dar uniformidad al color de la piel.

- **Cremas limpiadoras**

Sirve para suspender y desprender impurezas de la piel en la emulsión, este producto se aplica realizando masajes en la superficie y una vez que se ha removido la suciedad, se retira por completo el producto con un pañuelo o algodón.

- **Cremas de masaje**

Su función es permanecer inamovibles sobre la piel por varias horas aún después de frotarla vigorosamente, se extienden con facilidad sin ser absorbidas.

- **Cremas hidratantes**

Son emulsiones ligeras del tipo o/w, dejan una capa no oclusiva se utilizan para evitar la pérdida de agua, minerales y vitaminas que sufre la piel. Una vez que se haya aplicado

el producto hay que esperar un poco hasta que éste se absorba completamente. Se extienden con facilidad y se absorben rápidamente.

1.9.2 Control de calidad

La finalidad de efectuar el control de calidad del producto cosmético terminado es asegurar tanto el cumplimiento de las especificaciones establecidas para la formulación como la mantención de las características y composición del producto en forma constante de un lote de producción a otro (Gerencia General de Cosméticos, 2005; Proceso de Aprobación de Medicamentos, 2010).

Para el control de calidad de productos cosméticos se llevan a cabo análisis generales los cuales son requeridos según la forma cosmética, en el caso de cremas se realizan pruebas como: (Control de calidad del producto cosmético, 2007)

Descripción del producto:

- Características organolépticas.
- Aspecto.
- Contenido neto.

Controles fisicoquímicos:

- pH.
- viscosidad aparente.
- peso específico.
- tipo de emulsión.
- Extendibilidad.
- Homogeneidad.
- Centrifugación.

1.10 Prueba de irritabilidad dérmica

Es sabido que algunos componentes que forman parte de la formulación de diversos productos cosméticos pueden ocasionar efectos irritantes a la piel, el grado de severidad dependerá de la concentración y del modo de uso del producto.

El estudio de irritabilidad de sustancias que se aplican a la piel o a mucosas se realiza generalmente en conejos y en cobayos y en ocasiones a piel humana.

La reacción de la piel ante un estímulo irritante, es la inflamación, siguiendo como etapas sucesivas el eritema, la vesícula, la pústula y la úlcera

La prueba es realizada conforme a los controles de calidad para el producto terminado, estableciendo cada laboratorio sus especificaciones acerca del grado de irritabilidad, de acuerdo al uso y tiempo de contacto del producto.

Las cremas requieren de mayor cuidado ya que tienen más contacto con la piel en comparación de otros productos que son lavables inmediatamente después de su uso como los jabones.

1.11 Cosmetología Profesional en SPA

La Cosmetología Profesional es considerada como una rama de la Dermatología que estudia afecciones de la piel, para diagnosticar, prevenir, cuidar, mantener y embellecer la misma. El seguimiento de una metodología conformada por una serie de fases (higiene, tonificación, corrección, protección), se ha hecho cada vez más común dentro de la rutina realizada en cabinas de belleza (Spa), en la aplicación del tratamiento dermocosmético para obtener mejores resultados en la piel.

A continuación se describen cada una de las fases:

- **Higiene:** es el primer paso antes de iniciar un tratamiento dermocosmético, la limpieza de la piel es indispensable para lograr mejores resultados ya que se retirará el exceso de residuos o polvos adheridos a la grasa natural de la piel, incluyendo también la capa de células muertas que se encuentran en la superficie cutánea, para lo cual se hace una exfoliación química o mecánica.
- **Tonificación:** en esta fase se lleva a cabo la hidratación de la piel por medio del agua, esto facilitara la entrada de los diminutos activos que se utilizaran en la fase de corrección.
- **Corrección:** esta es la fase en la que se aplica el tratamiento con el activo que busca modificar las características cutáneas en donde se trata de llenar el problema a atender.
- **Protección:** esta fase se hace como cierre del tratamiento pensando en que la piel debe de tener los elementos necesarios para protegerse del medio ambiente.

1.12 Estudio Clínico

Definición

Un estudio clínico es un ensayo de investigación mediante el cual se evalúa experimentalmente la eficacia de un nuevo tratamiento ó procedimiento aplicado a seres humanos (Descripción de Estudios Clínicos, 2008).

Estos ensayos se llevarán a cabo siempre y cuando la información recopilada sobre la calidad y seguridad no-clínica del producto sea satisfactoria. Dependiendo del tipo de producto y de la etapa en desarrollo del estudio clínico, se alistan voluntarios sanos y/o

pacientes en escalas pequeñas al inicio, que van incrementando conforme avanza la investigación (Monroe, 2004; Hernández Ávila, 2009; Worldlingo, 2007).

1.12.1 Objetivos de un ensayo clínico

- ❖ Conocer la eficacia y efectividad del producto para una indicación terapéutica, preventiva o diagnóstica determinada.
- ❖ Conocer las reacciones adversas y determinar la seguridad del producto.
- ❖ Comparar un producto nuevo con otro tratamiento prescrito actualmente o con un placebo según sea caso.
- ❖ Obtener aprobación del producto.

Antes de que comience un estudio clínico, el patrocinador del producto de investigación deberá realizar una IND (Investigational New Drug Application), que es una solicitud para investigar un nuevo producto la cual es enviada a la FDA (Food and Drug Administration). (Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007).

Las organizaciones relacionadas con el estudio deben mostrar a la FDA los resultados de ensayos preclínicos y lo que se propone hacer con humanos en la investigación posterior.

El estudio clínico procede hasta que éste sea revisado y aprobado por la FDA y el comité ético de investigación clínica (IRB-Institutional Review Board) que está constituida por grupos de científicos, médicos, estadistas, hospitales e instituciones de investigación que supervisan que el estudio clínico sea ético y que los derechos de los participantes en el estudio sean protegidos (Worldlingo, 2007).

El IRB es el encargado de aprobar los protocolos de ensayo clínico y certifica que el estudio sea aceptable, que los participantes hayan dado su consentimiento informándoles de los riesgos y se asegura de que se tomen las medidas necesarias por parte de los investigadores para proteger a los pacientes de cualquier daño (Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004).

1.12.2 Protocolo de Estudio Clínico

Un protocolo de ensayo clínico es un documento científico, legal y administrativo en el que se expone de forma descriptiva el proceso de cada una de las actividades que se realizarán en el estudio de manera sistemática y precisa, lo cual formaliza la propuesta de investigación. (Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Worldlingo, 2007).

El diseño, objetivos, metodología y consideraciones estadísticas del estudio clínico son algunos de los puntos más importantes que contiene el protocolo clínico dentro de los cuales se encuentran: las condiciones que deben tener los sujetos para participar en el estudio, la fecha, horario de pruebas y aplicaciones, la duración del tratamiento, variables de evaluación, etc.

Puntos mínimos que debe contener un protocolo clínico (Sáenz Campos, D., 2007)

- *Índice.*
- *Resumen.*
- *Información General.*
 - ✚ *Título del estudio.*
 - ✚ *Identificación del promotor.*
 - ✚ *Investigador/es principales.*
 - ✚ *Centros en los que se realizará el ensayo.*
 - ✚ *Fase del ensayo.*
- *Introducción y justificación.*

- *Objetivos.*
- *Tipo de investigación: diseño, muestra y lugar.*
- *Selección de sujetos.*
- *Tratamientos.*
- *Variables de evaluación.*
- *Metodología.*
- *Análisis de datos.*
- *Aspectos éticos-legales.*
 - ✚ *Consentimiento informado.*
 - ✚ *Póliza de seguros.*
 - ✚ *Indemnización.*
- *Documentación complementaria.*
 - ✚ *Contratos.*
 - ✚ *Presupuesto.*
 - ✚ *Distribución de gastos.*
- *Procedimiento normalizado de trabajo.*
- *Referencia bibliográfica.*
- *Apéndices o anexos.*

Con el protocolo se asegura de que los investigadores de diferentes localidades realicen el ensayo de la misma forma, reduciendo la variabilidad injustificada y mejorando la calidad asistencial dentro del estudio clínico, a excepción de estudios pequeños limitados a una sola localidad (Worldlingo, 2007; Monroe, 2004).

1.12.3 Calidad en el ensayo clínico

Debido a las características del ensayo y a la trascendencia de resultados, la calidad del estudio es fundamental, para lograr una investigación clínica satisfactoriamente hay que considerar puntos importantes relacionados con los aspectos éticos, legales y

metodológicos. (Hernández G. M., 2010; Proceso de Aprobación de Medicamentos, 2010).

1.12.4 Consentimiento informado

Es un documento formal que se entregará al posible participante del estudio clínico para confirmar voluntariamente su participación en el mismo, este escrito forma parte del protocolo clínico y también es evaluado por las instituciones correspondientes. Los sujetos deben decidir libremente si decide participar o no, en el proyecto de investigación. Esto implica que no exista ningún tipo de presión externa ni influencia indebida en ninguno de sus grados, persuasión, manipulación, o coerción.

Cada sujeto debe recibir la información necesaria, de forma entendible, sobre el objetivo, procedimiento del estudio, beneficios y riesgos, incomodidades derivadas de su participación, etc. Los voluntarios deben de ser informados de la posibilidad de retirar su consentimiento, sin perjuicio alguno (Hernández G. M., 2010; Worldlingo, 2007; Monroe, 2004; Rueda, 2007).

Tabla 8. Elementos de consentimiento informado. (Hernández G. M., 2010)

<i>Elementos de consentimiento informado</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Descripción del propósito</i><ul style="list-style-type: none">- Explicación del propósito y tipo de ensayo.- Duración del tratamiento.- Descripción del procedimiento. ▪ <i>Riesgos</i><ul style="list-style-type: none">- Información de riesgos o molestias previstas.- Posibles reacciones adversas e importancia de éstas.

- **Beneficios**
 - Descripción de beneficios para el paciente.
 - Beneficios para otros.
- **Tratamiento alternativo**
 - Información sobre otros tipos de tratamientos.
- **Confidencialidad**
 - Explicación sobre el grado de confidencialidad que es posible mantener.
 - Informar que autoridades y promotores pueden saber sobre el caso clínico.
- **Compensación (medica/económica)**
 - Por participación (tiempo, incomodidad, riesgos).
- **Consultas/abandono**
 - Información sobre a quienes puede consultar.
 - Poder abandonar el ensayo sin efectos negativos sobre la atención médica.
 - Consecuencias de abandono del tratamiento y proceso de cierre correcto del estudio.
 - Circunstancias en los que se termine la participación aun sin el consentimiento del sujeto.
- **Participación voluntaria**
 - Manifestación de participación voluntaria.
 - Negativa a participar.
 - Copia de formulario entregado al sujeto.

1.12.5 Desarrollo de estudio clínico

Para el estudio de un nuevo producto se emplean métodos observacionales, descriptivos o retrospectivos y ensayos preclínicos, éstos dan una idea al investigador de que tan bien funciona el producto y la clase de reacciones adversas que puede presentar. Si los resultados de los primeros estudios son buenos, se inicia con el diseño

y financiamiento del estudio clínico para probar el tratamiento en humanos (Monroe, 2004; Herrera J. , 2006).

Dentro de las características ideales de un estudio clínico se podrían considerar las siguientes: ser prospectivo, aleatorio, controlado, con muestra poblacional adecuada y preferentemente doble ciego (Rueda, 2007).

La selección de los sujetos que participarán en el estudio se determina mediante criterios de inclusión y exclusión que se especificarán de acuerdo al tipo de ensayo, por metodología, por razones éticas, práctica o por seguridad para el sujeto. A cada individuo elegido se le asigna aleatoriamente el grupo al que pertenecerá, sin que éstos sepan que tratamiento les fue asignado (producto de estudio o un placebo). (Monroe, 2004; Worldlingo, 2007; Herrera J. , 2006).

Si el diseño es doble ciego el investigador tampoco tendrá conocimiento del tipo de régimen que llevara su paciente, esto para evitar el sesgo consciente o inconsciente en la investigación y para obtener un mejor nivel científico y objetivo (Herrera J., 2006).

1.12.6 Estudios Pre-clínicos

Los estudios preclínicos constituyen los primeros ensayos biológicos realizados, previos al estudio clínico, para comprobar la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos, mediante la aplicación de modelos experimentales con cultivos celulares, órganos aislados o ensayos en animales (Wikipedia, 2010; Sáenz Campos, D., 2007).

En base a los resultados arrojados se pueden determinar si se continúa o no con el estudio clínico.

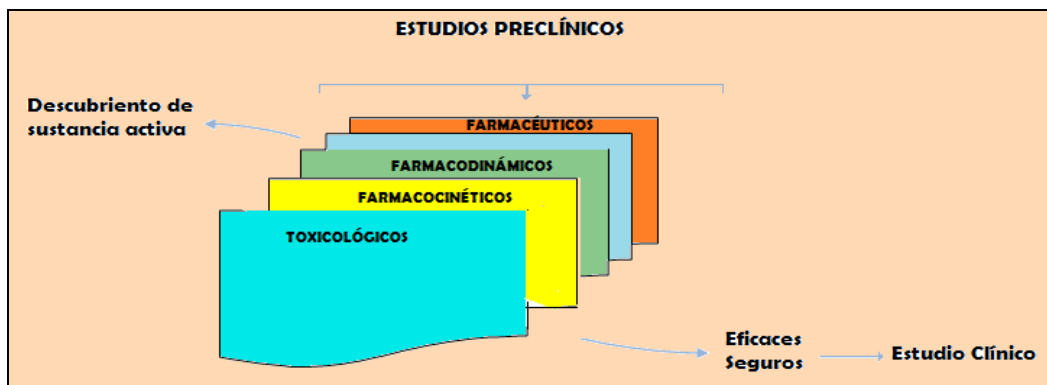


Figura 11. Estudios preclínicos.

1.12.7 Fases

El desarrollo del estudio clínico se divide en 3 etapas Fase I, Fase II, Fase III, si el nuevo producto pasa con éxito las tres fases, generalmente es aprobado por la autoridad reguladora nacional, para salir al mercado. Existe una Fase IV que se lleva a cabo para obtener información sobre la seguridad del producto a largo plazo. (Monroe, 2004; Herrera J. , 2006).

Tabla 9. Etapas de estudio clínico

	FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV
Cuestión a resolver	¿Qué tan seguro es el producto?	¿Qué tal funciona el tratamiento?	¿Qué resultados se observan a largo plazo en un grupo considerable de individuos?	¿Qué resultados se observan después de que el producto sale al mercado?
Grado de riesgo	Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo	Muy Bajo riesgo
Duración del estudio	Corta duración De 1 a 2 años	Mediana duración Alrededor de 2 a 3 años	Larga duración De 3 a 5 años	Tiempo que se encuentre en el mercado
No. de sujetos	De 15 a 80 voluntarios sanos	De 100 a 300	De 300 a 3000	Población en general

- **Fase I**

Corresponde a la primera aplicación del tratamiento en el ser humano. Las pruebas son realizadas en voluntarios sanos, la cantidad de participantes varía de 15 a 80. Se hacen estudios de farmacocinética y farmacodinamia, si el producto lo requiere. Los objetivos del estudio son evaluar su efecto principal en el órgano blanco, establecer el perfil de seguridad y toxicidad del producto y determinar la concentración efectiva, la concentración máxima tolerada, y las reacciones adversas. La duración aproximada de esta fase es de 1 a 2 años dependiendo del tipo de ensayo clínico (Rueda, 2007; Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007; Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Herrera J., 2006).

