



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Desarrollo, Caracterización y
Aplicación de nanopartículas de
almidón cargadas con cafeína en un
cosmetotextil para tratar la piel de
naranja.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

SOTO RAMOS JORGE ARMANDO

ASESOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO.

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo, Caracterización y Aplicación de nanopartículas de almidón cargadas con cafeína en un cosmetotextil para tratar la piel de naranja.

Que presenta el pasante: Jorge Armando Soto Ramos
Con número de cuenta: 413079370 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Marzo de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dra. Susana E. Mendoza Elvira	
SECRETARIO	Dr. David Quintanar Guerrero	
1er. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, por permitirme vivir esta increíble etapa de mi vida, y a que sin él todo esto no hubiera sido posible.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por brindarme todos los recursos y la formación necesaria, para poder desempeñarme como un buen profesionalista.

Al **Dr. David Quintanar Guerrero**, por su apoyo incondicional, la confianza que me ha brindado y por el conocimiento que me ha transmitido, por lo que lo considero un ejemplo a seguir y le estaré eternamente agradecido.

A los proyectos **PAPIIT IT201717** y **PIAPI 1804** por el financiamiento otorgado durante la realización de este trabajo de investigación.

A mis sinodales: el **DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez**, la **Dra. Susana E. Elvira Mendoza**, la **MFC. Beatriz Maya Monroy** y al **LF. Miguel Ángel Trejo Rodríguez**, por sus aportaciones que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A la **M en C. Sofía González Gallardo**, por las micrografías tomadas, las cuales fueron un punto clave para el desarrollo de esta tesis.

DEDICATORIAS

A mis padres, **Armando Soto Pérez** y **María del Pilar Ramos Medina**, por ser mi modelo a seguir, por la educación que me inculcaron a base de su trabajo y esfuerzo, y sacrificio, a la excelente vida que me han dado, por eso y más los amo, no hay palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mi hermana **Adriana Soto Ramos**, por enseñarme muchas cosas de la vida que no hubiera notado sin ti, por los momentos que hemos vivido juntos. Te amo siempre estaré para ti.

A mi abuela **Yolanda Medina González**, por apoyarme en esta etapa tan importante de mi vida, por siempre estar ahí cuando lo necesite, por tu hospitalidad, por abrirme las puertas de tu casa y hacer mucho sacrificio para que pudiera concluir satisfactoriamente mis estudios. Gracias abuelita te amo.

A toda mi familia en general, mis tíos, mis primos, mi abuelita **María Pérez Guillen**, por apoyarme y estar siempre para mí, por brindarme su apoyo incondicional.

A mis abuelitos, **Felipe Ramos** y **Antonio Soto**, que siempre me cuidaran desde el cielo y porque me enseñaron a ser un hombre trabajador, honesto, humilde y comprometido.

A mis amigos de la carrera **Luis Chi Rivera**, **Carlos Solis Camacho** y **Lucero Romero**, por apoyarme en mi desarrollo profesional y hacer mi estancia en la universidad más placentera. Espero nuestra amistad dure por mucho tiempo.

A mis amigos del laboratorio L-323, **Guillermo Aguas**, **Mauricio**, **Abraham**, **Lalo**, **Cristian**, **Oscar**, **Moy**, **Alex**, **Pau**, **Violeta** y **Sarai**, gracias chicos por su amistad, por todas las vivencias que hemos tenido, las aventuras que hemos pasado, por sus consejos muy valiosos, por ayudarme y orientarme. Siempre estaré para ustedes.

A **David Issac González Rodríguez**, por ser un gran amigo del cual he aprendido mucho, por compartir tus conocimientos, por permitirme formar parte de tu equipo y por tu excelente calidad como ser humano. Muchas gracias.

A **Bioextracto**, por apoyarme en esta etapa tan importante de mi vida, por abrirme sus puertas para empezar a desarrollarme como profesionalista y formar parte de su familia. Muchas gracias.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABLAS	12
LISTA DE ABREVIACIONES	13
1. RESUMEN	14
2. INTRODUCCIÓN	15
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1 Celulitis	17
3.1.1 Etiología	18
3.1.2 Clasificación de la celulitis	19
3.1.3 Fisiopatología de la celulitis	21
3.1.4 Productos y tratamientos para eliminar la celulitis (piel de naranja).	22
3.2 Cafeína	25
3.2.1 Propiedades fisicoquímicas de la cafeína.	25
3.2.2 Polimorfismo de la cafeína anhidra y su caracterización.	27
3.2.3 Mecanismo de acción de la cafeína contra la celulitis.	28
3.2.4 <i>Formulaciones de cafeína.</i>	30
3.3 Almidón	30
3.3.1 Generalidades fisicoquímicas del almidón	31
3.3.2 Propiedades físicas y térmicas del almidón	33
3.3.3 Clasificación del almidón	39
3.3.4 Almidón Octenil Succinico Anhidro (OSA)	39
3.3.5 Propiedades del almidón OSA.	41
3.4 Nanotecnología	43
3.4.1 Nanotecnología del almidón	45
3.4.2 Hidrolisis acida para la obtención de nanopartículas de almidón.	47
3.4.3 Nanopartículas de almidón cargadas con Cafeína.	49
3.5 Cosmetotextiles.	52
3.5.1 Textiles inteligentes	52
3.5.2 Cosmetotextiles	54
3.5.3 Clasificación de los cosmetotextiles	55
3.5.4 Clasificación de los textiles según su forma de preparación	56

3.5.5	Equipos usados para la fabricación de cosmetotextiles	58
3.5.6	Activos usados en los cosmetotextiles	59
3.5.6	Caracterización de los cosmetotextiles	60
3.5.8	Regulación en los cosmetotextiles.	61
3.5.9	Cosmetotextiles en el mercado	62
4.	JUSTIFICACIÓN	65
5.	HIPÓTESIS	66
6.	OBJETIVOS	67
7.	MATERIALES Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	68
7.1	Selección de los materiales y equipos	68
7.2	Diagrama de flujo.	69
7.3	Fabricación de las nanomicelas	70
7.3.1	Preparación de las nanomicelas de almidón por hidrólisis ácida y homogenización	70
7.3.2	Formulación de las nanomicelas de almidón	70
7.4	Caracterización de las nanomicelas de almidón	71
7.4.1	Determinación de la CAC de las nanomicelas de almidón OSA por Conductimetría y Dispersión dinámica de la luz (DLS)	71
7.4.2	Tamaño de partícula	72
7.4.3	Potencial Z	72
7.5	Validación del sistema	72
7.6	Evaluación de la liberación de la Cafeína en las nanomicelas.	73
7.7	Tratamiento de la tela.	73
7.8	Contenido químico en telas	73
7.9	Evaluación de la liberación de la Cafeína en las telas	74
7.10	Caracterización de los cosmetotexties	74
7.10.1	Morfología de las nanomicelas	74
7.10.2	Termogramas de los cosmetotextiles por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	74
8.	RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	75
8.1	Evaluación de la Hidrólisis ácida y la Homogenización. Comparación entre ambos métodos.	75
8.2	Caracterización de las nanomicelas	80
8.2.1	Evaluación del tamaño de partícula	80