- **Fase II**

Una vez que se ha confirmado la seguridad del producto, se realiza el ensayo a individuos que presentan el padecimiento (alrededor de 100-300), este grupo de población debe de ser relativamente homogéneo (presentar sólo la afección en cuestión). El objetivo de esta fase, es proporcionar información preliminar sobre la eficacia del principio activo a través de la relación-respuesta para determinar la concentración mínima efectiva, la máxima tolerada y los efectos adversos. En esta etapa el estudio es randomizado y doble ciego con una duración alrededor de 2 a 3 años (Rueda, 2007; Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007; Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Herrera J., 2006).

- **Fase III**

Esta fase es diseñada para corroborar la eficacia del tratamiento y para observar si sus beneficios son mayores que sus riesgos bajo condiciones similares a las que se tendrían si el producto ya se encontrara en el mercado. Se deben de establecer los efectos secundarios más comunes e identificar si es posible, el tipo de pacientes que

tienen riesgo de presentar reacciones adversas menos frecuentes. El número de participantes en esta etapa es más amplio que en las anteriores, va de cientos a miles, la muestra de la población es representativa y participan individuos a los que va destinado el producto (Rueda, 2007; Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007; Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Herrera J., 2006).

Generalmente la mayoría de estudios en esta fase son controlados (doble ciego), aleatorizados, con un número suficiente de pacientes para poder comparar el tratamiento en investigación con los productos estándares ya prescritos (o bien placebo), y así confirmar la eficacia del producto en estudio. La duración de esta fase es alrededor de 3 a 5 años aproximadamente (Rueda, 2007; Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007; Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Herrera J., 2006).

- **Fase IV**

Los estudios en esta fase se realizan para la vigilancia del producto después de ser aprobado para su comercialización, se hace un monitoreo y estudio continuo para seguir con el control de seguridad del tratamiento. En el ensayo pueden encontrarse efectos adversos no conocidos y factores de riesgo. Esto puede dar lugar a que se establezcan ciertas restricciones de uso en caso de encontrar algo nocivo en el producto o inclusive prohibir la venta del mismo (Rueda, 2007; Wikipedia, 2010; Worldlingo, 2007; Sáenz Campos, D., 2007; Monroe, 2004; Herrera J., 2006).

Estas actividades se estudian mediante una ciencia denominada Farmacovigilancia es aquella que se encarga de la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos de uso de medicamentos y cosméticos una vez comercializados (Monroe, 2004).

1.12.8 Consideraciones financieras

No debe haber costo para participar en el estudio, el tratamiento será gratuito, la compañía farmacéutica, cosmetológica o instituciones de investigación deberán solventar los costos de los exámenes de laboratorio. Existen algunas instituciones que les pagan a los participantes por distintas razones: ^(Monroe, 2004)

- ***Para compensar su tiempo:*** hay algunos estudios que requieren más tiempo, inclusive se puede requerir que el paciente este un día completo para administrar el tratamiento.
- ***Por ser un procedimiento incómodo:*** hay pruebas que requieren de múltiples tomas de muestras sanguíneas, Papanicolaou, rayos x, etc.
- ***Por asumir riesgo y pocos beneficios a la salud:*** en la fase I principalmente ya que en esta etapa aún no se sabe con certeza el tipo de efectos adversos que puedan presentarse en humanos, además de que el producto se aplica a voluntarios sanos.

CAPÍTULO 2 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

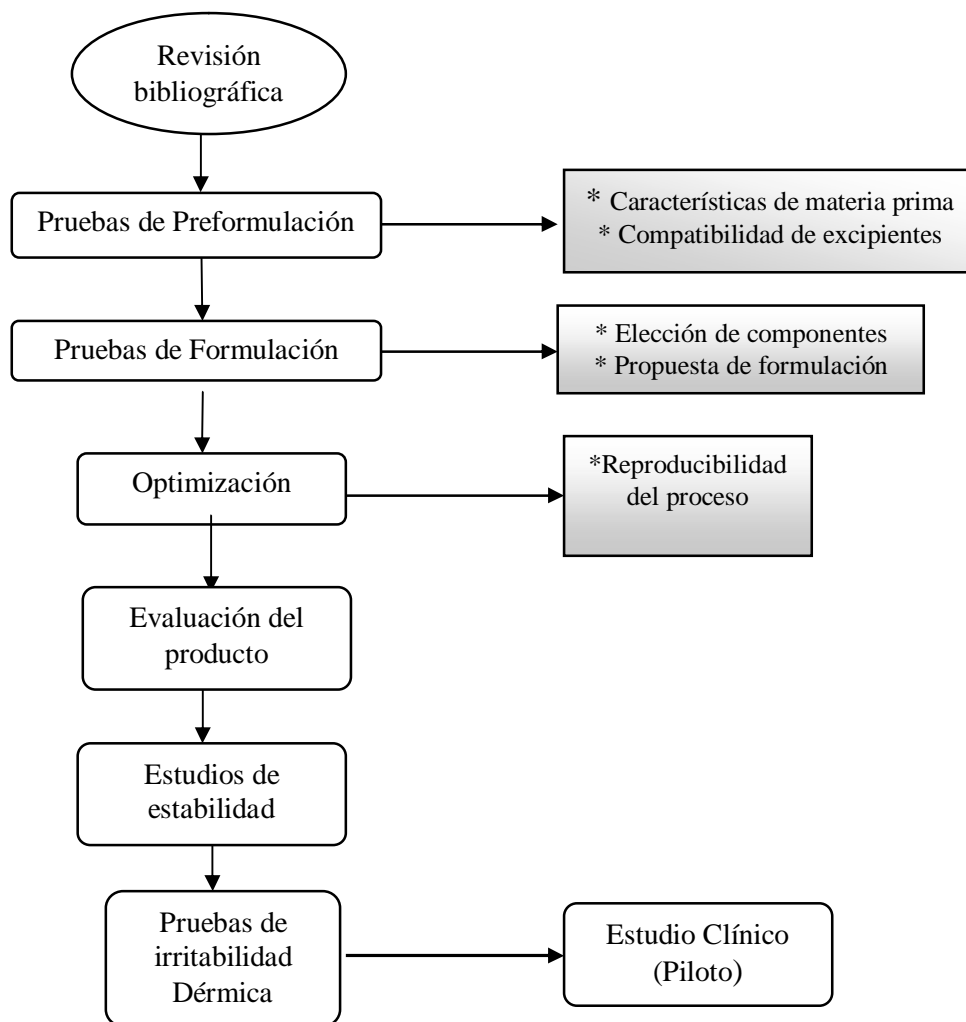
Para el desarrollo de la crema con acción oxigenante es necesario plantear previamente las características físicas y de uso del producto que se desea obtener, definir cuál será la finalidad de éste en el mercado y para quién o quiénes está dirigido el producto.

- **Necesidad:** Producto que tenga acción oxigenante que desvanezca y prevenga lesiones causadas por el acné, arrugas y líneas de expresión, manchas, y cicatrices.
- **Mercado:** Destinado para personas de 15 años en adelante, preferentemente para adolescentes con problemas de acné, mujeres jóvenes para prevenir líneas de expresión y mujeres adultas que requieran desvanecer manchas y arrugas además de conferirle a la piel mayor suavidad y humectación.
- **Diseño:** Se desea obtener un producto con la siguientes características:
 - **Forma de presentación:** Crema tipo o/w.
 - **Apariencia:** producto semisólido de consistencia media, textura suave, cremoso, sin partículas extrañas, de aspecto uniforme, color blanco, brillante, olor frutal suave y agradable.
 - **Características de uso:** Producto fácil de dispersar, rápida absorción y extensibilidad, sensación no grasosa, de textura, no oclusiva, con efecto humectante y suavizante, con brillo natural.

Para llevar a cabo el desarrollo del producto propuesto se tienen que seguir las etapas de:

- ❖ *Revisión bibliográfica.*
- ❖ *Preformulación.*
- ❖ *Formulación.*
- ❖ *Optimización.*

Diagrama 2. Plan de trabajo.



2.1 Material y Métodos

2.1.1 Propuesta de formulación

Dada la infraestructura con la que se cuenta, las pruebas de Preformulación, Formulación y Optimización se realizarán conjuntamente para lograr obtener un producto que cumpla lo mejor posible con las características de diseño expresadas en párrafos anteriores.

Revisión bibliográfica

Para el desarrollo de un nuevo producto es de suma importancia llevar a cabo una revisión bibliográfica completa, para conocer antecedentes de la sustancia activa de interés y de los posibles constituyentes de la formulación, así como sus propiedades fisicoquímicas, biológicas y organolépticas, condiciones de almacenamiento, métodos de fabricación y de evaluación, etc. Por lo cual, se realizarán consultas bibliográficas, acerca de las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los posibles componentes de la formulación como: solubilidad, pureza, punto de fusión, punto de ebullición, estabilidad, propiedades organolépticas, descripción física, química, biológica de los componentes y compatibilidad entre éstos.

Preformulación

Dentro de las pruebas de Preformulación se revisarán conceptos acerca de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa (peróxido de hidrógeno) y de los posibles excipientes que formarán parte de la formulación del producto, con el propósito de diseñar una emulsión que permita la liberación adecuada del oxígeno y su penetración en la piel posteriormente.

El objetivo de esta etapa es recabar información útil para la propuesta de una forma cosmética estable, eficaz y segura.

De acuerdo a lo mencionado en párrafos anteriores, se determinará la forma cosmética adecuada, en base al uso y función del producto, por este motivo se elegirán aquellos excipientes que se consideraron idóneos para la elaboración de una emulsión (crema), tomando en cuenta las propiedades de cada uno de ellos, para posteriormente ser sometidos a las pruebas de compatibilidad de excipientes con el principio activo.

Para la formulación de la crema cosmética se utilizarán componentes que pertenecen a los siguientes grupos de sustancias requeridas en la preparación de productos cosméticos para la piel como:

- ❖ Agentes tensoactivos.
- ❖ Humectantes.
- ❖ Opalescentes.
- ❖ Conservadores.
- ❖ Agentes viscosantes.
- ❖ Emolientes.
- ❖ Modificadores de aspecto (color y esencia).

➤ **Compatibilidad de excipientes con el principio activo**

Se utilizarán frascos viales transparentes de 5mL con tapón negro de rosca, en los cuales se colocará 1mL de la sustancia activa (peróxido de hidrógeno), mezclada con cada uno de los excipientes en estudio, por separado, la proporción será 1:1 y se cerrará herméticamente cada frasco. Se someterán las muestras a las siguientes condiciones: temperatura ambiente y luz solar directa. Se observarán las características de cada vial una vez por semana durante un mes y se reportaran cambios.

Tabla 10. Excipientes utilizados para la prueba

Excipientes utilizados para la prueba	
Humectantes	Polietilenglicoles, Propilenglicol, Hispagel 200.
Emolientes	Ceras, Siliconas (dimeticona), Miristato de Isopropilo
Viscosantes	Acido Estéarico, Monoestearato de Glicerilo, Alcohol Cetilico, Cera de Abeja.
Conservadores	Metilparabeno, Propilparabeno.
Tensoactivos	Monolaurato de sorbitano polioxietileno (Tween 20). Monoestearato de sorbitano polioxietileno (Tween 60)
Solventes	Agua
Otros componentes	Esencia de Durazno, esencia de Bergamota.

Estudios de Formulación

En base a los datos obtenidos en la etapa de Preformulación se seleccionarán los diversos excipientes de cada grupo de componentes (tensoactivos, humectantes, opalescentes, conservadores, viscosantes, emolientes, esencias, modificadores de pH), considerados como los mejores candidatos para conformar la emulsión, tomando en cuenta sus propiedades y la compatibilidad entre ellos (determinada mediante revisión bibliográfica) y con el principio activo.

Posteriormente se establecerá la propuesta de formulación inicial, por lo cual, se llevara a cabo tanto la elección de excipientes, como la proporción de éstos y consecuentemente se comenzará con el proceso de fabricación.

Una vez que se obtenga el producto terminado, éste será evaluado mediante pruebas de calidad y estabilidad, que determinarán si el producto cosmético cuenta con las especificaciones planteadas en un inicio.

En caso de que la propuesta de formulación no presente las características deseadas, deberá realizarse otra propuesta hasta obtener aquella que cumpla con las características especificadas en el diseño, para esto se harán pruebas en las cuales se modificarán factores como: la concentración de algunos de los componentes y la adición de otros, además de cuestiones relacionadas con el proceso de fabricación (tiempo de agitación, adición de componentes, temperatura, etc.) y posteriormente se evaluarán las propiedades de cada formulación.

Optimización

Dentro de la etapa de optimización, se realizarán ajustes finos en la concentración de excipientes y sobre todo mejoras en el proceso de fabricación para que éste sea más consistente, reproducible y con mayor rendimiento, así como para detectar los posibles puntos críticos y no críticos del proceso y mejorar así la calidad del producto.

Evaluación del producto

Al terminar el proceso de fabricación de la crema oxigenante, este será sometido se a las siguientes pruebas para determinar si el producto cumple con las propiedades especificadas en el diseño y saber si éstas son las requeridas para su función y uso.

Pruebas de calidad:

- **Descripción y características organolépticas (color, olor, textura).**
- **Determinación del valor de la viscosidad.**

Para realizar esta prueba se utilizará un viscosímetro de Brookfield RVT, se verificará la temperatura antes de comenzar con la medición, enseguida se seleccionara la aguja de acuerdo a la consistencia aparente que presente el producto y se realizarán lecturas del

equipo (entre 10 y 100 del porcentaje de torque) a diferentes velocidades eligiendo aquella que se encuentre en el valor mas cercano a 100.

Técnica de manejo:

1. Conectarlo a la corriente eléctrica el viscosímetro de Brookfield y nivelarlo.
2. Seleccionar la aguja, colocarla sujetando el vástago y atornillarla.
3. Introducir la aguja dentro del producto.
4. Seleccionar la velocidad de trabajo.
5. Dejar girar el viscosímetro durante 40 seg.
6. Oprimir el embrague y detener el viscosímetro.
7. Sin soltar el embrague, hacer la lectura y anotarla.
8. Soltar el embrague.
9. Aplicar los factores y la fórmula para determinar la viscosidad del producto.

- **Determinación de pH**

Para esta prueba se utilizaran tiras de papel indicador pH, que serán sumergidas hasta cubrirse completamente con el producto, se dejará actuar durante 10 segundos y posteriormente se compararán los colores obtenidos en la tira de muestra con los de la caja y de acuerdo al valor especificado (0-14), se determinará el pH correspondiente del producto.

- **Facilidad de dispersión**

En esta prueba se requerirán dos portaobjetos a los cuales se les colocara una muestra del producto (500mg.), quedando completamente extendida y formando una capa. Se harán observaciones a contra luz para determinar cualitativamente la homogeneidad del producto.