8.2.2 Evaluación del potencial z.....	81
8.3 Determinación de la CAC de las nanomicelas de almidón por conductimetría y dispersión dinámica de la luz (DLS).	82
8.4 Encapsulamiento de la Cafeína y separación mediante Cromatografía de exclusión molecular.	84
8.5 Liberación de la Cafeína en las nanomicelas a través de bolsas de diálisis.....	86
8.6 Comparación entre el contenido químico de dos telas de diferente composición (Nylon, Lycra).....	88
8.7 Perfil de liberación de la Cafeína en los cosmetotextiles	88
8.8 Microscopía electrónica de barrida (SEM).....	89
8.9 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de los cosmetotextiles	92
9. CONCLUSIONES	94
10. PERSPECTIVAS.....	95
11. BIBLIOGRAFIA	96
ANEXO	106
Anexo 1.1- Pruebas estadísticas durante el proceso de fabricación de las nanomicelas.....	106
Anexo 1.2 Determinación de la CAC del almidón OSA	112
Anexo 2.1 Validación del sistema analítico	114
Anexo 2.1 Cuantificación de la Turbidez	118
Anexo 2.2 Liberación de la Cafeína a partir de las nanomicelas por el método de Diálisis	119
Anexo 3.1 Contenido químico en telas.....	124
Anexo 4.1 Liberación de cafeína en los cosmetotextiles	125

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Distribución anatómica de la celulitis [Tomada de soluciones de www.salud.net].	17
Figura 2 Comparación entre una piel sana (izq) y una con celulitis (der). [Tomada de https://www.belibe.es/blog/la-celulitis-causas-y-como-eliminarla.html].	20
Figura 3 Estructura química de la cafeína. [Tomada de PubChem].	25
Figura 4 Espectro UV de la Cafeína en diferentes medios. Diclorometano (superior. izquierda); cloroformo (superior derecha); agua (inferior izquierda); Acetato de etilo (inferior derecha). [Tomada de Taledsch, 2010].	26
Figura 5 -Polimorfismo de la Cafeína anhidra tipo A o forma II agujas (izquierda) tipo B o I esferas (derecha).	27
Figura 6 Termogramas de la cafeína anhidra a) polimorfismo tipo I b) polimorfismo tipo 2. [Tomada de Hubert, 2011].	27
Figura 7 Difractogramas de polimorfismos de la cafeína anhidra: polimorfismo I (izquierda). Polimorfismo II (derecha). [Tomada de Pirrtimaki, 1992].	28
Figura 8 Mecanismo de acción de la Cafeína en el adipocito	29
Figura 9 Estructura química y enlaces glucosídicos de la amilosa (izq) y amilopectina (der).[Modificada de http://planetas.unipe.edu.ar/cienciayt/?cat=934].	32
Figura 10 Modelo multi-escala (Gallant) derecho de autor American Chemical Society 2010.	33
Figura 11 granulo de almidón observado bajo microscopio presentando la forma de la cruz de malta (izquierda); granulo observado bajo luz polarizada (derecha). [Tomada de https://www.scienceinschool.org/es/2010/issue14/starch].	34
Figura 12 Fenómenos térmicos del almidón y su relación con la viscosidad.[Romera, 2016].	36
Figura 13 Termogramas del almidón de maíz con diferentes contenidos de humedad.	37
Figura 14 Difractograma de almidones de diferente fuente botánica.[Tomada de Cui, 2005].	38
Figura 15 Patrones de cristalinidad que adquiere el almidón según la fuente de obtención tipo A (izquierda) tipo B (derecha).[Tomada de Le Corre et al. 2011].	38
Figura 16 Clasificación del almidón según sus propiedades fisicoquímicas y funcionales.	39
Figura 17 Síntesis del almidón OSA. [Tomada de Sweedman, 2013].	40
Figura 18 Síntesis del almidón OSA mediante el uso de la piridina. [Tomada de Sweedman, 2013].	40
Figura 19 Estructuras de los agregados formados durante la CAC. [Tomada de Sweedman, 2014].	41
Figura 20 Caracterización de las nanomicelas OSA.	42
Figura 21 Morfología de diferentes estructuras nanométricas de diversos tipos. [Modificada de Lafuente, 2017].	44

Figura 22 Métodos para la preparación de nanocrisales (NC`s), nanoparticulas y nanocoloides de almidón, [Modificada de LeCorre, 2010].	45
Figura 23 Cinética de diferentes almidones durante la hidrolisis acid. [Tomado de Kim, 2015].	47
Figura 24 Liberación de tres fármacos modelos a partir de nanoparticulas de almidón: ácido fluofenamico, testosterona y cafeína. [Tomado de Santander-Ortega, 2010].	50
Figura 25 Permeacion de tres fármacos modelos a) ácido fluofenamico b) testosterona y c) cafeína en dos tipos de nanoparticulas PS1.0 y PS1.45. [Tomado de Santander-Ortega, 2010].	51
Figura 26 playera de algodón con pigmentos termo crómicos. [Tomado de Sánchez, 2017].	52
Figura 27 Clasificacion general de los cosmetotextiles	55
Figura 28 activos naturales usados en los cosmetotextiles: cafeina, aloe vera y aceite de semilla de uva (izq a der). [Tomada de Upadhayay 2016].	56
Figura 29 Representación de la adhesión del textil en la piel y liberación del activo. [Tomado de Upadhayay 2016].	57
Figura 30 Métodos para procesar cosmetotextiles: a) proceso de Foulard b) maquina bobinadora c) recubrimiento por cuchillo d) recubrimiento spin. [Tomada de Ripoll, 2010].	58
Figura 31 Caracterización de los cosmetotextiles de poliamida: MEB, DSC; FTIR y difracción rayos X. [Modificada de Ripoll, 2010].	61
Figura 32 presentaciones de cosmetoexiles en el mercado. [Tomada de Viorica,2016].	64
Figura 33 Diagrama general de la metodología experimental	69
Figura 34 Comparación entre dos técnicas para la elaboración de las nanomicelas a diferentes concentraciones	76
Figura 35 Comparación entre 2 equipos: Agitador de Velocidad Variable (azul) y Ultraturrax (rojo).	78
Figura 36 Evaluacion del efecto de los ciclos para la obtención de las nanomicelas 5% (azul) y 10% (rojo).	79
Figura 37 tamaño de partícula vs concentración (izquierda). Distribución normal del tamaño de partícula a diferentes concentraciones.	80
Figura 38 potencial z (mV) vs concentración de almidón.	81
Figura 39 Determinacion de la CAC por conductometria (izq) y por dispersion dinamica de la luz (DLS).	83
Figura 40 Interacciones entre las nanomicelas y la cafeína.	85
Figura 41 Liberación de la cafeína a partir de las formulaciones en bolsas de diálisis	87
Figura 42 Liberación de la cafeína en diferentes formulaciones (nanomicelas 0.5 y 5%) dispersión de PVA 5%	89
Figura 43 Micrografías de los cosmetotextiles a 100X, 1000X y 2500X	90
Figura 44 Micrografias de los cosmetotextiles con la formulación de nanomicelas al 5% a 1000X y 2500X con contraste de luz.	92

Figura 45 Termogramas de distintas formulaciones de los cosmetotextiles: tela blanco (rojo), tela con cafeina (gris), tela con nanomicelas al 5% (verde) y tela con nanomicelas 5% con cafeina (azul)..... 93

LISTA DE TABLAS

Tabla 1- Tipos de parches transdérmico [Tomada de Bernabeu, 2007].	24
Tabla 2 -Propiedades fisicoquímicas de la Cafeína	26
Tabla 3- Ventajas y Desventajas de la preparación de nanopartículas de almidón [Modificada de Kim, 2015].	46
Tabla 4 Condiciones de la hidrólisis ácida a través del tiempo.	49
Tabla 5- Activos usados en los cosmetotextiles	59
Tabla 6 - Materiales, reactivos y equipos usados en la experimentación	68
Tabla 7- Resultados obtenidos por hidrólisis ácida. Datos teóricos vs. experimentales.	75
Tabla 8 - Condiciones óptimas para las formulaciones finales	80
Tabla 9 - Contenido químico en diferentes telas a diferentes concentraciones.	88