- **Extensibilidad**

Es una prueba cualitativa en la cual se observará que tanto se extiende una cantidad pequeña de muestra del producto a evaluar, se utilizarán dos portaobjetos, colocando una gota pequeña de muestra en uno de éstos, mientras que el otro servirá para cubrirla, presionar y extenderla.

- **Facilidad de remoción**

Mediante esta prueba se determinará que tan fácilmente es removido el producto a evaluar, aplicado a determinada superficie. Se utilizarán 10 telas de 3 x 2cm las cuales serán pesadas previamente, posteriormente se les colocará una muestra de la crema fabricada de peso conocido a cada una, éstas serán introducidas en un vaso de precipitados de 50ml (por separado), en el cual, se enjuagará cada tela con 20 ml. de agua destilada con agitación a una velocidad lenta durante tres minutos. Dejar secar completamente cada tela y pesar nuevamente. Determinar porcentaje removido de muestra.

2.1.2 Pruebas de estabilidad

- ***Ciclado térmico***

Se realizarán pruebas de ciclado térmico en las cuales se someterán muestras de la crema fabricada en su envase primario a diferentes condiciones de almacenamiento 24 horas a 5°C y 24 horas a 40°C, hasta completar un mínimo de cinco ciclos a esas temperaturas, para detectar si existe algún cambio en las propiedades fisicoquímicas del producto y finalmente determinar si la formulación es estable.

Tabla 11. Condiciones de ciclado térmico.

Ciclo	Horas transcurridas	Temperatura	Tiempo de exposición (hrs.)
1	24	5°C	24
	48	40°C	24
2	72	5°C	24
	96	40°C	24
3	120	5°C	24
	144	40°C	24
4	168	5°C	24
	192	40°C	24
5	216	5°C	24
	240	40°C	24

- **Centrifugación**

Para esta prueba se utilizara una centrifuga modelo Sorvall RC-5B y tubos de policarbonato de 15mL; se hará por duplicado con muestra de 5mL en cada tubo, a una velocidad de 3500 rpm durante 10 min.

Tabla 12. Condiciones de centrifugación.

No. de muestras	Tamaño de la muestra	Velocidad	Tiempo
2	5 mL	3500 rpm	10 min

- **Pruebas de Estabilidad Acelerada**

Aunque las pruebas de estabilidad acelerada no se realizarán en este trabajo, debido a la infraestructura con la que se cuenta, es importante mencionar la importancia de éstas para determinar la vida útil del producto y compatibilidad de la formulación con el envase primario. Estos estudios son diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un producto, empleando condiciones exageradas de almacenamiento.

De acuerdo la (NOM-073-SSA1-1993), se indicarán las características requeridas para llevar a cabo las pruebas de estabilidad acelerada:

- A) 3 lotes piloto del producto final.
- B) Producto acondicionado en su envase primario (mismas características entre si y fabricados con el mismo proceso).
- C) Condiciones: 30°C y 40°C. Humedad ambiente
- D) El análisis del muestreo se realizará en cuatro tiempos (al inicio, a los 30, 60 y 90 días).

El producto deberá presentar las siguientes características:

Tabla 13. Especificaciones del producto terminado.

Aspecto	Especificaciones
Descripción	Semisólido de aspecto cremoso, suave, uniforme, consistencia viscosa, aroma suave, brillante, libre de partículas extrañas.
Color	Blanco
Olor	Durazno
pH (25° C)	6-7
Viscosidad (24° C) (Brookfield RTV Aguja No 5)	13000-15000 cP
Centrifugación	Sin separación de fases
Dispersión	Homogeneidad
Extendibilidad	Facilidad de extensión
Remoción	95.0-100.0 % de producto removido

2.1.3 Pruebas de irritabilidad dérmica

Para establecer si existe o no irritación primaria como resultado de la aplicación de la crema oxigenante localizada en el punto de contacto, se realizará la prueba de irritabilidad dérmica en conejos, tomando como referencia la metodología de la FEUM 9ª Edición, haciendo modificaciones en el tiempo de contacto con la piel del conejo, debidas a las características del producto.

Se utilizarán tres conejos albinos para el ensayo, con un peso de entre 2.5 y 3.5 Kg, se seleccionarán aquellos que no presenten ningún signo de lesiones en la piel. Mantenerlos en jaulas individuales, de capacidad adecuada, perfectamente ventiladas, con una provisión de 150 g de comida en forma de gránulos por día y por conejo, la provisión de agua será ilimitada (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9a Edición , 2008).

Los tres conejos serán rasurados en su parte dorsal y delimitada el área de trabajo a ambos lados del lomo. En el lado izquierdo se realizan excoriaciones de 2 cm aproximadamente (incisiones epidérmicas, sin llegar a la dermis, ni producir sangrado). En el lado derecho se trabajo con piel intacta (Norma Oficial Mexicana NOM- 062-ZOO-1999).

Parches de gasa estéril de 2.5 x 2.5 cm aproximadamente, embebidos con 0.5 g de crema oxigenante serán colocados y fijados en ambos lados del animal, sobre las áreas delimitadas de trabajo. Transcurridos 30 minutos de contacto, se retirarán las gasas y se observarán las reacciones cutáneas que puedan haberse producido. Se harán en total 4 lecturas cada 30 minutos. Los valores se asignan a las diferentes reacciones cutáneas según las *Tablas 14 y 15*, y la interpretación de resultado se encuentra en la *Tabla 16* (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9a Edición , 2008).

Tabla 14. Valores asignados a las reacciones cutáneas (Eritema y formación de escara) por la Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos 9ªEd.

Reacción cutánea	Valor
No eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado a severo	3
Eritema severo a formación de escara (heridas de profundidad)	4

Tabla 15. Valores asignados a las reacciones cutáneas (formación de edema) por la Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos 9ªEd.

Reacción cutánea	Valor
No edema	0
Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema ligero	2
Edema moderado (elevación de aproximadamente 1mm)	3
Edema severo (elevación mayor de 1 mm) y extendiéndose más allá del área de exposición	4

Tabla 16. Índice de irritación primaria (FEUM 9ª ed.).

	Valor	Interpretación
Piel intacta	0-0.9	No irritante
	1-1.9	Ligeramente irritante. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2-4	Muy irritante (evitar su uso)
Piel excoriada	0-0.9	No toxico para los componentes de la piel erosionada.
	1-1.9	Ligeramente tóxico. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2-4	Muy tóxico (evitar su uso)

2.1.4 Estudio clínico piloto

Proyecto

Propuesta de formulación de crema con acción oxigenante para la piel.

Objetivo del Estudio

En el estudio clínico piloto será evaluar la eficacia y eficiencia de crema oxigenante con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 3% para determinar los beneficios que ésta puede proporcionar a la piel en voluntarios con diversos grados de acné.

Tipo de estudio

Estudio clínico será abierto controlado (piloto) en el cual tanto el investigador como el paciente, conocen el tratamiento que será empleado.

Diseño del estudio

El estudio clínico piloto se llevará a cabo en un lapso de cinco meses como mínimo, en el cual participaron 18 voluntarios con acné común de leve a moderado de ambos sexos.

La duración del tratamiento será de 6 a 8 semanas, tiempo en el cual se efectuarán revisiones a los voluntarios para observar los avances (disminución o no de afección cutánea), antes y después de cada aplicación, realizada una vez por semana.

En cada visita se respaldarán los resultados mediante evidencias fotográficas, resguardando la confidencialidad e identidad del participante.

Se requerirán los siguientes documentos para realizar el estudio clínico:

- Protocolo básico de trabajo.
- Carta consentimiento de los voluntarios.
- Evidencias fotográficas.

Duración de estudio

El estudio se efectuará en un periodo comprendido entre Julio a Diciembre del 2010.

Grupo de participantes

18 voluntarios, 10 hombres y 8 mujeres, con edades de entre 18 y 27 años.

Criterios de inclusión

- Presentar diversos grados de acné, de leve a moderado.
- Buen estado de salud.
- Edad superior a 15 años.
- Participación voluntaria.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Alergias o algún tipo de sensibilidad conocidas con los componentes de la fórmula.
- Presencia de problemas cutáneos como: dermatitis, psoriasis, etc.
- Utilización de otro tratamiento
- Menor de 15 años
- Participación simultanea en otro ensayo clínico

Tratamiento utilizado

Crema oxigenante con peróxido de hidrógeno al 3%

Aplicación de tratamiento

La aplicación del tratamiento estará basada en la metodología de Cosmetología Profesional que se emplea en cabinas de belleza (Spa). En el estudio solo se realizarán las fases de limpieza, tonificación y corrección.

El tratamiento con la crema oxigenante será realizado una vez por semana en un periodo de 6 a 7 semanas y deberá ser aplicado por personal capacitado de la siguiente forma:

Fase de Higiene

1. Lavar perfectamente con agua y jabón la piel de rostro o zona a tratar.
2. Aplicar exfoliante químico para rostro (ácido glicólico al 5%, ver anexo) el cual se dejara actuar durante 10 minutos. Para espalda o brazos se utilizará exfoliante corporal (copolímero de acrilato con cáscara de nuez, ver anexo), éste deberá frotarse sobre la piel hasta remover mecánicamente impurezas de la misma.

Fase de Tonificación

3. Limpiar la piel tratada con esponja facial o corporal y enjuagar con suficiente agua.

Fase de Corrección

4. Secar perfectamente la piel sin restregar y aplicar crema oxigenante con brocha de cerdas suaves en la zona afectada e inmediatamente cubrir con plástico auto

adherente y dejar actuar durante 15 minutos. Evitar el contacto del producto con los ojos.

5. Retirar la cubierta plástica y posteriormente la crema oxigenante con esponja facial o corporal según sea el caso y enjuagar con abundante agua hasta remover por completo el producto.

Criterios de evaluación

Para llevar a cabo la evaluación de los efectos del producto, en la piel de los voluntarios, de acuerdo a lo observado después del tratamiento, los resultados se clasificarán en:

Satisfactorios: cuando se observe una reducción significativa de comedones, granos, lesiones inflamatorias y producción de sebo.

No satisfactorios: cuando persistan las lesiones antes mencionadas.

Retiro prematuro de manera voluntaria: cuando se suspenda el tratamiento o sea concluido por algún motivo.

Paralelamente a esto se observará la piel de algunos participantes que además de acné, presenten algún tipo de imperfección cutánea como: manchas, líneas de expresión gruesas y cicatrices, para saber si la crema oxigenante puede contribuir para la mejora en este tipo de afecciones.

CAPÍTULO 3 RESULTADOS

3.1 Propuesta de formulación

Con base en la bibliografía consultada se mencionan a continuación las características del principio activo y los excipientes propuestos para la formulación de la crema oxigenante.

3.1.1 Propiedades fisicoquímicas del principio activo peróxido de hidrógeno

El peróxido de hidrógeno es una sustancia en estado líquido, que es altamente polar (muy soluble en agua), que es un ácido débil y presenta una acción oxidante elevada. Posee propiedades antisépticas, desinfectantes y desodorantes. Al aplicarse sobre los tejidos libera oxígeno como producto, debido a un mecanismo enzimático presente en las células, su efecto es de corta duración que se da mientras se libera el oxígeno y su acción antimicrobiana se reduce en presencia de materia orgánica (Acofarma.com, 1950; Worldlingo, 2007, Chance B, 1955; Hadju J, 1977; Altman, 1996).

Las soluciones concentradas de peróxido de hidrogeno pueden ocasionar quemaduras en la piel y membranas mucosas con escama blanca. Las soluciones a una concentración del 3 % son ligeramente irritantes. Se almacena en lugares frescos protegidos de la luz. . (Acofarma.com, 1950; Worldlingo, 2007).

Las soluciones de peróxido de hidrógeno se utilizan para limpiar heridas en concentraciones hasta del 7%, también se utiliza para preparados farmacéuticos y cosméticos, enjuagues bucales, dentífricos, etc. (Worldlingo, 2007).

Tabla 17. Propiedades fisicoquímicas del peróxido de hidrógeno.

Peróxido de hidrógeno	
Masa molar	34.0147 g·mol ⁻¹
Densidad	1.4 g/cm ³ líquido
Punto de fusión	-11 °C (262.15 K)
Punto de ebullición	150.2°C (423.35 K)
Solubilidad en agua	Miscible
Acidez (pK _a)	11.65
Viscosidad	1.245 cP a 20°C

La descomposición del peróxido en oxígeno y agua depende de la temperatura, del pH, de la concentración del peróxido, y la presencia de impurezas y estabilizadores.

El peróxido de hidrógeno se descompone por la enzima catalasa provocando un proceso exotérmico y espontaneo mediante el cual se genera oxígeno en forma de gas y agua en estado liquido (Interox, 2006; Acofarma.com, 1950).

El peróxido de hidrógeno es incompatible con metales de transición y sus compuestos. En presencia de catalizadores, como Fe²⁺ o Ti³⁺, se pueden generar los radicales libres HO· (oxhidrilo) y HOO·. Una combinación de H₂O₂ y Fe²⁺ se conoce como reactivo de Fenton (Morales, 2003; Interox, 2006; Altman, 1996).

3.1.2 Propiedades fisicoquímicas materias primas utilizadas

➤ Hispagel 200

Es también llamado Poliacrilato de Glicerina por su composición química, presenta gran estabilidad, forma una capa permeable en la piel por lo cual tiene capacidad lubricante y

humectante, su consistencia permite que se utilice como agente viscosante. Es un gel transparente, incoloro, con ligero olor, soluble en agua, tiene pH entre 4.4-5.5 y viscosidad entre 12000 y 15000 cPs (25°C). Se utiliza como base para fabricación de geles o diversos productos cosméticos y farmacéuticos. Su pH de máxima estabilidad se encuentra entre 5 y 9. Es compatible con tensoactivos aniónicos y no iónicos, es estable con el agua oxigenada. (Acofarma.com, 1950).

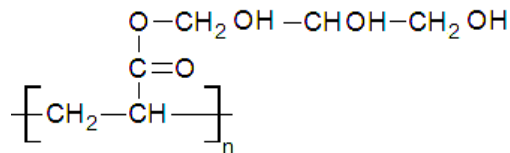


Figura 12. Estructura del poliacrilato de glicerina.

Propilenglicol

Líquido transparente, viscoso, inodoro, sabor dulce y poco ácido, miscible con el agua e inmisible con productos liposolubles. Es utilizado para productos tópicos por su baja toxicidad. Puede actuar como: solvente o cosolvente, humectante y conservador (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

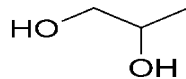


Figura 13. Estructura química del propilenglicol.

➤ ***Polietilenglicol 4000***

También conocido como Polioxietilenglicol ya que es un polímero de condensación de óxido de etileno y agua. Es soluble en agua y en otros compuestos hidrosolubles y algunos orgánicos como la acetona y el cloroformo. El polietilenglicol 4000 se encuentra en laminillas translúcidas, incoloras e inoloras que se adhieren al tacto. Su punto de fusión es entre 53-56°C. Es un compuesto estable, no tóxico, se utiliza como

lubricante y agente solubilizante, además de que presenta propiedades humectantes y emolientes (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

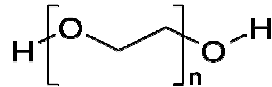


Figura 14. Estructura química del polietilenglicol.

➤ **Monolaurato de Sorbitano Polioxietieno (Tween 20)**

El tween es un éster del polioxietilén sorbitano (anhídrido sorbitol o hexitol), parcialmente esterificados con ácidos grasos superiores. Líquido viscoso, de color amarillo, con ligero olor, soluble en agua, etanol y cloroformo. Se clasifica como agente tensoactivo no iónico, para formar emulsiones tipo o/w, de textura fina. Solubiliza gran cantidad de sustancias incluyendo aquellas con naturaleza lipofílica (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

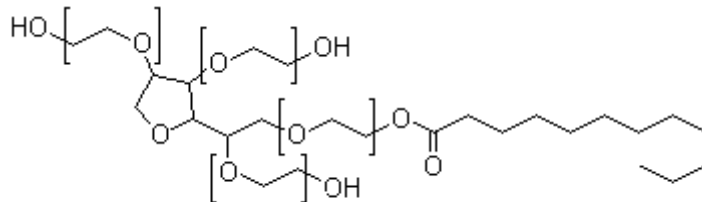


Figura 15. Estructura química de *Monolaurato de sorbitano polioxietieno (tween 20)*.

➤ **Monooleato de Sorbitano (Span 80)**

El span se compone de ester de sorbitán parcialmente esterificados con ácidos grasos superiores, se encuentra en forma líquida ligeramente, opalescente, viscoso, pardo claro, olor característico. Este compuesto es un tensoactivo lipofílico no iónico, se emplea como emulgente en la preparación de emulsiones y pomadas de uso farmacéutico y cosmético en concentraciones que van del 1 al 15%. Se utiliza frecuentemente en combinación con polisorbato (Tween). Tiene la capacidad de

aumentar la absorción de agua de algunos excipientes. (Burger, 2000; Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

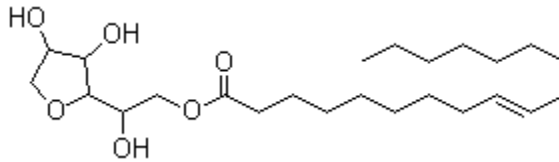


Figura 16. Estructura química de Monooleato de Sorbitano (span 80).

➤ **Alcohol Cetílico**

También conocido como alcohol palmítico, se encuentra en estado sólido en forma de escamas blancas, de aspecto ceroso y olor característico. Su punto de fusión es entre 46-49°C. Tiene propiedades emolientes, absorbentes de agua y emulsificantes. Funciona como agente viscosante proporcionándole consistencia, textura, blancura y brillo a productos cosméticos, suaviza y evita deshidratación de la piel por oclusión (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003; Graciani, 2006).

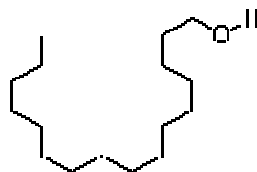


Figura 17. Estructura química del alcohol cetílico (ácido graso saturado).

➤ **Monoestearato de Glicerilo**

Se encuentra en estado sólido en forma de escamas blancas de aspecto y tamaño homogéneo ceroso al tacto con olor característico. El compuesto está constituido por mono, di y triglicéridos de ácido esteárico y palmítico y de otros ácidos grasos que se encuentran en menor proporción. En cuanto a sus características fisicoquímicas: su punto de fusión está entre 56-61°C y dispersable en agua caliente. Actúa como agente

emulsificante de aceites, grasas y ceras. Se utiliza para la preparación de cremas y pomadas, proporcionándoles consistencia, brillo y blancura. (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003; Aulton, 2004; Graciani, 2006).

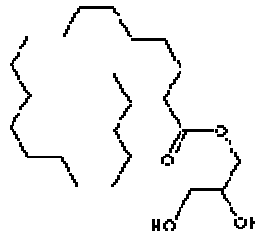


Figura 18. Estructura química del monoestearato de glicerilo.

➤ **Silicona (Dimeticona)**

Líquido transparente, incoloro e inodoro, insoluble en agua. Es inerte ante gran cantidad de agentes químicos. Le confiere a la piel un aspecto brillante sin sensación grasosa. Tiene una estabilidad térmica de entre 50°C y 200°C. Posee baja tensión superficial, por lo que le confiere a la piel una capa protectora no grasosa con características de hidropelencia y desprendimiento (antiadherencia) y con propiedades emolientes, además de permitir la transpiración cutánea.

Presenta muy baja toxicidad, no es irritante (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

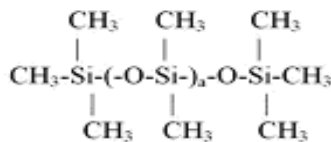


Figura 19. Estructura química de la dimeticona.

➤ **Miristato de isopropilo**

Se encuentra en estado líquido oleoso, translúcido, incoloro y sin olor. Presenta acción emoliente y es compatible con gran cantidad de materias primas. Solidifica por debajo

de 5°C. Se utiliza como solvente de sustancias grasas, aceites minerales y vegetales y no se enrancia. Deja un aspecto brillante a la piel sin residuos grasosos, penetra en la epidermis de forma inmediata, puede actuar como agente emulsionante (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003).

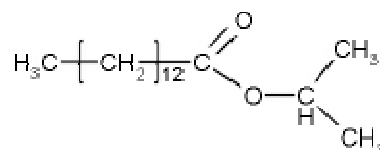


Figura 20. Estructura química de miristato de isopropilo.

➤ **Ácido esteárico**

Se encuentra en estado sólido en forma gránulos blancos brillantes con ligero olor característico. Está formado por una mezcla de ácido esteárico y palmítico. Su punto de fusión se encuentra entre 53-59°C. Se usa como emulsificante para la fabricación de cremas confiriéndole un aspecto perlado y ayuda a la estabilidad de emulsiones tipo o/w. El ácido esteárico posee acción emoliente, protectora, y se absorbe con facilidad por el tejido cutáneo (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003; Graciani, 2006).

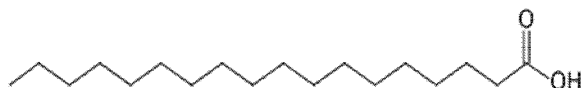


Figura 21. Estructura química del ácido esteárico (ácido graso saturado).

➤ **Cera de abeja**

Escamas amarillas de tacto ceroso olor característico de la miel, está constituida por un 75% aproximadamente de mezcla de ésteres de varios alcoholes principalmente ácidos palmítico, hidroxipalmítico, d-β-dehidropalmítico y cerótico. El resto se compone de ácidos grasos libres Su punto de fusión se encuentra entre 60 y 65°C. Se utiliza para incrementar la consistencia de cremas, mascarillas, ungüentos, jabones. Actúa como humectante, hidratante, exfoliante, además de poseer propiedades antibacterianas y

antisépticas entre otras. (Acofarma.com, 1950; Remington, 2003; Aulton, 2004; Graciani, 2006; Burger, 2000; Wilkinson, 1999).

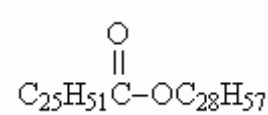


Figura 22. Estructura química de la cera de abeja.

➤ **Metil y Propilparabeno**

Son sustancias químicas que actúan como conservadores en la industria cosmética y farmacéutica. Son utilizados principalmente por sus propiedades bactericidas y fungicidas. Presentan baja toxicidad, su actividad conservante incrementa a medida que su cadena crece y a su vez su solubilidad disminuye. Dada la sinergia entre metil y propilparabeno se utilizan en combinación. Son indicados para formulaciones de pH neutro o ligeramente ácido (Remington, 2003; Aulton, 2004; Wikipedia, 2010; Surcell, 2007).

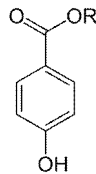


Figura 23. Estructura química de los parabenos.

➤ **Esencia de durazno**

Se obtiene de los frutos de la planta *Prunus persic*. Se encuentra en estado líquido aceitoso color amarillo muy tenue con olor característico. Se utiliza para enmascarar olores que puedan tener las materias primas y mejorar las características organolépticas del producto. (Estetica natural, 2010; Femeninas , 2010; (Wikipedia, 2010).

➤ **Bergamota**

La bergamota es la esencia de un fruto llamado bergamoto, se encuentra en estado líquido de color amarillo verdoso de olor característico, se utiliza como perfumante en la preparación de productos farmacéuticos y cosméticos. Tiene poder antiséptico y cicatrizante para la piel, es utilizada además para acné, soriasis, úlceras y heridas. A dosis elevadas o el contacto directo puede provocar irritación en la piel y en los ojos (Femeninas , 2010; Botanical Online, 2002).

➤ **Agua**

Líquido, incoloro, inodoro e insípido que se encuentra en mayor proporción dentro de la formulación, se utiliza como disolvente y vehículo en preparaciones farmacéuticas y cosméticas. Se encuentra libre de iones metálicos y es microbiológicamente aceptable (Wikipedia, 2010).

3.1.3 Compatibilidad de excipientes

Tabla 18. Prueba de compatibilidad entre principio activo y excipientes.

Principio activo con:	Inicio (descripción de mezcla)	14 días	30 días	60 días	90 días	Observaciones
Hispagel 200	Apariencia translúcida, consistente, incolora, homogénea, pocas burbujas, olor a peróxido.	*	*	*	Δ	Disminución de consistencia del gel, incremento en la cantidad de burbujas pequeñas, aspecto translúcido, olor a peróxido.
Propilenglicol	Transparente, fluida, homogénea, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.

Polietilenglicol 4000	Laminillas blancas, olor a peróxido.	*	*	*	Δ	Se disolvió el excipiente, mezcla transparente, olor a peróxido.
Metilparabeno	Excipiente ligeramente soluble en el peróxido, mezcla turbia, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios
Tween 20	Aspecto amarillo tenue, translúcida, olor a peróxido	*	*	*	*	Sin cambios.
Span 80	Aspecto amarillo tenue, ligeramente opaco, olor a peróxido	*	*	*	*	Sin cambios.
Alcohol Cetílico	Escamas blancas sin disolver, olor a cera y peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Monoestearato de Glicerilo	Escamas blancas sin disolver, olor a cera y peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Silicona (Dimeticona 200-350)	Líquidos inmiscibles, translucidos, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Miristato de isopropilo	Líquidos inmiscibles, translúcidos, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Propilparabeno	Apariencia turbia, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Acido esteárico	Gránulos blancos sin disolver, olor a cera y peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.
Cera de abeja	Escamas amarillas si disolver, olor a cera y	*	*	*	*	Sin cambios.

	peróxido					
Esencia de durazno	Líquidos inmiscibles, aspecto amarilla tenue, translúcida, olor a durazno.	*	*	*	Δ	Olor a durazno y peróxido.
Esencia de bergamota	Líquidos inmiscible aspecto amarillo verdoso, translúcida, olor a bergamota.	*	*	*	Δ	Olor a bergamota y peróxido.
Agua destilada	Mezcla transparente, olor a peróxido.	*	*	*	*	Sin cambios.

* Sin cambios

ΔSe observan cambios

Tabla 18. Propuestas de formulación.

Componentes	No. De formulaciones (% p/p)						
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7
Hispagel 200	20.0	15.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Propilenglicol	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Polietilenglicol 4000	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Metilparabeno	0.15	0.15	0.15	0.2	0.2	0.2	0.2
Tween 20	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Alcohol Cetílico	2.0	2.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Monoestearato de Glicerilo	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Silicona (Dimeticona)	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Miristato de isopropilo	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Propilparabeno	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
Ácido esteárico	-----	-----	-----	-----	2.0	2.0	3.0
Cera de abeja	-----	-----	-----	-----	-----	2.0	-----
Peróxido de Hidrógeno	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Esencia de durazno	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Agua destilada	50.75	53.75	57.7	55.6	53.6	52.6	53.6

Tabla 20. Descripción de Propuestas de formulación.

	No. De formulaciones						
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6	Formulación 7
Descripción	Crema brillante, uniforme, consistencia viscosa, descartada por dejar sensación pegajosa en la piel.	Crema brillante, uniforme, consistencia viscosa descartada por presentar pegajosidad en la piel.	Crema brillante, uniforme, textura suave, facilidad de extendibilidad en la piel, descartada por baja consistencia.	Crema brillante, uniforme, textura suave, facilidad de extendibilidad y remoción en la piel, aún con baja consistencia.	Crema brillante, uniforme, textura suave, facilidad de extensibilidad, baja consistencia	Crema opaca, uniforme, oclusiva, con dificultad de extensibilidad, consistencia muy viscosa y cerosa (crema pesada).	Crema brillante, uniforme, textura suave, consistencia adecuada, facilidad de extensibilidad aroma suave y perdurable.
Modificación	Se propone disminuir cantidad de Hispagel 200	Se propone disminuir cantidad de Hispagel 200	Se propone incrementar la proporción de ceras	Se propone incrementar la proporción de ceras o adicionar una mas (acido esteárico)	Se propone incorporar a la emulsión una cera mas (cera de abeja)	Se propone quitar la cera de abeja e incrementar la proporción de acido esteárico.	—

3.1.4 Propuesta de formulación elegida

Con respecto a las características de cada formulación se determinó que la propuesta número 7 muestra las propiedades establecidas en el diseño, por lo cual fue la elegida. A continuación se presenta la composición, proporción y función de los componentes de la formulación definitiva.

Tabla 21. Propuesta de formulación elegida.

Excipientes	% en formulación.	Función
Hispagel 200	10.00	Viscosante
Propilenglicol	5.00	Humectante, disolvente conservador
Polietilenglicol 4000	7.00	Humectante, emoliente,
Metilparabenos	0.20	Conservador
Tween 20	2.00	Tensoactivo emulsificante
Alcohol Cetílico	4.00	Viscosante, emoliente, da brillo, blancura y cremosidad
Monoestearato de Glicerilo	4.00	Viscosante, emoliente, da brillo, blancura y cremosidad
Silicona (Dimeticona 200-350)	7.00	Emoliente
Miristato de isopropilo	2.00	Emoliente
Propilparabenos	0.10	Conservador
Ácido esteárico	3.00	Viscosante, emoliente y texturizante
Peróxido de Hidrógeno (H ₂ O ₂)	3.00	Agente oxigenante
Esencia de durazno	0.05	Mejora aroma
Agua destilada	c.b.p. 100.00g	Vehículo

3.1.5 Resultados de evaluación del producto

- **Determinación de la viscosidad del producto terminado.**

Para obtener el valor de la viscosidad, se realizaron diversas pruebas con agujas de distinto número y a diferente velocidad, para determinar en cuál de las condiciones se obtenía mayor exactitud en la medición, de esta forma se estableció que con la aguja 5

a una velocidad de 20 rpm serían los parámetros adecuados para calcular el valor de la viscosidad, la medición se realizó por triplicado.