LISTA DE ABREVIACIONES

- DBCA= Diseño por Bloques Completamente al Azar
- °C= Celsius
- CV =Coeficiente de variación
- CAC = Concentración de agregación critica
- Abs = Absorbancia
- cm = centímetros
- CMA = Concentración de Muestra Analítica
- DB= Grado de ramificación/ degree of branching
- Der= derecha
- DS= Grados de sustitución / Degrees of substitution
- DSC= Calorimetria Diferencial de Barrido
- g = gramos
- Izq= izquierda
- Kscps= grados de intensidad
- OSA = Octenil succinato anhidro
- Log P= logaritmo del coeficiente de partición
- mg = miligramos
- mL = mililitros
- mta = muestra
- mV= miliVoltz
- nm = nanómetros
- np= nanoparticula
- NLS/SLN= Nanoparticulas Lipídicas Solidas
- PEG= polietilenglicol
- pka= potencial de la constante de acidez
- pz= potencial z
- r^2 = coeficiente de correlación
- Tc= Temperatura de cristalización
- Tg= Temperatura de transición vítrea
- Tm= Temperatura de fusión
- Tp= tamaño de particula
- UV = Ultravioleta
- μ g = microgramos
- μ S= microsiemens

1. RESUMEN

En este proyecto, se prepararon nanomicelas de almidón Octenil Succinato Anhidro (OSA), para su potencial uso como nanoacarreador cargado con un activo anticelulítico como lo es la cafeína, y así impregnarlas en un cosmetotextil. Dichas nanomicelas se obtuvieron mediante métodos simples como lo es la homogeneización y la hidrólisis ácida.

Los tamaños promedio de las nanomicelas fueron alrededor de 130 nm y un potencial Z de - 5 mV. La concentración de agregación crítica (CAC) se midió por conductometría y dispersión dinámica de la luz (DLS), los valores obtenidos fueron 0.046 g / 100 mL y 0.032 g / 100 mL, respectivamente.

Las formulaciones propuestas, se prepararon utilizando diferentes concentraciones de almidón (0.5, 1, 3 y 5%) a una dosis constante de cafeína (100 mg), se atomizaron en telas de nylon y lycra (modelos textiles), el contenido de cafeína fue mayor en lycra (85%) que en nylon (65%).

Se realizó un estudio *in vitro* para evaluar la liberación de cafeína desde las nanomicelas, a través de telas de lycra y membranas de diálisis, mediante una simulación del aparato de disolución. No se encontraron diferencias significativas entre los perfiles obtenidos de diferentes concentraciones de almidón, incluso en comparación con un blanco de solución de cafeína.

Finalmente, la morfología de las nanomicelas atomizadas en telas de lycra, se evaluaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Los resultados indican que las nanomicelas de almidón OSA podrían utilizarse como buenos acarreadores para sistemas de liberación de fármacos debido a su fácil aplicación por atomización en diferentes tipos de tejidos, su uso común como agente de limpieza en seco, no es tóxico y biodegradable. Los sistemas propuestos pueden liberar el activo instantáneamente una vez que tengan contacto con los fluidos de la piel.

2. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, además de ser el único en estar expuesto directamente al medio ambiente y de que cumple funciones muy importantes para nuestro organismo de los que destacan: ser la principal barrera fisiológica para agentes patógenos, sintetizar vitamina D y termorregular al organismo, es por ello que es importante tener una piel sana, saludable y darle los cuidados necesarios (Tortora, 2007).

Para ello, existen muchos productos como lo son los cosméticos para la piel: cremas, protectores solares, polvos compactos, emulgeles, pomadas, etc. La función de estos productos, es el de limpiar o ejercer un efecto estético favorable. Sin embargo, los productos destinados a tratar o corregir una imperfección reciben el nombre de cosmeceúticos.

Estos productos tratan problemas estéticos como lo son: envejecimiento prematuro, pérdida del cabello, blanqueamiento dental, despigmentación, celulitis, siendo esta última de gran interés en el sector cosmético (Amer, 2009).

La celulitis, hoy en día es uno de los temas más importantes a tratar para la industria cosmética, dado a que muchas mujeres presentan esta imperfección y por ende la venta de productos anticelulíticos ha incrementado en los últimos años, según la SMCME (Sociedad Mexicana Científica de Medicina Estetica) este padecimiento afecta a 29 millones de mexicanas es decir un 95% de mexicanas entre los 15 a 49 años de edad, y es por ello que se buscan nuevos productos o métodos para erradicar la denominada “piel de naranja”(Procuraduría Federal del Consumidor, 2011).

La Nanotecnología, actualmente es uno de los recursos que la industria cosmética ha adoptado, dadas las ventajas que esta posee se pueden desarrollar cosméticos más eficaces, puesto que las nanopartículas pueden penetrar con mayor facilidad las capas de la piel en relación a un cosmético convencional además de que dichas partículas son elaboradas de materiales biodegradables y compatibles con el organismo como lo son las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), de polietilenglicol (PEG) o almidón, ya que dichos materiales son ampliamente usados en cosméticos (Raj, 2012).

Por otro lado, otros productos que han tenido un gran auge son los cosmetotextiles, dado a que es una nueva forma de incorporar activos de interés cosmético que pueden liberarse de forma instantánea o retardada según sea el caso, dado a que ejercen su acción una vez que hacen fricción con la piel, hacen que la dosificación y el uso sea más sencillo y que la forma de aplicación sea más cómoda (Mamta, 2017).

Es por ello, que el siguiente proyecto trata de conjuntar lo que es la nanotecnología a través de la elaboración de nanomicelas de almidón, cargados con un potente agente anticelulítico, como lo es la cafeína y así poder ser impregnados en un cosmetotextil, con la finalidad de poder erradicar de una forma más efectiva la piel de naranja.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Celulitis

La palabra celulitis, es un término utilizado para nombrar ciertas zonas del cuerpo de depósitos circunscritos de grasa, que se forman en la piel que dan el aspecto a la cascara o piel de la naranja. Científicamente hablando, se le conoce como lipodistrofia ginecoide (Peña, 2005).

En sí, es una alteración, histofisiologica del tejido conjuntivo subcutáneo, que afecta no solo a la célula grasa; sino también al tejido intersticial y a los vasos sanguíneos más pequeños. Consiste, en el aumento del tejido adiposo, seguido de mayor retención de agua, toxinas y grasas por lo que conlleva a trastornos de la circulación sanguínea y la degeneración de las fibras de colágeno.

A pesar de que este trastorno se da a partir de los 30 años en adelante, es común cuando se padece sobrepeso, aunque no es exclusivo de mujeres pues también puede presentarse en varones que por la diferencia de fisiología se da en diferentes partes del cuerpo con respecto a las mujeres.

En la figura 1, se puede apreciar la distribución de la celulitis en el cuerpo.

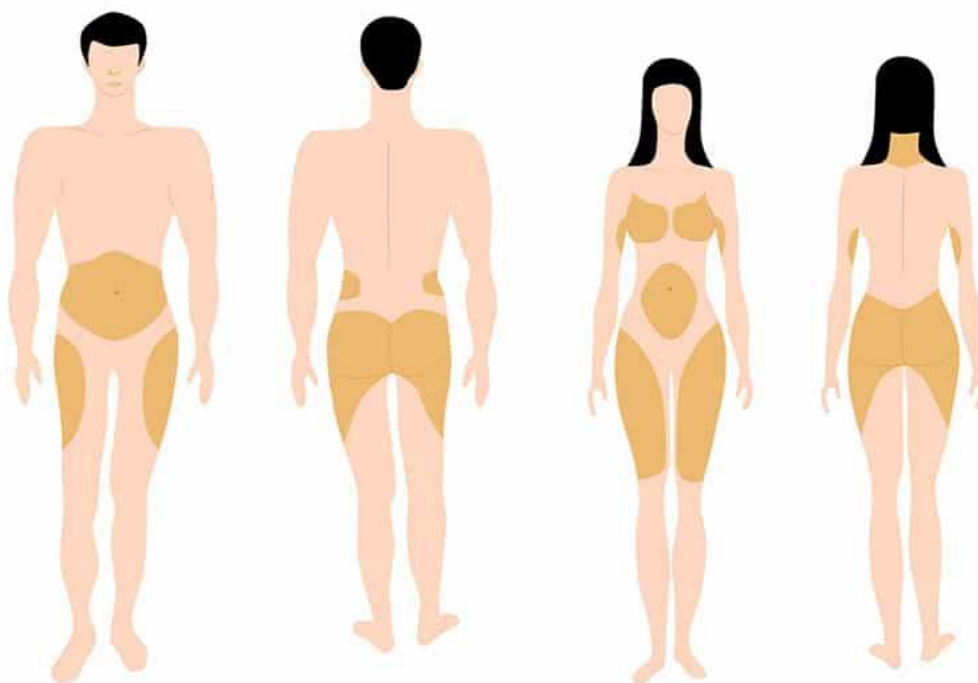


Figura 1 Distribución anatómica de la celulitis [Tomada de soluciones de www.salud.net].