Tabla 22. Datos de medición de viscosidad.

Modelo del viscosímetro:	Viscosímetro de Brookfield RVT, serie RTP 75481
Número de aguja:	5
Velocidad rotacional:	20 rpm.
Dimensiones del recipiente:	400ml.
Temperatura:	24°C
Factor de aguja	200

Tabla 23. Resultados de viscosidad.

Lectura	Valor registrado	Viscosidad (cP)
1	69.0	13800
2	73.0	14600
3	73.5	14700
Viscosidad promedio:		14367

- **Resultado de pH: 7**

Tabla 23. Resultados de prueba de remoción.

Tela	Peso inicial (mg)	Peso de tela con muestra (mg)	Peso de muestra (mg)	Peso final (mg)	Peso de producto no removido (mg)	Peso de producto removido (mg)	Porcentaje de producto removido (%)
1	219.0	604.0	385.0	223.0	4.0	381.0	298.9
2	207.0	736.0	529.0	215.0	8.0	521.0	98.4
3	204.0	601.0	396.0	209.0	5.0	391.0	98.7
4	213.0	651.0	438.0	229.0	16.0	422.0	96.3
5	210.0	619.0	409.0	215.0	3.0	406.0	99.2
6	216.0	676.0	460.0	219.0	3.0	457.0	99.3
7	219.0	719.0	500.0	220.0	1.0	499.0	99.8
8	201.0	505.0	304.0	206.0	5.0	299.0	98.3
9	213.0	548.0	335.0	216.0	3.0	332.0	99.1
10	212.0	616.0	404.0	217.0	5.0	399.0	98.7
% promedio:							98.7

Con base a los resultados obtenidos, la crema oxigenante cumple con las especificaciones establecidas en el diseño, ya que presenta un valor promedio de 98.7%, el cual se encuentra por encima del 95% de producto removido.

3.2 Resultados de estabilidad

- **Prueba de ciclado térmico**

Después de someter el producto durante 10 días a ciclado térmico, contenido en su envase primario (pomadera de etileno de alta densidad pigmentado), se observó mediante su evaluación diaria, que éste presentó algunos cambios en sus características fisicoquímicas, siendo el más remarcado e irreversible la disminución del olor a durazno, existieron además, cambios en la consistencia del producto que dependían de la temperatura a la que se sometiera el mismo, observándose al final del ciclo que la crema al regresar a temperatura ambiente volvía a presentar una consistencia adecuada.

Los resultados obtenidos se presentan a continuación:

Tabla 25. Resultados de la prueba de ciclado térmico.

Día	Horas transcurridas	Temp.	Tiempo de exposición (hrs.)	Observaciones
1	24	5°C	24	Crema homogénea, brillante, color blanca, con dificultad de extensibilidad consistencia muy viscosa, olor durazno.
2	48	40°C	24	Crema homogénea, brillante, facilidad de extensibilidad de baja consistencia, olor durazno.
3	72	5°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, presenta dificultad de extensibilidad con mayor consistencia, olor durazno.
4	96	40°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, facilidad de extensibilidad, baja consistencia, olor durazno.
5	120	5°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, presenta dificultad de extensibilidad con mayor consistencia, olor durazno.
6	144	40°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, facilidad de extensibilidad, baja consistencia, olor durazno
7	168	5°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, presenta

				dificultad de extensibilidad con mayor consistencia, ligero aroma a durazno.
8	192	40°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, facilidad de extensibilidad, baja consistencia, ligero olor durazno
9	216	5°C	24	Crema homogénea, brillante, blanca, dificultad de extensibilidad con mayor consistencia, olor a peróxido.
10	240	40°C	24	Crema homogénea, brillante, facilidad de extensibilidad de consistencia baja, olor a peróxido.

- **Resultados centrifugación**

Se observó separación de fases, presentándose el fenómeno de sedimentación, es decir, la fase oleosa (ceras principalmente) se encontraron en el fondo del tubo y la fase acuosa como sobrenadante. Al agitar el tubo se logró resuspender el sedimento, incorporándose nuevamente ambas fases; sin embargo, el producto muestra inestabilidad física.

Tabla 26. Observaciones y resultados de evaluación de producto.

Aspecto	Observaciones y resultados
Descripción inicial	Semisólido de aspecto cremoso, color blanco brillante suave, uniforme, consistencia viscosa, brillante, libre de partículas, olor a durazno.
pH	7
viscosidad (24°C, aguja 5 20 rpm)	14367 cP.
Descripción después de ciclado térmico.	Se mantuvieron las especificaciones iniciales del producto al finalizar el ciclado térmico, sin embargo, después de 10 días de la prueba, se observó fenómeno de cremado y se desvaneció el olor a durazno dando por resultado inestabilidad física.
Centrifugación 3500 rpm. 10 min.	Se observó separación de fases, por lo tanto presenta inestabilidad física.

3.3 Pruebas de irritabilidad dérmica

Tabla 27. Resultados de irritabilidad dérmica.

Reacción cutánea	Zona de aplicación	Tiempo de exposición (minutos)	Valor de evaluación
	Conejo 1		
Eritema y formación de escara	Piel intacta	30	1
	Piel intacta	60	1
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	1
	Piel excoriada	60	1
	Piel excoriada	90	0
	Piel excoriada	120	0
Formación de edema	Piel intacta	30	0
	Piel intacta	60	0
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	0
	Piel excoriada	60	0
	Piel excoriada	90	0
	Piel excoriada	120	0
		Total	4
		IIP	1
Reacción cutánea	Zona de aplicación	Tiempo de exposición (minutos)	Valor de evaluación
	Conejo 2		
Eritema y formación de escara	Piel intacta	30	1
	Piel intacta	60	1
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	1

Formación de edema	Piel excoriada	60	1
	Piel excoriada	90	0
	Piel excoriada	120	0
	Piel intacta	30	0
	Piel intacta	60	0
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	0
	Piel excoriada	60	0
	Piel excoriada	90	0
	Piel excoriada	120	0
			Total
		IIP	1
Reacción cutánea	Zona de aplicación	Tiempo de exposición (minutos)	Valor de evaluación
Eritema y formación de escara	Conejo 3		
	Piel intacta	30	1
	Piel intacta	60	1
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	1
	Piel excoriada	60	1
	Piel excoriada	90	0
Formación de edema	Piel excoriada	120	0
	Piel intacta	30	0
	Piel intacta	60	0
	Piel intacta	90	0
	Piel intacta	120	0
	Piel excoriada	30	0
	Piel excoriada	60	0
	Piel excoriada	90	0
Piel excoriada	120	0	

Total	4
IIP	1
Promedio IIP	1

***IIP- Índice de Irritabilidad Primaria**

3.4 Resultados de estudio clínico piloto

En la tabla se encuentra la composición de la muestra según los grados de acné presentados en los participantes antes de comenzar con el tratamiento.

Tabla 28. Clasificación de los participantes según el grado de acné.

Grado de Acné	Participantes	%
Grado I	9	50
Grado II	7	39
Grado III	2	11
Grado IV	0	0
Total	18	100

La tabla muestra la evolución en la mejoría de los voluntarios durante el tratamiento aplicando los criterios de evaluación correspondientes.

Tabla 29. Evaluación de los participantes

Resultados después de tratamiento	Días de Tratamiento													
	7 días		14 días		21 días		28 días		35 días		42 días		49 días	
	Participantes	%	Participantes	%	Participantes	%	Participantes	%	Participantes	%	Participantes	%	Participantes	%
Satisfactorios	14	78	15	83	14	78	14	78	15	83	16	89	16	89
No satisfactorios	4	22	2	11	2	11	2	11	1	6	0	0	0	0
Inconclusos	0	0	1	6	2	11	2	11	2	11	2	11	2	11

A continuación se presentan las fotografías de algunos de los pacientes que formaron parte del estudio clínico piloto. Se seleccionaron las fotos de los pacientes que tuvieron mayor constancia en la aplicación del tratamiento con la crema oxigenante y además de que en éstos se observaron mejores resultados.



Se observa paciente con acumulación de grasa excesiva en forma de comedones abiertos (espinillas) en la nariz.

Se observa después de una segunda aplicación del tratamiento una nariz más limpia, sin acumulación de grasa.

Figura 24. Paciente 1.



Se observa paciente que presenta una mancha causada por una pústula mal tratada en la frente

Se observa después de cinco días de tratamiento que la mancha casi se ha desvanecido

arriba de la ceja derecha.

totalmente.

Figura 25. Paciente

ANTES

DESPUÉS



Se observa paciente con la aparición de pústulas en la parte de la sien.

Se observa después de siete días de tratamiento que las pústulas ya no presentan secreción y se están desvaneciendo.

Figura 26. Paciente 3.

ANTES

DESPUÉS



Se observa paciente con formación de pápula con oscurecimiento de la zona circundante.

Se observa después de siete días de tratamiento que la pápula se ha desvanecido y el paciente presenta un tono de piel más uniforme en la zona.

Figura 27. Paciente 4.

ANTES



DESPUÉS



Se observa paciente con presencia de comedones cerrados y abiertos (espinillas) en el mentón, con manchas pequeñas.

Se observa después de siete días de tratamiento una disminución considerable de los comedones y aclaramiento de las manchas.

Figura 28. Paciente 5.

ANTES



DESPUÉS



Se observa paciente con pápulas, pústulas, comedones abiertos (espinillas) y mancha en su espalda.

Se observa después de siete días de tratamiento una espalda más limpia de lesiones y acumulación de grasa, más uniforme al tacto, también se observa desvanecimiento ligero de las manchas.

Figura 29. Paciente 6.

CAPÍTULO 4 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con base a las consideraciones presentadas en el documento de Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza (Secretaría de Salud, 2011), establecido por la COFEPRIS, se determinó que el peróxido de hidrógeno (principio activo), está permitido para utilizarse en productos de perfumería y belleza destinados al uso en personas, siempre y cuando se respeten las condiciones de uso y concentración máxima permitida, la cual es del 4% (13vol.), en preparados para higiene de la piel.

Para la formulación propuesta en este trabajo, se utilizó una concentración de peróxido de hidrógeno menor al límite permitido, la cual fue del 3%, se eligió esta concentración considerando que el producto se aplicaría en el rostro y que la piel de esta zona es de las más delicadas del cuerpo y con gran susceptibilidad al exponerse a diversos agentes químicos, de tal forma, que se minimizara así la posible presencia de efectos adversos y siendo ésta la concentración necesaria con la cual podría obtenerse el efecto deseado tanto en rostro como en el resto del cuerpo.

En base a la bibliografía consultada, se hizo una revisión exhaustiva de las características fisicoquímicas de cada uno de las sustancias propuestas para conformar el producto oxigenante, incluyendo las propiedades terapéuticas del principio activo, ya que su análisis dio la pauta para proponer una formulación tópica y comenzar con las pruebas de preformulación pertinentes.

Se ha hablado en la literatura acerca de los beneficios que confiere el peróxido de hidrógeno a la piel, por lo cual la sustancia activa se incluyó en una forma cosmética adecuada para tener la función que se estableció.

Con base en las características generales que poseen los productos semisólidos, se decidió que una emulsión sería la forma cosmética adecuada para la piel, al contener

dentro de su formulación componentes de naturaleza hidrofílica ayudará a dar un efecto fresco, suave, de dispersión rápida y de sensación de uso no grasosa, también contiene humectantes que permitirán que el producto no se seque y que pueda mantenerse un equilibrio hídrico cuando estos componentes se depositan sobre la piel; además el producto posee componentes de naturaleza oleosa tanto aceites como ceras haciendo que la emulsión proporcione un efecto emoliente a la piel, que al ser oclusiva permita la humectación por este fenómeno o se reduzca la pérdida de agua, hay componentes en la formulación que promueven la penetrabilidad ayudando a facilitar que el oxígeno tenga mayor contacto con las células de la piel, ya que tienen la capacidad de remover las células muertas que se encuentran en la superficie del tejido cutáneo, además de que pueden actuar como vehículo para transportar y controlar la liberación del oxígeno sobre la piel.

Partiendo de un grupo de emolientes, humectantes, agentes viscosantes, conservadores y esencias, se seleccionaron los excipientes que conformarían la emulsión con base en los datos bibliográficos y experimentales obtenidos, considerando aspectos como: la acción que ejercen sobre el tejido cutáneo, compatibilidad entre éstos y la sustancia activa y su función dentro de la formulación.

Debido a que el peróxido de hidrógeno es una sustancia muy reactiva, se analizaron de forma general las estructuras de algunos de los excipientes para descartar aquellos que podrían tener alguna reacción con el principio activo de la emulsión, haciendo hincapié principalmente en los componentes lipofílicos, ya que éstos, dependiendo del grado de saturación que presenten, pueden ser susceptibles a reaccionar con especies oxidantes. Con base a la bibliografía consultada se sabe que los ácidos grasos saturados son menos reactivos en presencia de agentes oxidantes, en estos casos no se da la propagación en cadena de la oxidación, en cambio con los ácidos grasos insaturados, podrían ocurrir una peroxidación lipídica a causa de los dobles enlaces característicos, siendo éstos el punto lábil de unión para la reactividad con el oxígeno,

por esta razón se eligieron componentes lipofílicos saturados, para conformar la fase oleosa de la emulsión.

En los estudios de compatibilidad de excipiente-principio activo se observaron cambios como disminución en la consistencia del Hispagel 200, a los 90 días después de la prueba, la ficha técnica del producto menciona que éste es estable en preparados decolorantes los cuales tienen una concentración de peróxido de hidrógeno que van del 4 al 12%, sin embargo, para la prueba de compatibilidad se utilizó una concentración del 30%, la cual fue excesiva ya que provocó la desestabilización del gel, disminuyendo su consistencia.

Para preparar el producto oxigenante se utilizaría una concentración de peróxido del 3%, en la cual el Hispagel 200 conserva sus propiedades físicas y químicas, incluyendo su consistencia.

Con respecto a la esencia frutal, se eligió la de durazno ya que es muy utilizado en aromaterapia por sus propiedades relajantes, estimulantes, astringentes y antisépticas, además de que la superficie del durazno se asocia con la textura suave de la piel sin imperfecciones.

En los estudios de compatibilidad entre la esencia y la sustancia activa se observó similitud en los resultados con la bergamota y durazno, en ambos casos disminuyó el aroma después de los 60 días. Para seleccionar entre la esencia de bergamota y la de durazno fueron considerados los resultados obtenidos en un sondeo realizado a 78 personas de entre 18 y 50 años, donde el 76%, expresó que el aroma más agradable fue el de durazno, mientras que para el 24% fue el olor a bergamota.

Con respecto a los demás excipientes, no presentaron algún tipo de incompatibilidad con el principio activo, ya que las características físicas y químicas se conservaron por lo menos hasta los 90 días que duró la prueba.

Por lo indicado anteriormente fueron seleccionados solo aquellos excipientes que favorecieron la obtención de un producto que cubriera con las especificaciones requeridas en el diseño, motivo por el cual se propusieron diversas formulaciones.