Según el sexo y la localización se puede designar de esta forma:

- Distribución androide (varones): la celulitis se localiza en la parte más altas del cuerpo y del abdomen.
- Distribución ginecoide (mujeres): la celulitis se localizan en caderas, muslos y glúteos (Barel, 2001).

3.1.1 Etiología

Los factores que son causantes de la celulitis son demasiados, pero generalmente se pueden clasificar dos en los que son innatos o no modelables; es decir, aquellos los cuales no dependen de la persona y los modelables los cuales se pueden evitar (Leisbachoff, 1997).

I.- Factores no modelables:

- a) Hormonales: Esto es característico en mujeres, ya que se debe a los elevados niveles de hormonas que secretan, las cuales son la progesterona que potencia la acumulación de grasa y los estrógenos que favorecen la retención de líquidos, cabe mencionar que esto es altamente dependiente de ciertas etapas como lo es en la menopausia y en el embarazo.
- b) Genéticos: Esto ha sido demostrado, ya que personas sin sobrepeso han presentado este trastorno además de que también se ha observado en distintas razas y de distintas edades, se ha asociado al biotipo constitucional (estructura corporal), lipofilia, hiperpermeabilidad vascular y resistencia a la lipólisis principalmente debido a la predisposición genética.
- c) Metabólicos: Son enfermedades que afectan el drenaje linfático, así como la circulación ejemplo de ellos son la diabetes y la obesidad.

II.- Factores modelables:

- a) Dietéticos: esto se debe a malos hábitos alimenticios como es el consumo elevado de alimentos ricos en lípidos, consumo de cigarrillos, alcohol.
- b) Sociales: falta de ejercicio o sedentarismo, falta de actividades que mejoren la circulación.

3.1.2 Clasificación de la celulitis

Hay varias clasificaciones que se le asignan a la celulitis, las cuales están basadas en zona afectada, gravedad o aspecto.

Para la clasificación que se le asigna según la severidad del caso pueden ser en: dura, blanda o edematosa.

- I) Celulitis blanda: Es la más común, es característica de la denominada “piel de naranja” tiene poca consistencia suave, flexible y gelatinosa no suele ser dolorosa, se presenta en personas sedentarias, personas obesas y en mujeres de mediana edad 30-40 años en brazos, muslos y glúteos. En este tipo de lipodistrofia pueden haber complicaciones varices, esquimosis regionales en diversos lugares, hipotensión ortostática y la clásica sensación de pesantez en las piernas lo cual se explica por una infiltración venosa linfática periférica.
- II) Celulitis dura: Tiene consistencia muy dura, sin edemas de aspecto granuloso suele ser dolorosa, puesto a la presión que ejerce entre los vasos sanguíneos, suele presentarse en mujeres jóvenes y se asocia a la piel seca.
- III) Celulitis edematosa: Es la más grave y la menos común, se presenta en gente obesa tiene consistencia viscosa o pastosa con nudosidades dolorosas al tacto la cual se debe a la retención de líquidos e insuficiencia venosa y linfática, en los miembros inferiores y la presencia de proteínas de alto peso molecular, lo que determina la aparición de linfedema. Se presenta generalmente en mujeres de todas las edades aunque es más frecuente en adolescentes y jóvenes de edades de 20-30 años. Este tipo de celulitis afecta en los muslos y rodillas principalmente.

El hecho de clasificar la lipodistrofia en tres tipos, no significa que estas se presenten de forma única en los pacientes y separadamente, ya que es muy frecuente encontrar asociaciones de lipodistrofia dura y blanda, también llegan a haber casos donde se padezca lipodistrofia dura en piernas y blandas en la región pélvica inclusive en una misma zona como es en el caso de los muslos donde se puede padecer de lipodistrofia dura en la parte externa y blanda en la interna (García-Navarro, 2008).

En la figura 2 se muestra la diferencia entre una piel sana y una con celulitis (piel de naranja).

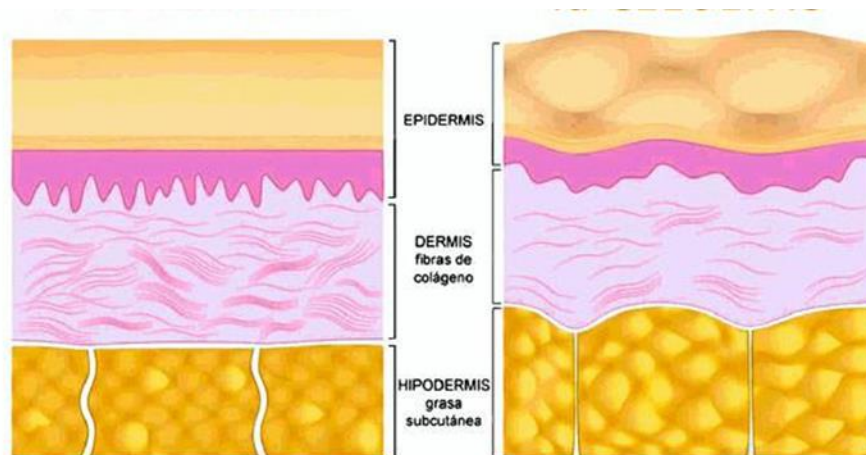


Figura 2 Comparación entre una piel sana (izq) y una con celulitis (der). [Tomada de <https://www.belibe.es/blog/la-celulitis-causas-y-como-eliminarla.html>].

En sí, la celulitis responde a un proceso de síntesis lento, complejo e inespecífico en el que influyen muchos factores a nivel clínico. Se pueden distinguir 5 fases bien diferenciadas durante su desarrollo:

- a) Fase 1. Se conoce también como fase de ectasia circulatoria, tanto venosa como linfática y de retardo de la microcirculación cutánea, favoreciendo la formación del edema intersticial periadipocitario. En esta fase apenas hay manifestaciones clínicas, la zona celulítica se comienza a palpar espesa, infiltrada, menos elástica y más fría.
- b) Fase 2. Aumenta tanto la dilatación vascular como el éxtasis sanguíneo. El edema empuja a las fibras conjuntivas y los terminos nerviosos. Hay hiperplasia e hipertrofia de fibras las reticulares pericapilares y periadipocitarias. Clínicamente, a los síntomas de la fase 1 se suma dolor a la palpación de la zona celulítica. Cuando se presiona la zona se percibe la piel de naranja y comienzan a aparecer estrías y varices. Esta fase es aún reversible.
- c) Fase 3. Hay una traslación de líquidos a los tejidos colindantes y se produce una degeneración del colágeno de las fibras de la dermis y de la hipodermis, lo que dificulta la actividad de los adipocitos. Clínicamente hablando aparece la piel de naranja espontánea. La piel está fría y seca. Hay varices superficiales y profundas, además de lipodistrofia localizada asociada a estrías nacaradas y flacidez. En esta fase, la celulitis no es reversible, salvo si se lleva a cabo un tratamiento exhaustivo y sostenido.