Para llevar a cabo el análisis de las diferentes propuestas de formulación, se evaluaron las características físicas y de uso de cada una de éstas, hasta obtener aquella que cumpliera con la descripción establecida en un inicio, siendo los parámetros a evaluar el aspecto, la consistencia, la facilidad de extendibilidad y remoción del producto, ya que estos factores reflejan de primera instancia, que tan estable, eficaz y práctico es el producto.

La crema oxigenante fue sometida a prueba de ciclado térmico, después de finalizar los ciclos se observaron cambios en su consistencia, sin embargo, al estabilizarse a temperatura ambiente este sigue manteniéndose dentro del rango de viscosidad especificada, con respecto a la esencia se percibió disminución del aroma a durazno, esto puede deberse al incremento en la temperatura de cada ciclo que provocó la evaporación de la esencia, debido a que este tipo de sustancias en general son muy volátiles. También podría deberse a que el peróxido de hidrógeno tiene un aroma característico difícil de enmascarar, por lo cual, en trabajos posteriores con este activo, se recomienda modificar la proporción de la esencia o sustituirla por otra que logre enmascarar el olor del principio activo por un tiempo más prolongado y que a su vez sea agradable, suave y principalmente compatible con el activo.

Con respecto a la apariencia la crema permaneció homogénea, brillante y sin separación de fases. En cambio al someter el producto a centrifugación, se provocó la separación de fases de la emulsión, observándose un fenómeno de sedimentación, siendo esta una manifestación de inestabilidad reversible, ya que después de suspender el sedimento con el líquido, se lograron incorporar ambas fases, indicando que tal vez el sistema de homogenización no fue el adecuado o las condiciones de proceso (tiempo de mezclado) no fue el suficiente, por lo que se procedió a fabricar otro

lote de producto donde se utilizó un sistema de homogenización en licuadora a alta velocidad durante 20 segundos y se obtuvo un producto con una mejor estabilidad.

En las pruebas de estabilidad de anaquel, después de 120 días se observó disminución en la consistencia de la crema, sin separación de fases, con ligero olor a peróxido y a durazno.

Como se observa el problema principal de la crema es la disminución en la consistencia, esto puede deberse a factores relacionados con la composición del producto, con el proceso de fabricación, al envase primario o a las condiciones de almacenamiento. Para descartar algunos de los factores mencionados anteriormente se almacenó el producto a una temperatura de 15°C, observándose que éste presentaba la consistencia adecuada después de 120 días de monitoreo. Por lo que se puede inferir que la crema debe mantenerse en un lugar fresco y seco para conservar sus cualidades, la variación de las condiciones de temperatura harán que la crema sufra inestabilidad física.

En la prueba de irritabilidad dérmica los resultados fueron obtenidos con base en los criterios establecidos por la FEUM 9ª ed, ya que se tomó como referencia el método general de análisis planteado en ésta, se hicieron modificaciones en el tiempo de contacto con la piel del conejo considerando las características y uso del producto. Al aplicar la crema oxigenante en los conejos, ninguno presentó algún movimiento brusco o fuera de lo normal que indicara que la crema les provocó alguna sensación desagradable, solo se observó un ligero enrojecimiento en su piel 30 minutos después de la aplicación, esta respuesta se atenuó a los 40 minutos aproximadamente, cuando ya se había retirado el parche con el producto.

Se determinó el índice de irritabilidad primaria (IIP) el cual fue de valor 1, tanto para piel intacta como para piel erosionada, esto indica que el producto cosmético es ligeramente irritante, por cual requiere de medidas de protección durante su uso.

Posteriormente a la determinación del índice de irritabilidad primaria, se hizo una investigación acerca de la aplicación de productos dermocosméticos a nivel Cosmetología Profesional en cabinas de belleza (Spa), para conocer la serie de fases (limpieza, tonificación, corrección y protección) dentro de la metodología, mediante una entrevista realizada a una Cosmetóloga la cual menciona que esta serie de fases se llevan a cabo como rutina al aplicar tratamientos en la piel y que además son necesarias para obtener resultados palpables al concluir dicho tratamiento. Menciona la cosmetóloga que en la fase de limpieza se debe eliminar todo residuo de productos aplicados sobre la piel y también provocar la exfoliación para poder promover la penetración de activos y tener el resultado esperado. Si los productos se colocan sobre la piel sucia no se tendría el mismo efecto, por lo que, a decir de la cosmetóloga, la etapa de limpieza es fundamental para obtener mejores resultados y que es con el uso del ácido glicólico que se promueve la exfoliación y esto tal vez contribuyó para maximizar los efectos en el tratamiento con la crema oxigenante. El ácido glicólico utilizado en este trabajo fue al 5%, con el cual se logra una exfoliación sin llegar a lo que se conoce como peeling, donde se emplean concentraciones mucho más elevadas (40-42%).

Como siguiente actividad, se realizó un protocolo clínico a través del cual se describieron de forma breve y precisa las actividades a efectuar para la evaluación de los beneficios del producto oxigenante, en el cual se plantearon los puntos mínimos indispensables para llevar a cabo un estudio clínico piloto de la manera más formal y ética posible, además de proporcionar un documento de consentimiento informado a cada uno de los posibles participantes, que contenía un resumen acerca de las características y propósitos del estudio clínico así como los riesgos y beneficios potenciales, horarios y duración del tratamiento, basados en esta información los sujetos decidieron participar o no en el estudio. En este documento se anotaron los datos personales de cada voluntario, así como su firma de consentimiento en caso de formar parte del estudio clínico.

Se hizo un monitoreo de cada paciente registrando los días de aplicación del tratamiento, las evidencias fotográficas y las observaciones necesarias, resguardando la identidad de los pacientes.

Debido a los recursos disponibles, al tiempo con el que se contaba y a factores ajenos al proyecto, se encontraron ciertas limitaciones durante el estudio clínico, para poder efectuarlo con mayor formalidad. Algunos de los principales inconvenientes fueron: la omisión de la solicitud a las autoridades sanitarias correspondientes encargadas de la aprobación del protocolo clínico para llevar a cabo el estudio, otro problema fue la diferencia en la duración del tratamiento de algunos de los sujetos, ya que aún cuando en la mayoría de éstos se completaron las 6 o 7 aplicaciones, contempladas una vez por semana, hubieron otros pacientes en los que el tratamiento no fue continuo e inclusive fue incompleto, por lo cual los resultados obtenidos fueron inconclusos en algunos casos.

Después de hacer un diagnóstico del grado de acné de cada paciente se obtuvo que el 50% de éstos presentaron grado I, característico por la aparición de comedones, en los cuales se observaba a simple vista la extremidad negra de la espinilla, el 39% grado II, distinguido por la aparición de comedones, pápulas y pústulas ya que presentaban, puntos negros y elevaciones rojizas cónicas sin y con supuración respectivamente, el 11% mostraron acné grado III, en los cuales se observaron nódulos, característicos por inflamación, enrojecimiento y con mayor elevación y extensión que las pápulas y pústulas.

En el análisis de resultados del estudio clínico piloto, se hizo una comparación fotográfica para evaluar los efectos del tratamiento oxigenante sobre la piel, aplicando los criterios de evaluación mencionados en el protocolo clínico.

Se obtuvo una respuesta satisfactoria en la mayoría de las pacientes, ya que se observó una reducción significativa de comedones, pápulas, lesiones inflamatorias y

producción de sebo después del tratamiento, por lo cual el producto es eficaz para combatir problemas de acné.

De acuerdo a los resultados observados en el estudio clínico se obtuvo lo siguiente: el 78% de los pacientes mostraron una respuesta satisfactoria en no más de 7 días, ya que la mayoría comentó que el desvanecimiento de la imperfección cutánea fue de tres a cuatro días después del tratamiento con el producto oxigenante. El 22% de los sujetos mostraron una respuesta no satisfactoria durante los primeros 7 días, ya que persistieron las afecciones acnéicas.

A medida que transcurrió el tratamiento se observaron mejores resultados en la mayoría de los pacientes ya que además de eliminar lesiones ocasionadas por el acné en un tiempo relativamente corto, el producto retardaba la aparición de nuevas afecciones acnéicas. Cabe mencionar que en el 11% de los pacientes que no concluyeron el estudio clínico no se lograron obtener resultados contundentes.

Para tener un punto de referencia que permitiera evaluar la eficiencia del producto, se tomó en cuenta el tiempo que tarda en desaparecer una lesión acnéica sin tratamiento y considerar que esto variará según el tipo y el grado de afección, además de la predisposición de cada sujeto, por lo cual se le preguntó a cada paciente antes de comenzar el tratamiento, con qué continuidad aparecían las lesiones, en qué tiempo desaparecían y cuáles eran las más frecuentes, la mayoría de los pacientes manifestaron que las lesiones de acné más frecuentes antes de iniciar el tratamiento eran granos y espinillas y que las lesiones de acné más frecuentes desaparecían aproximadamente en una semana o más, además de las lesiones que aparecían en días posteriores.

Los resultados anteriores pueden justificarse con base en la bibliografía consultada, por medio de la cual se sabe que la crema oxigenante contiene componentes (excipientes y principio activo) que actúan sobre la piel contra lesiones acnéicas ya que poseen

propiedades antisépticas, queratolíticas y emolientes. Principalmente el peróxido de hidrógeno por su acción antiséptica tiene la capacidad de eliminar diversos tipos de microorganismos, incluyendo bacterias asociadas al acné, como por ejemplo *Propionibacterium acnés*, pues dicho microorganismo es susceptible a agentes oxidantes, por lo cual, el oxígeno liberado, (producido por el mecanismo enzimático entre la catalasa de la piel y el peróxido de hidrógeno), es un elemento tóxico para este tipo de microorganismo puesto que se encuentra clasificado dentro de los anaerobios estrictos. Excipientes como el propilenglicol, tiene capacidad queratolítica haciendo que se reduzca el grosor de la capa córnea para que el activo pueda penetrar con mayor facilidad la piel. Emolientes como: monoestearato de glicerilo, alcohol cetílico, tween, polietilenglicol y ácido esteárico, pueden penetrar los folículos polisebáceos y dermis dando mayor elasticidad a la piel, además de hidratar por oclusión el estrato córneo evitando la evaporación tanto del agua como del oxígeno de las capas más profundas del órgano cutáneo. Todos estos componentes en conjunto promueven la acción del principio activo, además de permitir la depuración del sebo, evitando que se acumule, disminuyendo así la aparición de lesiones acnéicas como espinillas, pústulas, furúnculos, pápulas, quistes, etc.

También se logró ver en pacientes que presentan líneas de expresión marcadas una disminución de éstas, con estas evidencias se puede atribuir a la crema oxigenante un efecto antiarrugas o antiedad. Tendrían que efectuarse otras pruebas para corroborar esta situación.

CAPÍTULO 5 CONCLUSIONES

Para llevar a cabo la investigación y lograr los objetivos planteados, fue necesario realizar una revisión adecuada y completa de diversas referencias bibliográficas, con las cuales se justificó gran parte de lo planteado en este trabajo y de esta forma se determinó la necesidad a atender con el diseño de un producto cosmecéutico.

Fue de suma importancia consultar fuentes oficiales que dieran la pauta para decidir si el proyecto era factible para realizarse, principalmente para verificar si la sustancia activa del producto contemplado, estaba permitida para el uso en personas y bajo qué concentraciones, además de conocer antecedentes acerca de sus propiedades físicas químicas y biológicas, así como también su compatibilidad con los demás componentes de la formulación.

Mediante pruebas de preformulación, se logró recabar información útil, siendo esta la base que determinó la estabilidad, eficacia y seguridad del producto, así mismo, durante la etapa de formulación se obtuvo una propuesta de formulación adecuada con peróxido de hidrógeno, en presentación de emulsión (crema), que después de ser evaluada mediante pruebas de control de calidad, mostró tener características organolépticas, físicas y deseables para su utilización, con las especificaciones establecidas, consiguiendo de esta forma un producto es funcional para su uso.

A partir de pruebas de ciclado térmico y centrifugación se obtuvo información importante sobre la estabilidad del producto, por medio de las cuales se detectaron algunos problemas de inestabilidad del mismo, por lo anterior, se realizaron pruebas de estabilidad de anaquel a diferentes condiciones, mostrando que a temperatura ambiente el producto pierde su consistencia antes de 120 días, mientras que a temperatura de 15°C el producto es estable, ya que mantiene sus características iniciales por más de 120 días.

Se efectuó la prueba de irritabilidad dérmica en conejos en base a la FEUM 9^a, calculando el índice de irritabilidad primaria de la crema oxigenante, determinando así, que el producto es ligeramente irritante, de modo que deberán tomarse precauciones durante su uso.

Se propuso un protocolo de investigación clínica con los puntos mínimos indispensables para poder iniciar un estudio clínico piloto, a pesar de las limitaciones presentadas, se consiguió evaluar los beneficios que la crema oxigenante puede proporcionar a la piel de un grupo de 18 personas.

Con apoyo de evidencias fotográficas se logró determinar la eficacia y eficiencia de la crema oxigenante propuesta, para combatir lesiones ocasionadas por el acné ya que en la mayoría de los casos los resultados fueron satisfactorios, además de que afección desaparecía en un tiempo relativamente corto.

El estudio clínico piloto es de gran importancia ya que dependiendo de los resultados obtenidos en éstos se decidirá si se realiza o no un estudio más extenso sobre un producto.

ANEXOS

a) Procedimiento Normalizado de Operación para la fabricación de la crema oxigenante.

FABRICACIÓN DE CREMA OXIGENANTE CON PERÓXIDO DE HIDRÓGENO AL 3% (H ₂ O ₂)			PNO DE MANUFACTURA																															
			PNO:	Pág.: 1 de 3																														
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Noviembre, 2010																															
CLAUDIA ANGÉLICA NIETO VALLE	JUAN CARLOS VILCHIS CHÁVEZ	LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Substituye a: nuevo																															
<p>1. TAMAÑO ESTÁNDAR DE LOTE: 500 g.</p> <p>2. DESCRIPCIÓN: semisólido de aspecto cremoso, suave, uniforme, consistencia viscosa, de color blanco, aroma suave a durazno, brillante, libre de partículas.</p> <p>3. FORMULACIÓN:</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Ingredientes</th> <th style="text-align: right;">c/a 500 g</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peróxido de Hidrógeno al 30%</td> <td style="text-align: right;">50.00 mL</td> </tr> <tr> <td>Hispagel 200</td> <td style="text-align: right;">50.00 g</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol 4000</td> <td style="text-align: right;">35.00 g</td> </tr> <tr> <td>Aceite de silicón (Dimeticona 200-350)</td> <td style="text-align: right;">35.00 g</td> </tr> <tr> <td>Propilenglicol</td> <td style="text-align: right;">25.00 g</td> </tr> <tr> <td>Alcohol Cetílico</td> <td style="text-align: right;">20.00 g</td> </tr> <tr> <td>Monoestearato de Glicerilo</td> <td style="text-align: right;">20.00 g</td> </tr> <tr> <td>Ácido esteárico</td> <td style="text-align: right;">15.00 g</td> </tr> <tr> <td>Tween 20</td> <td style="text-align: right;">10.00 g</td> </tr> <tr> <td>Miristato de isopropilo</td> <td style="text-align: right;">10.00 g</td> </tr> <tr> <td>Metilparabeno</td> <td style="text-align: right;">4.00 g</td> </tr> <tr> <td>Propilparabeno</td> <td style="text-align: right;">2.00 g</td> </tr> <tr> <td>Esencia de durazno</td> <td style="text-align: right;">0.25 mL</td> </tr> <tr> <td>Agua destilada c.b.p.</td> <td style="text-align: right;">500.00 g</td> </tr> </tbody> </table>					Ingredientes	c/a 500 g	Peróxido de Hidrógeno al 30%	50.00 mL	Hispagel 200	50.00 g	Polietilenglicol 4000	35.00 g	Aceite de silicón (Dimeticona 200-350)	35.00 g	Propilenglicol	25.00 g	Alcohol Cetílico	20.00 g	Monoestearato de Glicerilo	20.00 g	Ácido esteárico	15.00 g	Tween 20	10.00 g	Miristato de isopropilo	10.00 g	Metilparabeno	4.00 g	Propilparabeno	2.00 g	Esencia de durazno	0.25 mL	Agua destilada c.b.p.	500.00 g
Ingredientes	c/a 500 g																																	
Peróxido de Hidrógeno al 30%	50.00 mL																																	
Hispagel 200	50.00 g																																	
Polietilenglicol 4000	35.00 g																																	
Aceite de silicón (Dimeticona 200-350)	35.00 g																																	
Propilenglicol	25.00 g																																	
Alcohol Cetílico	20.00 g																																	
Monoestearato de Glicerilo	20.00 g																																	
Ácido esteárico	15.00 g																																	
Tween 20	10.00 g																																	
Miristato de isopropilo	10.00 g																																	
Metilparabeno	4.00 g																																	
Propilparabeno	2.00 g																																	
Esencia de durazno	0.25 mL																																	
Agua destilada c.b.p.	500.00 g																																	

FABRICACIÓN DE CREMA OXIGENANTE CON PERÓXIDO DE HIDRÓGENO AL 3% (H ₂ O ₂)			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO:	Pág.: 2 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Noviembre, 2010	
CLAUDIA ANGÉLICA NIETO VALLE	JUAN CARLOS VILCHIS CHÁVEZ	LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Substituye a: nuevo	
<p>4. MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1 MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 vaso de precipitados de vidrio de 1000 mL. - 1 vaso de precipitados de vidrio de 500 mL. - 3 vasos de precipitados de vidrio de 250 mL. - 2 espátulas de acero inoxidable. - 1 espátula de cromo níquel. - 1 pipeta graduada de vidrio de 10 mL. - 1 pipeta graduada de de vidrio de 1 mL. - 2 agitadores de vidrio. - 1 termómetro. <p>4.2 EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 parrillas de calentamiento. - 1 licuadora con vaso papillero. - 1 balanza analítica. - 1 balanza granataria. <p>5. SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado para la manufactura y control de la crema oxigenante de peróxido de hidrógeno, debe de portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de látex en buen estado, no debe de portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos, en el proceso, deberá realizar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6. PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. - Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. - Verificar que las materias primas requeridas están aprobadas. 				

FABRICACIÓN DE CREMA OXIGENANTE CON PERÓXIDO DE HIDRÓGENO AL 3% (H ₂ O ₂)			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO:	Pág.: 3 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Noviembre, 2010	
CLAUDIA ANGÉLICA NIETO VALLE	JUAN CARLOS VILCHIS CHÁVEZ	LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Substituye a: nuevo	
<p>PROCESO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verter en un vaso de precipitados de 250 mL aproximadamente 20 mL de agua destilada y adicionar el Hispagel 200, el polietilenglicol 4000, el propilenglicol, el metilparabeno y el Tween 20. Mezclar con la varilla de vidrio en forma suave y constante, colocar el vaso sobre la parrilla de calentamiento y calentar suavemente, manteniendo una agitación suave y constante con varilla de vidrio hasta alcanzar una temperatura entre 60-65°C. (Fase acuosa). 2. Por otro lado, tarar un vaso de precipitados de 1000 mL y adicionar en él, el miristato de isopropilo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, aceite de silicón y el propilparabeno. Mezclar con varilla de vidrio en forma suave y constante, colocar el vaso de precipitados en la parrilla de calentamiento y comenzar a calentar en forma suave y constante con la varilla de vidrio hasta alcanzar una temperatura entre 60-65°C. (Fase oleosa). 3. Verter 300 mL de agua destilada en un vaso de precipitados de 500 mL, colocar el vaso sobre la parrilla de calentamiento y calentar el agua hasta alcanzar una temperatura entre 60-65°C. 4. Cuando ambas fases se encuentren a la misma temperatura +/-1°C y todos los ingredientes estén integrados, verter la fase acuosa (vaso de precipitados de 250 mL) a la fase oleosa contenida en el vaso de precipitados de 1000 mL, lavar el vaso con agua caliente en dos ocasiones. Mezclar fuertemente con varilla de vidrio e inmediatamente verter esta mezcla al vaso papillero, cerrar y colocarlo en la base de la licuadora, agitar a velocidad alta durante 20 segundos, retirar el vaso papillero de la licuadora, destapar con cuidado y verter la emulsión formada en el vaso de precipitados de 1000 mL. Dejar enfriar a temperatura ambiente hasta alcanzar una temperatura aproximada de 40-45°C. 5. Enseguida adicionar el peróxido de hidrógeno, agitar con varilla de vidrio en forma suave y constante hasta incorporar perfectamente, posteriormente adicionar la esencia y homogenizar completamente la mezcla, agitando con varilla de vidrio en forma suave y constante. 				

FABRICACIÓN DE CREMA OXIGENANTE CON PERÓXIDO DE HIDRÓGENO AL 3% (H ₂ O ₂)			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO:	Pág.: 4 de 4
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: Noviembre, 2010	
CLAUDIA ANGÉLICA NIETO VALLE	JUAN CARLOS VILCHIS CHÁVEZ	LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Substituye a: nuevo	
<p>6. Llevar a peso final con agua destilada a la misma temperatura a la que esté el producto. Homogeneizar con varilla de vidrio, mezclando suave y constantemente.</p> <p>7. DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descripción: semisólido de aspecto cremoso, suave, uniforme, consistencia viscosa, aroma suave, brillante, libre de particular. - pH (20°C): - viscosidad (15°C): - color: blanco brillante - olor: durazno 				

b) Carta consentimiento.

CARTA CONSENTIMIENTO

PROYECTO

Propuesta de formulación de crema con acción oxigenante para la piel.

OBJETIVO

El objetivo del estudio clínico piloto es evaluar la eficacia y eficiencia de crema oxigenante con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) al 3% y así determinar los beneficios que ésta puede proporcionar a la piel, en pacientes con diversos grados de acné.

INFORMACIÓN PARA EL VOLUNTARIO

Para poder participar como voluntario en el estudio es necesario firmar la presente carta de consentimiento. Se requiere para su participación en el estudio contar un buen estado de salud, sobre todo, no tener ningún problema de tipo cutáneo (dermatitis, psoriasis, etc.) que requiera de la aplicación o toma de un medicamento para su control o cura ya que, esto podría alterar los resultados esperados y/o causar algún tipo de efecto adverso como una dermatitis leve hasta una irritación dérmica severa.

Será requisito para el voluntario que desee participar en el estudio, presentar un problema de acné, es decir que tenga barros y espinillas en cara, cuello, espalda y/o hombros principalmente.

Antes de iniciar con la aplicación del producto a probar se le realizará una revisión de la piel en la zona que presente el padecimiento, se le tomará una fotografía (siempre se tendrá el cuidado de resguardar su identidad).

El producto lo aplicara personal capacitado para su uso y se le indicara paso a paso el procedimiento que se realizara y mostrándole el producto que usted requiere según la zona que se vaya a tratar.

El estudio se llevará a cabo en un lapso de 6 a 7 semanas, tiempo en el cual se harán revisiones a cada voluntario, para observar los avances (disminución del problema de acné), el producto se aplicará una vez por semana y será necesario fotografiar la zona tratada. Se acordará con el paciente, día, hora y lugar para las aplicaciones y revisiones.

RIESGOS

El producto a utilizar es de uso únicamente tópico, sin embargo, puede llegar a presentar algún efecto adverso sobre la piel que puede ir desde un eritema (enrojecimiento del área), pasando por edema (inflamación), prurito, escozor, ardor, o formación de ámpulas como un efecto de irritación muy fuerte.

Esta sintomatología puede presentarse por hipersensibilidad de la persona a uno o varios componentes de la formulación, o bien, estrictamente al activo contenido en el producto, también cuando no se sigan las instrucciones de uso en forma adecuada, haciendo que exista un mal empleo del mismo.

En caso de presentar algún efecto adverso por leve que sea, se recomienda dejar de aplicar usar el producto, deberá lavar con agua la zona de aplicación, si las molestias persisten, deberá acudir al médico y dar aviso de lo ocurrido a los responsables del proyecto.

CONFIDENCIALIDAD

Se mantendrá la confidencialidad del nombre e identidad de cada sujeto en todo momento. No aparecerá su nombre en ningún documento en que se divulgue los resultados del estudio. Se utilizarán las fotografías que se les tomen durante el estudio, pero éstas deberán resguardar en forma apropiada su identidad.

PARTICIPACIÓN

Es totalmente voluntaria su participación en el estudio clínico piloto. Si después de leer el presente documento, desea no ingresar al mismo, se respeta su decisión, así mismo si decide dejar de participar en algún momento durante el estudio, lo puede hacer, solo se le solicitara dar aviso a los responsables del seguimiento de su caso de la decisión que ha tomado y de la causa de la misma.

INFORMACIÓN

Para mayor información se le indica que las responsables del proyecto son:

M. en I. Liliana Aguilar Contreras Tels. 56560493 y 0445554503844

Q.F.B. Claudia Angélica Nieto Valle Tels. 57129763 y 0445536497036

Yo _____ certifico que he recibido la Carta de Consentimiento Informado y estoy de acuerdo en participar en el estudio clínico piloto indicado en este documento.

Fecha: _____

Domicilio Completo: _____

Tel.: _____

Firma del paciente

TESTIGOS

Nombre: _____

Relación con el paciente: _____

Domicilio Completo: _____

Firma de testigo

NOMBRE Y FIRMA DE RESPONSABLES DEL ESTUDIO

M. en I. Liliana Aguilar Contreras

Q.F.B. Claudia Angélica Nieto Valle

c) Lista de tablas.

Lista de tablas		Pág.
Tabla 1. Afecciones Estéticas más Frecuentes de la piel.....		20
Tabla 2. Propiedades Fisicoquímicas del H ₂ O ₂		26
Tabla 3. Características de los diferentes tipos de emulsiones.....		31
Tabla 4. Valores de HLB de algunos emulgentes.....		36
Tabla 5. Valores requeridos de HLB para diversos aceites y ceras.....		37
Tabla 6. Inestabilidad reversible de emulsiones.....		42
Tabla 7. Inestabilidad irreversible de emulsiones.....		43
Tabla 8. Elementos de consentimiento informado.....		56
Tabla 9. Etapas de estudio clínico.....		58
Tabla 10. Excipientes utilizados para la prueba.....		66
Tabla 11. Condiciones de ciclado térmico.....		70
Tabla 12. Condiciones de centrifugación.....		70
Tabla 13. Especificaciones del producto terminado.....		71
Tabla 14. Valores asignados a las reacciones cutáneas (Eritema y formación de escara) por la Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos 9ªEd.....		72
Tabla 15. Valores asignados a las reacciones cutáneas (formación de edema) por la Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos 9ªEd.....		73
Tabla 16. Índice de irritación primaria (FEUM 9ª ed.).....		73
Tabla 17. Propiedades fisicoquímicas del peróxido de hidrógeno.....		77
Tabla 18. Prueba de compatibilidad entre principio activo y excipientes.....		85
Tabla 19. Propuestas de formulación.....		87
Tabla 20. Descripción de Propuestas de formulación.....		88
Tabla 21. Propuesta de formulación elegida.....		89

Tabla 22. Datos de medición de viscosidad.....	90
Tabla 23. Resultados de viscosidad.....	90
Tabla 24. Resultados de prueba de remoción.....	90
Tabla 25. Resultados de la prueba de ciclado térmico.....	91
Tabla 26. Observaciones y resultados de evaluación de producto.....	92
Tabla 27. Resultados de irritabilidad dérmica.....	93
Tabla 28. Clasificación de los pacientes según el grado de acné.....	95
Tabla 29. Evaluación de los pacientes.....	95

d) Lista de figuras.

Lista de figuras		Pág.
Figura 1. Estructura de la piel.....		10
Figura 2. Representación de estratos de la piel.....		12
Figura 3. Rutas de penetración en la piel.....		15
Figura 4. Acné vulgar.....		21
Figura 5. Comedones abiertos con su típico tapón negro.....		24
Figura 6. Pápula.....		24
Figura 7. Nódulos.....		25
Figura 8. Quistes.....		26
Figura 9. Diversidad de agentes tensoactivos con base a su HLB.....		36
Figura 10. Inestabilidad de emulsiones.....		43
Figura 11. Estudios preclínicos.....		58
Figura 12. Estructura de química del poliacrilato de glicerina.....		78
Figura 13. Estructura química del propilenglicol.....		79
Figura 14. Estructura química del polietilenglicol.....		79
Figura 15. Estructura química del tween 20.....		80
Figura 16. Estructura química del span 80.....		80
Figura 17. Estructura química del alcohol cetílico (ácido graso saturado).....		81
Figura 18. Estructura química del monoestearato de glicerilo.....		81
Figura 19. Estructura química de la dimeticona.....		82
Figura 20. Estructura química del miristato de isopropilo.....		82

Figura 21. Estructura química del ácido esteárico (ácido graso saturado).....	83
Figura 22. Estructura química de la cera de abeja.....	83
Figura 23. Estructura química de los parabenos.....	84
Figura 24. Paciente 1.....	96
Figura 25. Paciente 2.....	96
Figura 26. Paciente 3.....	97
Figura 27. Paciente 4.....	97
Figura 28. Paciente 5.....	98
Figura 29. Paciente 6.....	98
Figura 30. Paciente 7.....	99

REFERENCIAS

Referencias bibliográficas

- Altman, N. (1996). *Terapias de Oxígeno para una Óptima Salud y Vitalidad*. México: Editorial Lasser Press Mexicana.
- Arias, T. (1999). *Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Usos*. Washington: Organización Panoamericana de la Salud.
- Aulton, M. (2004). *Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas* (2ª. Edición). Génova, España: Elsevier.
- Bonadeo, I. (1993). *Cosmética Ciencia y Tecnología* (7ª. Edición). Madrid, España: Editorial ciencia 3.
- Bondi/Jegasothy/Lazarus. (1993). *Dermatología Diagnóstico y Tratamiento. Manuales clínicos*. Argentina: Panamericana Editorial Médica.
- Burger, H. e. (2000). *Tecnología Farmacéutica*. España: Editorial Acriba.
- Burke, M., & Walsh, M. (1998). *Enfermería gerontológica: Cuidados integrales del adulto mayor*. Madrid, España: Harcourt Brace.
- Chance B, M. A. (1955). *Assay of Catalases and Peroxidases*. (M. i. enzymology, Ed.) New York: Academic.
- Charlet, E. (1996). *Cosmética para Farmacéuticos*. Zaraza, España: Editorial ACRIBA S.A.
- Cruz, A. (2004). *Acné: un Tratamiento Naturista*. México: Editorial Selector.
- Daniels, R. (s.f.). *Strategies for Skin Penetration Enhancement*, Skin Care Forum 37.
- Domínguez, A. (2007). *Diccionario Terminológico de las Ciencias Farmacéuticas* (1ª. Edición). Barcelona, España: Ariel.
- Draelos, Z. (2006). *Cosmecéuticos. Dermatología Estética*. Génova, España: Editorial Elsevier.
- Fauli, C. (1993). *Tratado de Farmacia Galénica*. Editorial Farmacia 2000.
- Franco Morales, I. A. (UNAM D.F Facultad de Química, 2000). *Desarrollo Farmacéutico e Industrial de un Shampoo y Acondicionador para el cabello y gel para baño*. Tesis (para obtener el grado de Químico Farmacéutico Biólogo).