- d) Fase 4. Los síntomas clínicos se aprecian con facilidad a simple vista comienza a producirse la encapsulación de los adipocitos, aparece dolor y sensibilización de la zona afectada. Esta fase no puede ser revertida, pero sí puede mejorarse con un tratamiento local intensivo.
- e) Fase 5. En esta última fase, de fibrosis, los vasos y los nervios están comprimidos, lo que acaba produciendo una alteración nutricional de tejido conjuntivo. Los adipocitos incrementan la síntesis de lípidos y el número de mitosis. Se forman las ondulaciones características que denominamos comúnmente “piel de naranja” (Estrada, 2011).

3.1.3 Fisiopatología de la celulitis

Hoy en día, se desconoce con exactitud la causa de la aparición de la celulitis. Sin embargo, se le atribuye a factores hereditarios, problemas hormonales o incluso estilo de vida. Este problema es difícil diagnosticarlo, ya que al inicio es imperceptible al ojo humano, puesto que empieza con el deterioro de la dermis y en la alteración de los vasos capilares.

Posteriormente, los vasos se dilatan progresivamente y la sangre permanece sin fluir adecuadamente, por lo que la permeabilidad de los vasos sanguíneos y linfáticos aumenta causando edemas en tejido conjuntivo subcutáneo; generando la acumulación de proteínas plasmáticas como la fibrina y la globulina, a su vez el tejido adiposo, se va modificando y los adipocitos van formando islotes distribuidos, no homogéneamente comprimiendo los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo subcutáneo.

Todas estas series de reacciones, van a desencadenar en un mal funcionamiento del drenaje linfático, que conllevará a la acumulación de desechos y algunas toxinas, alterando el intercambio celular del adipocito, ya que el líquido seroso se hace más denso y gelatinoso por ende la nutrición de la célula no se puede llevar a cabo; además la célula no puede expulsar toxinas y desechos, lo cual desencadena una reacción fibrosa donde los fibroblastos incrementan la síntesis de proteínas fibrosas, logrando que se forme una matriz compacta y fibrosa que deteriora los intercambios celulares y oprime las terminaciones nerviosas lo cual se refleja con la típica apariencia rugosa similar a la “piel de naranja”.

Finalmente, la etapa final es la lipoesclerosis, lo que implica que los adipocitos de la hipodermis sufran una mitosis aceleradas y por ende la síntesis de lípidos lo que conlleva a la formación de vacuolas grasas, efecto del exceso de los triglicéridos localizados dentro de los nódulos que posteriormente formarán macronódulos que son palpables cuando se sufre de celulitis (Sanz 2002).

3.1.4 Productos y tratamientos para eliminar la celulitis (piel de naranja).

Actualmente, se siguen buscando nuevas alternativas para erradicar o tratar la celulitis, aunque ninguno se ha mostrado plenamente eficaz y la base científica obtenida es limitada.

En el ámbito de los tratamientos médicos y quirúrgicos es necesario mencionar los siguientes subgrupos:

a) Métodos físicos y mecánicos:

- I) Iontoforesis: Utiliza corriente galvánica para que el fármaco administrado pueda penetrar mejor en la dermis.
- II) Ultrasonidos: Son ondas de alta frecuencia que tienen efecto vasodilatador y permiten que penetren mejor los preparados tópicos.
- III) Electrolipoforesis: mediante la aplicación de agujas conectadas a un generador de baja frecuencia, se crea un campo electromagnético que favorece el drenaje linfático y la lipólisis.
- IV) Termoterapia: utiliza calor y frío para obtener vasodilatación.
- V) Cirugía estética (liposucción).

La única manera de modelar el contorno corporal de manera permanente es mediante la destrucción de las células grasas. Esta técnica consiste en la introducción de una cánula de metal en la hipodermis, con la destrucción manual de los acúmulos de adipocitos y los septos fibrosos para la posterior succión mecánica del tejido. Es una técnica invasiva que puede tener complicaciones potenciales como el sangrado, el daño vascular y nervioso y el embolismo graso.

Por otro lado, hay productos que están disponibles en el mercado, cuya función es la de reactivar la circulación y aumentar la elasticidad. Los activos que suelen usarse actúan a diferentes niveles como lo son en la microcirculación, el tejido adiposo y el tejido conectivo.

b) A nivel microcirculación a su vez se subdividen en:

- I) Venotónicos: Son aquellos que fomentan la resistencia de los vasos mejorando la circulación sanguínea.
- II) Antiedematosos: Reducen y eliminan el exceso de líquidos favoreciendo el drenaje y la microcirculación. Ejemplos de estos son el romero, rusco y el abedul.

c) A nivel tejido adiposo.

Estos son los más conocidos ya que estos actúan inhibiendo a la fosfodiesterasa reduciendo los depósitos de lípidos en los adipositos hasta formar ácidos grasos y glicerina finalmente logrando su degradación. Ejemplos:

- I) Xantinas derivados (Cafeína, Teofilina, Teobromina)
- II) Compuestos yodados no hormonales
- III) L-carnitina.

d) Finalmente a nivel tejido conectivo:

- I) Rubefacientes: Activan la circulación periférica y el metabolismo local. Ejemplo: mentol, alcanfor, los nicotinatos de metilo y el alfa tocoferol.
- II) Reestructurantes: Son aquellos que incrementan el intercambio celular eliminando los líquidos retenidos reduciendo el volumen de los adipocitos activando la lipólisis. Ejemplos de estos son: la enzima mucopolisacaridasa, oligoelementos (manganeso, cinc y cobre), vitamina E y enzimas proteolíticas.

Todos los productos anticelulíticos suelen aplicarse tópicamente, de los cuales destacan los preparados semisólidos y los parches transdérmicos.

Productos semisólidos: El 95% consisten en sistemas dispersos como lo son cremas, pomadas, geles, emulgeles y sprays, aunque también hay lociones y soluciones anticelulíticas. Generalmente estos son los más utilizados.

Las presentaciones más comunes que hay en el mercado, son las cremas y los geles, ya que son los más aceptados por el consumidor, dada la facilidad de su aplicación y a la sensación agradable que dejan en la piel, por otra parte el activo más utilizado como agente anticelulítico es la cafeína pues es de la que se tiene mayor conocimiento por las bondades que ejerce (lipólisis), suele ir del 3 al 7% en las formulaciones, sin embargo también se puede llegar a utilizar otros activos como el retinol, la aminofilina, la teofilina y la teobromina, como otras alternativas.

En cuanto a los productos naturales como extractos, resaltan la nuez de castaña, cola de caballo, el *ginkgo biloba*, la guaraná y la centella asiática por su capacidad de retardar la lipogénesis, además de tener doble funcionalidad, puesto que son buenos antioxidantes.

Derivado a esto, las formulaciones han ido mejorando a través del tiempo, con la finalidad de aumentar la penetración del activo y así lograr que el efecto sea más eficaz.

Por su parte los parches transdérmicos, los cuales vienen clasificados en la tabla 1, son tecnologías que están elaboradas a base de multicapas, que actúan de forma sistémica y cada vez son más usados por su alta capacidad de absorción, debido a algunos de sus componentes que funcionan como promotores de absorción ya sea químicos (mentol, sorbitol) o físicos (iontoforesis, microagujas) (Bernabeú 2007).

Tabla 1- Tipos de parches transdérmico [Tomada de Bernabeu, 2007].