- Graciani, E. (2006). *Los aceites y grasas composición y propiedades*. Madrid, España: Mundi-Prensa.
- Hadju J, W. S. (1977). *Properties of human erythrocyte catalases after crosslinking with bifunctional reagents: symmetry of the quaternary structure*. *Eur J Biochem*.
- Hanna, S. S. (2006). *Acne vulgaris: More than skin deep*. *Dermatol Online*.
- Helman, J. (1982). *Farmacotecnia Teoría y Práctica*. México: Editorial continental.
- Herane, M. I. (2000). *Dermatología*. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo.
- Hernández Ávila, M. (2009). *Epidemiología diseño y analisis de estudios*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández, G. M. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández, M. Z. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. Madrid, España: Editorial Panamericana.
- Herrera, J. (2006). *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Madrid, España: Elsevier.
- Jover Botella, A. G. (2004). *Farmacia Práctica. Manual del Auxiliar de Farmacia*. Madrid, España: Editorial MAD.
- Korolkovas, A. B. (1983). *Farmacéutica, Compendio Esencial de Química*. Barcelona, España: Editorial Reverté.
- Lachman, L. L. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmaceutical* (3ª. Edición). E.U.A.: Lea & febiger.
- Lane Lilley, L. (2000). *Farmacología en Enfermería* (2ª. Edición). Madrid, España: Harcourt.
- Lauwerys, R. (1994). *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*. Barcelona, Paris: Editorial MASSON.
- Martini, C., Chivot, M., & Peyrefitte, G. (1997). *Dermocosmética y Estética: Cosmetología*. Barcelona, España: Masson.
- Mendoza Patiño, N. (2008). *Farmacología Médica*. D.F, México: Editorial Panamericana.
- Palomino, M. (2001). Fisiología de la piel: Bibliotecas de UNMSM. 11 (2).

- Poole, J. W. (1982). *Preformulación. Manual de FMC*.
- Quiroga, M. (1987). *Cosmética Dermatológica Práctica* (5ª. Edición). Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo.
- Rassner, G. (1999). *Manual y Atlas de Dermatología* (5ª. Edición). Madrid, España: Editorial Harcourt.
- Remington. (2003). *Farmacía* (Vol. Tomo 1). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Ross, P. (2007). *Histología*. Madrid, España: Editorial Panamericana.
- Ruíz, S. J. (2009). *Problemas de Laboratorio Químico y Farmacéutico* (2ª. Edición). Barcelona, España: Elsevier.
- Sala, A. M. (1996). *Diseño e Interpretación de Pruebas Farmacológicas en Control de Calidad*. Lima, Perú.
- Sánchez, F. y. (2000). *Bases para la Atención Farmacéutica del Acné vulgar*. Madrid, España: Editorial Díaz de Santos.
- Sobotta, W. (2006). *Histología*. España, Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Valdés Webster, R. (2007). *Acné juvenil inflamatorio. Evaluación de la calidad de vida con la encuesta SF-36*. Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Dermatología , Universidad Nacional Autónoma de México.
- Vélez, H., William, R., & Borrero, J. (2002). *Dermatología Fundamentos de Medicina* (6ª. Edición). Medellín, Colombia: Editorial CIB.
- Wilkinson, J. B. (1999). *Cosmetología de Harry*. Madrid, España: Ediciones Díaz Santos.
- Zoe, D. (2010). *Cosmetic Dermatology. Products & Procedures*. USA: Wiley-Blackweel.

Referencias electrónicas

- *Acofarma.com*. (1950). Citado 10 de octubre de 2010, de Ficha de información técnica de agua oxigenada.
http://www.acofarma.com/bd/ficheros/fichas_tecnicas/AGUAOX100_110.htm
- *Ámbito Farmacéutico. Dermofarmacía*. (9 de septiembre de 2009). Citado el 7 de octubre de 2010, de Acné vulgar. Clasificación y tratamiento.

<http://www.elsevier.es/farma/ctl>

- *Bio-Medicina*. (s.f.). Citado el 11 de octubre de 2010, de Oxígeno y Cosmética. <http://www.bio-medicina.net/oxigenocosmetica.html>
- *Botanical Online. La piel*. (1999). Citado el 2 de Noviembre de 2010. <http://www.botanical-online.com/piel.htm>
- C., P. R. (4 de Agosto de 2009). *Scribd*. Citado el 16 de octubre de 2010, de El Sistema del Balance Hidrofílico- Lipofílico Historia y Aplicaciones. <http://www.scribd.com/doc/14073925/-El-Sistema-del-Balance-HidrofílicoLipofílico-Historia-y-Aplicaciones>
- *Cibiexperimental*. (s.f.). Citado el 21 de diciembre de 2010. http://cibiexperimentalii.blogspot.com/2011_02_04_archive.html
- *Control de calidad del producto cosmético*. (s.f.). Citado el 11 de enero de 2011. http://prontus.uv.cl/pubacademica/pubprofesores/s/pubsanchezvirginia/site/artic/20080411/asocfile/laboratorio__ccalidad.pdf
- *Coro Prieto: estética zentruma*. (s.f.). Citado el 12 de octubre de 2010, de Tratamientos faciales. <http://www.coroprieto.com/hiru.htm>
- *Dermatología. Acné vulgar*. (25 de julio de 2003). Citado el 20 de octubre de 2010, de Hospital de clínicas UFPR. http://www.hc.ufpr.br/acad/clinica_medica/dermatologia/acne.htm
- *Descripción de Estudios Clínicos*. (s.f.). Citado el 20 de octubre de 2010. <http://www.inmunoterapiatumoral.com/estudios-clinicos/que-es-un-estudio-clinico.shtml>
- Dinelli, A. (25 de mayo de 2006). *Funciones de la Piel MailxMail*. Citado el 6 de Septiembre de 2010, de Cosmetología: funciones de la piel. <http://www.mailxmail.com/curso-cosmetologia/funciones-piel>
- *Emulsiones*. (s.f.). Citado el 14 de octubre de 2010, de Propiedades y formulación. http://depa.pquim.unam.mx/amyd/archivero/FirpEmuls1_5374.pdf
- *Estética natural*. (s.f.). Citado el 12 de octubre de 2010, de El oxígeno, ¿clave para la juventud?. <http://www.estetica-natural.com/articulos/oxigeno.php>

- Expertos en estética. [En línea] 2008. Citado el: 23 de abril de 2010. <http://www.expertosenestetica.es/noticia/1690/>.
- *Femeninas* . (2010). Citado el 11 de enero de 2011, de Todo sobre la bergamota. <http://www.femeninas.com.ar/bergamota.asp>
- Garrido Garrido, Belen. Educación. es. *Catalasa*. [En línea] 2002. Citado el: 12 de noviembre de 2010. <http://ntic.educacion.es/w3//eos/MaterialesEducativos/mem2002/proteinas/practica/catalasaboton.html>.
- Gerencia General de Cosméticos. (2005). *Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos* (Vol. volumen I). Brasilia, Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.
- González, S. (27 de junio de 1982). *Una emulsión permite la penetración cutánea de oxígeno*. Citado el 14 de noviembre de 2010. <http://hemeroteca.abc.es/nav/Navigate.exe/hemeroteca/madrid/abc/1982/06/27/030.html>
- Herrera, M. (s.f.). *Sistemas Dispersos Heterogéneos Líquido-Líquido*. Citado el 19 de octubre de 2010, de Emulsiones. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.21-Emulsions.pdf>
- Koval, P. (9 de agosto de 2000). *Cicatrices y Casos Clínicos*. Citado el 17 de octubre de 2010. <http://www.dolor-pain.com/cx.html>
- *La Piel.com*. (3 de 06 de 2004). Citado el 5 de octubre de 2010. Formación y estructura de la piel. http://www.lapiel.com/frontend/lapiel/noticia.php?id_noticia=492
- Laboratorios, M. (21 de abril de 2010). *lullage.com*. Citado el 5 de octubre de 2010, de Acné. <http://www.lullage.com/pdf/acne.pdf>
- LaserDepilación.net. (s.f.). *Manchas en la Piel: Causas y Características de su Aparición en la Piel*. Citado el 17 de octubre de 2010. <http://www.laserdepilacion.net/piel/manchas-en-la-piel.html>

- Lui Daniel. (s.f.). *Emulsiones*. Citado el 15 de octubre de 2010, de Departamento Académico de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica.
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/urm/Reuni%C3%B3n%20T%C3%A9cnica%20MacroRegional%20Elaboraci%C3%B3n%20de%20Preparados%20Magistrales%20y%20Oficinales%20MARZO2009/5.DL%20EMULSIONES.pdf>
- Marbelax. (20 de agosto de 2010). Citado el 27 de diciembre de 2010.
<http://www.buenastareas.com/ensayos/Clasificaci%C3%B3n-De-Tensoactivos/615374.html>
- *MedlinePlus: Información de Salud para Usted*. (12 de Noviembre de 2009). Citado el 17 de octubre de 2010, de Acné.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000873.htm>
- Monroe, A. (s.f.). *Explicación de los Estudios Clínicos*. Citado el 5 de noviembre de 2010, de Apoyo del Instituto para el Sida del Departamento de Salud de Nueva York:
<http://www.acria.org/files/clinical-trials-espanol.pdf>
- Morales, C. S. (noviembre de 2003). *El oxígeno en la Bioenergética Celular*. Citado el 12 de octubre de 2010.
http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol11_1_03/act04103.htm
- PAC Galderma. (2000). *Programa de Actualización Continua*. Citado el 15 de noviembre de 2010, de Dermatología.
http://www.galderma.com.mx/pac/Pac7/d7_p7.htm
- Peter T. Pugliese, M. (22 de Agosto de 2008). *Skin Science*. Citado el 18 de noviembre de 2010, de The Practical Use of Topical Oxygen:
<http://www.skininc.com/skinscience/physiology/27271624.html>
- Porto, W. (5 de Noviembre de 2010). *Emulsiones Cosméticas: Criterios de Desarrollo Clúster de Productos de Belleza Dominicano*. Citado el 26 de Diciembre de 2010, de Emulsiones cosméticas: Criterios de Desarrollo Clúster de Productos de Belleza Dominicano.
<http://airdbelleza.wordpress.com/2010/11/05/emulsiones-cosmeticas-criterios-de-desarrollo/>

- *Proceso de Aprobación de Medicamentos.* (2010). Citado el 23 de octubre de 2010, de Md.Clinical. <http://www.mdclinical.org/espanol/drug-approval-process.php>
- *QuimiNet.com.* (3 de Agosto de 2006). Citado el 10 de octubre de 2010, de El peróxido de hidrógeno. http://www.quiminet.com.mx/ar2/ar_AAAdvCarm-el-peroxido-de-hidrogeno.htm
- Rosserri, M. (30 de marzo de 2004). *Yio.com.ar.* Citado el 9 de octubre de 2010, de Monografía sobre Acné en la adolescencia: <http://www.yio.com.ar/acne/vulgar4.html>
- Rueda, G. (2007). *Ensayo Clínico Controlado.* Citado el 25 de noviembre de 2010. <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/estExper03.htm>
- Sáenz Campos, D. (10 de diciembre de 2007). *Protocolos para Investigación Clínica.* Citado el 21 de octubre de 2010, de Aspectos Prácticos para su Preparación. <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v18n1-2/art6.pdf>
- *Scribd.* (8 de octubre de 2010). Citado el 14 de octubre de 2010, de Tecnología Farmacéutica: Emulsiones y suspensiones. <http://www.scribd.com/doc/38925364/emulsiones-y-suspensiones>
- *Una crema para tu piel.* (3 de diciembre de 2010). Citado el 9 de diciembre de 2010, de Tu Estética.Com. <http://www.tuestetica.com/belleza/una-crema-para-tu-piel/>
- Unda, C. T. (s.f.). *Tensoactivos.* Citado el 13 de octubre de 2010, de Fenómenos de Superficie y Equilibrio de Interfases. <http://depa.fquim.unam.mx/~tunda/Emulsificantes.html>
- Valdés, P. S. (julio de 2010). *Emulsiones.* Citado el 20 de octubre de 2010 http://www.cneq.unam.mx/cursos_diplomados/cursos/anteriores/medio_superior/dga_pa_tere/material/04_cosmeto/archivos/Emulsiones-ENP.pdf
- *Wikipedia.* (8 de noviembre de 2005). Citado el 9 de octubre de 2010, de emulsiones: <http://www.emulsiones.com>
- *Wikipedia: la enciclopedia libre.* (15 de febrero de 2010). Citado el 11 de octubre de 2010, de Catalasa: wikipedia.org/wiki/Catalasa
- *Worldlingo.* (s.f.). Citado el 20 de noviembre de 2010, de Peróxido de hidrógeno. http://www.worldlingo.com/ma/enwiki/es/Hydrogen_peroxide

- *Worldlingo*. (31 de marzo de 2007). Citado el 21 de octubre de 2010, de Ensayo Clínico. http://www.worldlingo.com/ma/enwiki/es/Clinical_trial

Normatividad

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición MGA 0515 Irritabilidad en la piel.
2. Norma Oficial Mexicana NOM- 039-SSA-1993. Bienes y Servicios. Productos de perfumería y belleza. Determinación de los índices de irritabilidad ocular. Irritación primaria dérmica y sensibilización.
3. Norma Oficial Mexicana NOM- 062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción cuidado y uso de animales de laboratorio.
4. Norma Oficial Mexicana NOM -073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
5. Ley General de Salud. Capítulo IX. Art. 269, 270.
6. Senado de la República LXI Legislatura. [En línea] 29 de marzo de 2011. Citado el: 21 de abril de 2010.
<http://www.senado.gob.mx/index.php?ver=sp&mn=2&sm=2&id=7955>.