Tabla 1. Capa de los parches transdérmicos	
Soporte oclusivo	La importancia de esta capa reside en su poder moderador de la temperatura. Esta capa facilitará el paso de las sustancias activas integradas en el parche a las capas más profundas de la piel; ya que favorece que aumente la temperatura de la zona y con ello la apertura y dilatación de los poros (por falta de oxígeno en la zona de aplicación).
	Otra ventaja de esta capa es la de evitar la evaporación y degradación de los principios activos más delicados.
Reservorio	Es donde se hallaran las sustancias activas, que serán liberadas gradualmente con el tiempo, consiguiendo así una buena absorción.
	La liberación de los principios activos pueden estar regulada por matrices poliméricas o membranas poliméricas.
Capa de contacto	Es la que asegura un buen anclaje del parche con la piel
	En el caso en que los principios activos lleguen a la piel a través de esta capa, se debe de tener en cuenta que sean química y físicamente compatibles.

Como se mencionó anteriormente muchas mujeres de todas las edades suele presentar celulitis por lo que han salido muchos productos en el mercado los cuales tratan de reparar el daño; sin embargo se ha demostrado que no suelen erradicar por completo la celulitis, sino que es necesario seguir tomando medidas higiénicas y dietéticas. Es decir una dieta equilibrada, llevar una alimentación adecuada y hacer ejercicio.

3.2 Cafeína

La cafeína químicamente hablando es una molécula orgánica (figura 3) derivada de las Xantinas cuyo nombre IUPAC es 1,3,7-trimetilxantina su fórmula condensada es $C_8H_{10}N_4O_2$, su peso molecular es de $194.19 \text{ g mol}^{-1}$ y que puede fungir como fármaco dada la actividad estimulante que causa en el Sistema Nervioso al ser ingerida.

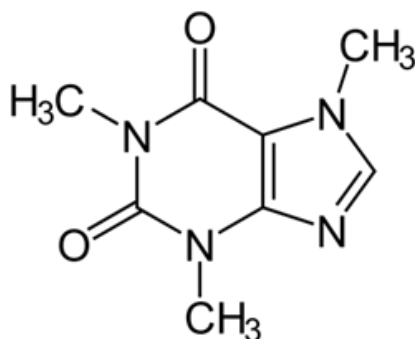


Figura 3 Estructura química de la cafeína. [Tomada de PubChem].

Su acción farmacológica radica en inhibir la actividad de la enzima fosfodiesterasa teniendo un efecto antagónico en los receptores centrales adenosinicos, además de ser un broncodilatador y tener actividad neuroprotectora (Duncan, 2007).

Sin embargo además de tener diversas acciones farmacológicas es ampliamente usada en el área cosmética para productos tópicos ya que previene la acumulación de grasa en la piel, es un buen estimulante para el flujo sanguíneo, tiene propiedades fotoprotectoras y es de los agentes más usados para tratar la celulitis (Herman 2013).

3.2.1 Propiedades fisicoquímicas de la cafeína.

La cafeína es uno de los fármacos que más han sido estudiados además de ser usada como modelo en aplicaciones instrumentales y en animales; por lo que sus propiedades son muy conocidas. Actualmente suele ser administrada por vía oral, intramuscular y tópica.

En la tabla 2 se encuentran las principales propiedades de la Cafeína.

Tabla 2 -Propiedades fisicoquímicas de la Cafeína

PROPIEDAD	VALOR REPORTADO
Aspecto	Polvo blanco cristalino.
Solubilidad en agua	1 en 46 de agua, 1.5 en agua caliente
pka	14
Log P	-0.07
Punto de fusión	238 °C
Clasificación Biofarmaceutica	Clase I
Longitud de onda	273 nm.

Como se puede apreciar el pka es muy elevado por lo que se podría decir que prácticamente este fármaco no tiende a ionizarse y esto es muy característico de las Xantinas, además de que su solubilidad es muy particular ya que cuando es anhidra es muy soluble en medios acuosos como agua tibia, buffer de fosfatos, Hidroxido de Sodio incluso llega a ser soluble en cloroformo y por esa razón su Log P es muy bajo.

Estudios han demostrado que al correr su espectro de absorción por espectrofotometría UV (figura 4); este no cambia drásticamente independientemente de la naturaleza del disolvente. (Tadelech, 2010).

En la figura 4 se puede observar los barridos de la cafeína en diferentes medios: diclorometano (superior izquierda), cloroformo (superior derecha), agua (inferior izquierda) y acetato de etilo (inferior derecha).

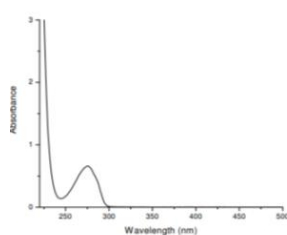


Figure 1. Absorption spectrum of caffeine in dichloromethane.

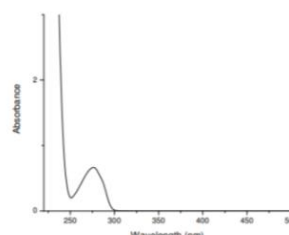


Figure 3. Absorption spectrum of caffeine in chloroform.

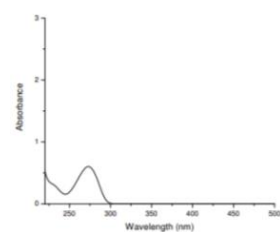


Figure 2. Absorption spectrum of caffeine in water.

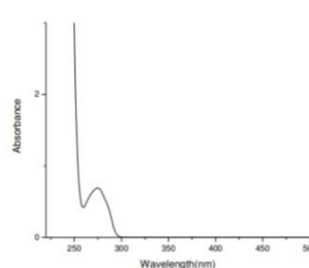


Figura 4 Espectro UV de la Cafeína en diferentes medios. Diclorometano (superior izquierda); cloroformo (superior derecha); agua (inferior izquierda); Acetato de etilo (inferior derecha). [Tomada de Tadelech, 2010].

3.2.2 Polimorfismo de la cafeína anhidra y su caracterización.

Dadas sus propiedades estructurales la cafeína presenta dos polimorfismos: la forma I y II (figura 5). La Forma II es estable a temperatura ambiente hasta 145 °C y la Forma I es estable desde 145 °C hasta su punto de fusión 236 °C. (Pinto y Diogo, 2006).

El hábito cristalino del polimorfo II forma agujas de 1 a 10 µm aproximadamente; mientras que el I forma agregados esféricos con dimensiones de 40 µm (Mazel, 2011).

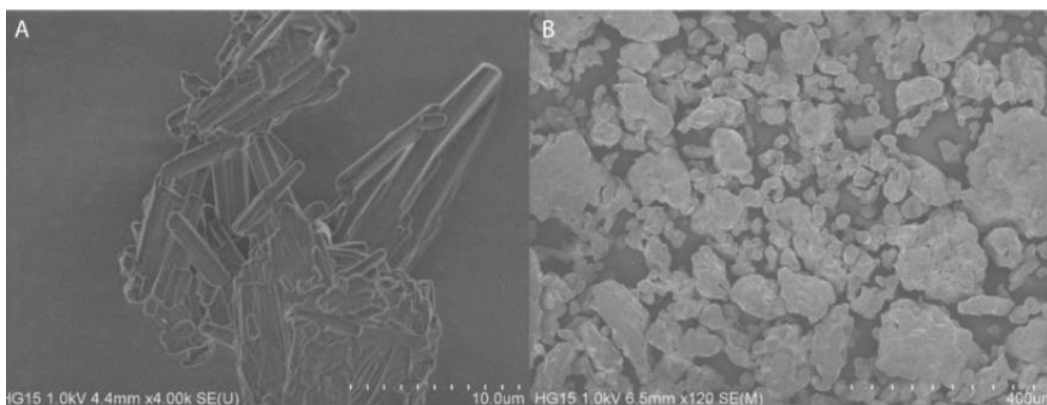


Figura 5 -Polimorfismo de la Cafeína anhidra tipo A o forma II agujas (izquierda) tipo B o I esferas (derecha).

En cuanto a su comportamiento térmico la Cafeína tiene un punto de fusión de 236° C que al ser analizado por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se ve que es un proceso endotérmico (figura 6). Sin embargo al correr una muestra de la forma I se aprecia que hay un solo pico endotérmico correspondiente a la fusión de la Cafeína, mientras que en la forma II son dos uno que es el correspondiente a la transición de forma estable a metaestable (forma II a I) y el otro que es el característico de su fusión. (Hubert 2011).

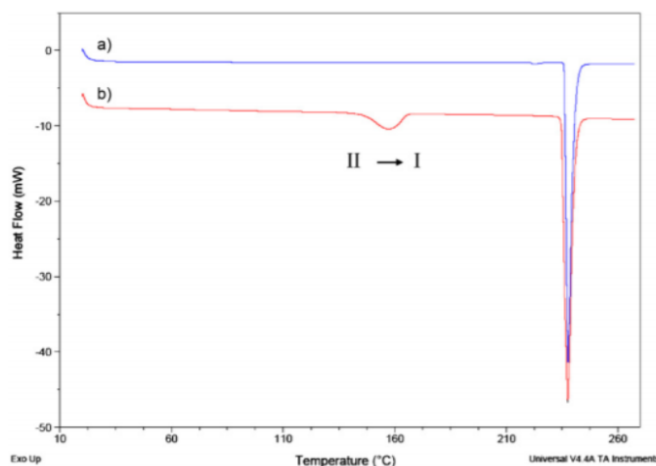
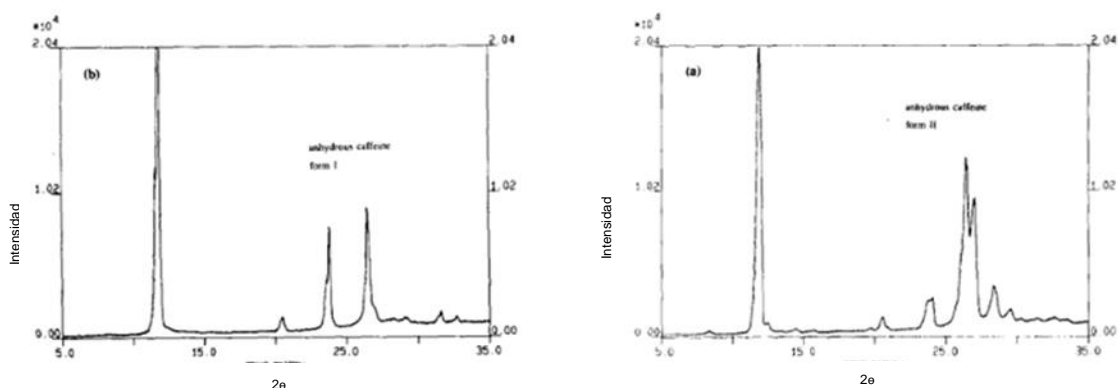


Figura 6 Termogramas de la cafeína anhidra a) polimorfismo tipo I b) polimorfismo tipo 2. [Tomada de Hubert, 2011].

Estudios efectuados por Difracción de rayos x han demostrado que los perfiles de ambos polimorfos son distintos entre sí (figura 7), a pesar de que las señales que dan son muy similares en cuanto intensidad y a ángulo (11.84 °), para poder efectuar un análisis cuantitativo más sofisticado el ángulo adecuado es a 18.4° dado a que en esa zona no hay interferencia entre si y es muy característica del polimorfo II (Pirttimaki, 1992).



Cafeína anhidra I			Cafeína Anhidra II			
Pico	Angulo 2θ	I/I máx (%)	Pico	Angulo 2θ	Pico	Angulo 2θ
1	11.56	20	1	8.34	12	26.42
2	11.84	100	2	11.81	13	27.03
3	20.51	2	3	12.02	14	28.42
4	20.67	1	4	12.54	15	29.55
5	23.54	6	5	14.42	16	30.30
6	23.79	14	6	15.73	17	31.43
7	26.44	15	7	19.69	18	32.61
8	27.01	2	8	20.55	19	33.53
9	29.04	1	9	20.92		
10	31.55	2	10	23.73		
11	32.63	1	12	26.42		

Figura 7 Difractogramas de polimorfismos de la cafeína anhidra: polimorfismo I (izquierda). Polimorfismo II (derecha). [Tomada de Pirttimaki, 1992].

3.2.3 Mecanismo de acción de la cafeína contra la celulitis.

La celulitis es un problema muy complejo que involucra la circulación sanguínea, al sistema linfático y la matriz extracelular en exceso de grasa alojada en la dermis, para ello es necesario conocer la ruta metabólica principal: la lipólisis.

La lipólisis es aquella ruta metabólica que estudia la degradación de los triglicéridos presentes en los adipocitos a ácidos grasos y glicerol mediante las lipasas, dichas enzimas presentes en la membrana de los adipocitos pueden ser activadas o inhibidas por las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y las hormonas como la insulina, glucagón y la adrenocorticotrofina (Herman 2013).

La cafeína puede actuar de diversas maneras en esta ruta, a nivel intracelular (figura 8), afecta la síntesis de catecolaminas alterando a los receptores adrenérgicos β , por lo que se incrementa la concentración de cAMP en los adipocitos, activándose la HSL la cual es la responsable de hidrolizar a los triacilglicéridos a ácidos grasos y glicerol. (Vogelvang, 2015).

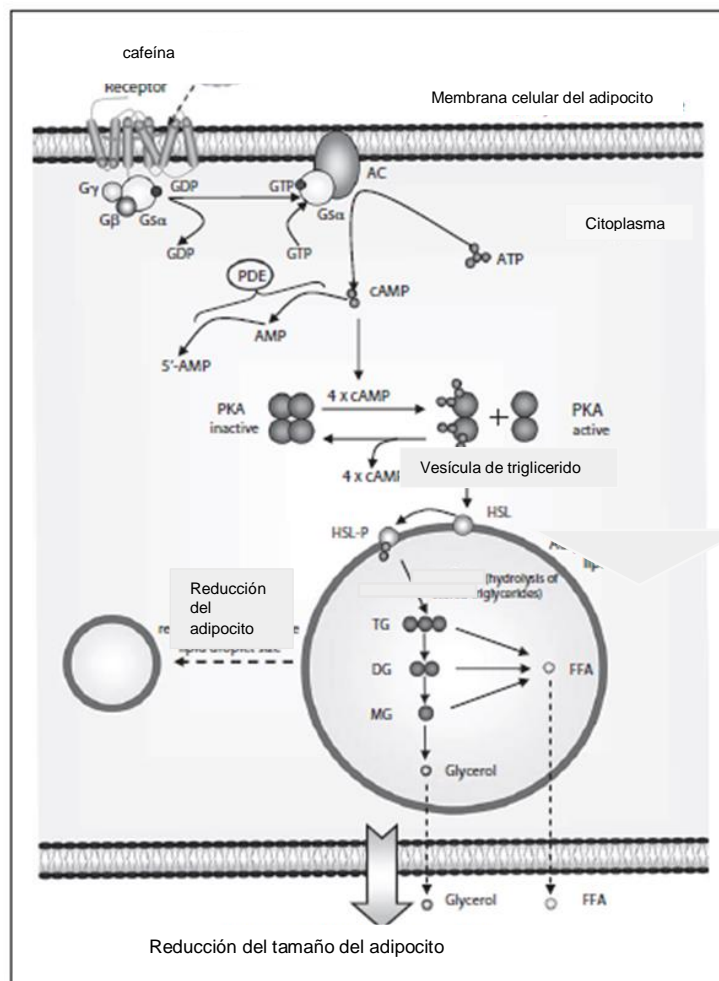


Figura 8 Mecanismo de acción de la Cafeína en el adipocito

GDP= Guanosin Difosfato, GTP= Guanosin Trifosfato, AC= Adenilato ciclasa, PKA= protein cinasa, HSL-P= lipasa hormono sensitiva fosforilada TG= triglicérido, DG= diglicerido, MG=monoglicerido, FFA= acidos grasos libres.[Tomada de Herman, 2013].

Otra acción efectuada por la cafeína, es la de bloquear los receptores adrenérgicos α , previniendo la acumulación excesiva de grasas, inhibiendo a la PDE, degradando a los triglicéridos y disminuyéndose así la celulitis. (Conti, 2000).

Finalmente, se ha demostrado que la cafeína también estimula y mejora la circulación sanguínea removiendo grasa acumulada, toxinas y metabolitos innecesarios generados durante la lipólisis que son los responsables de impedir la circulación sanguínea e inducir la celulitis.

3.2.4 Formulaciones de cafeína.

Desde hace tiempo se han elaborado diversos productos con cafeína para tratar la celulitis, dentro de los cuales destacan los geles al 3% de cafeína a base de hidroxietilcelulosa, carbómeros o propilenglicol.

Los primeros productos fueron elaborados a base de ungentos y emulsiones w/o, geles de petrolato, lociones corporales, sin embargo se ha optado usar nuevas tecnologías con la finalidad de mejorar la permeación de la cafeína y que su biodisponibilidad sea mayor por lo que las microemulsiones, nanoemulsiones, emulsiones múltiples hasta nanopartículas de diversa naturaleza (derivados de almidón, lipídicas sólidas) han sido propuestas para tratar la celulitis de manera más eficaz al igual que métodos físicos como ultrasonido, iontoforesis y microagujas (Luo, 2015).

Otras formas farmacéuticas propuestas han sido los parches transdérmicos con diversas cantidades de cafeína que van desde los 145, 740 mg (Nicoli, Amoretti, Colombo, y Santi, 2004) y 15% p/p de cafeína probando en este último el efecto lipolítico de la cafeína en ratones (Dangol, 2017).

Se ha registrado que la cafeína se absorbe en su totalidad y rápidamente por lo que administrar dosis altas llevaría una intoxicación. Administrar una dosis alrededor de los 1000 mg de manera constante podría dar lugar al efecto lipolítico.

3.3 Almidón.

El almidón es un polisacárido natural producido por la mayoría de las plantas como fuente de energía de reserva, que se encuentra intracelularmente en forma de granulo cuyas dimensiones oscilan entre los 2-100 μm (Whistler et al. 1984).

El granulo en el que se encuentra, es un material heterogéneo (semi cristalino) ya que se distribuye tanto la unidad lineal del almidón la cual es la amilosa y la unidad ramificada, la amilopectina dentro de las cuales a su vez existen las regiones amorfas y cristalinas. (Parker, 2001).

La mayoría de los almidones disponibles en el mercado se aíslan de los granos de maíz, arroz, trigo al igual que de tubérculos como la papa y la tapioca, de leguminosas como el frijol, chícharo y la haba.

Su uso a nivel industrial es amplio, puesto que se le da diversas aplicaciones dentro de las que destacan:

- I) Industria alimenticia: Espesante y modificador reológico la cual es dada por sus componentes poliméricos de alto peso molecular así se pueden obtener las características organolépticas deseables.
- II) Industria del papel: adherentes, pegamentos, espesantes
- III) Industria Farmacéutica: como excipiente, diluyente, desintegrante y modificador reológico.
- IV) Industria cosmética: como base de algunos polvos finos para maquillaje facial.

3.3.1 Generalidades fisicoquímicas del almidón.

Las 2 unidades fundamentales del almidón son la amilosa y la amilopectina (figura 9); que con base a la proporción y su distribución dentro del gránulo confieren propiedades fisicoquímicas características y funcionales a los diferentes tipos de almidones y por ende el comportamiento de estos es distinto. (Bello-Pérez, 1995).

La amilosa es un polímero lineal el cual está formado por 200 a 2000 unidades de α -D-glucopiranosas unidas por enlaces glucosídicos α -(1-4), sin embargo hay algunas ramificaciones α -(1-6) que están muy alejadas entre sí, por lo que la amilosa se considera prácticamente un polímero lineal y amorfo. (Thomas y Atwell, 1994).

Otra característica singular de la amilosa es que usualmente existe en forma de hélice donde cada vuelta comprende 6 unidades de glucosa, lo cual le permite formar complejos con ácidos grasos libres, mono y di-glicéridos, alcoholes lineales y el yodo, se ha considerado que las regiones helicoidales son relativamente rígidas y se presentan de 10 a 15 giros por región (Whistler y Daniel 1984).

Por otra parte la amilopectina es un polímero altamente ramificado, el cual es el responsable de la estructura del gránulo de almidón, puede llegar a contener hasta miles de unidades de α -D-glucopiranosas, cuyos enlaces glucosídicos son α -(1-4) principalmente, aunque hay ramificaciones α -(1-6) que se dan aproximadamente cada 25 a 30 unidades de glucosa y a su vez estas ramificaciones forman enlaces glucosídicos α -(1-4).

Las características principales de la estructura fina de la amilopectina son la distribución de sus cadenas, sus longitudes y el patrón de ramificación (Jenkins y Donald, 1995).

El modelo actualmente aceptado para la estructura de la amilopectina implica cadenas acomodadas como racimos en donde las capas cristalinas están conformadas por dobles hélices, mientras que los puntos de ramificación están en las zonas amorfas. Estos se agrupan para producir una estructura “cluster” de composición laminada cristalina (dobles hélices) y amorfa alternadas. (Hizukuri 1986).

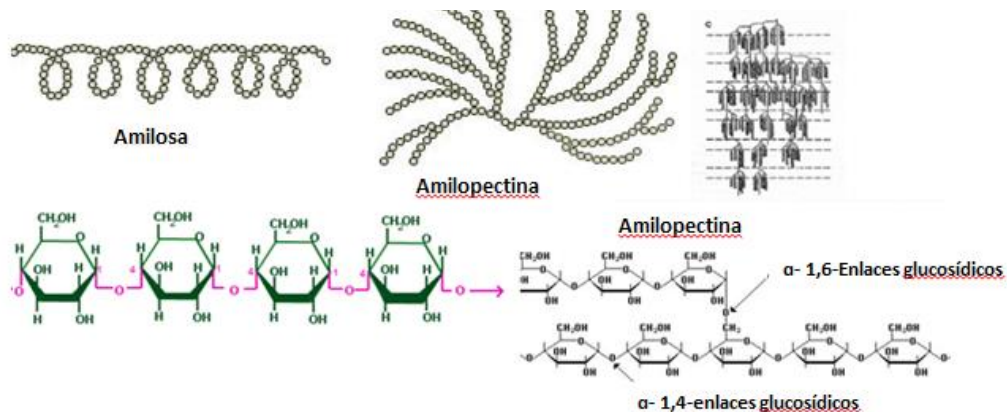


Figura 9 Estructura química y enlaces glucosídicos de la amilosa (izq) y amilopectina (der). [Modificada de <http://planetas.unipe.edu.ar/cienciayt/?cat=934>].

Actualmente, se han propuesto diversos modelos los cuales tratan de explicar cómo es que se distribuye el almidón en el gránulo y todavía no se ha tenido un modelo final; sin embargo el modelo más aceptado es el multi-escala (Gallant 2010).

Este modelo consiste: en un granulo cuyas dimensiones pueden ser de 2-100 μm (a), que está constituido de anillos (120 a 500 nm) (b), sus unidades son los denominados *blockets* (bloques) (20-50 nm) (d); que a su vez están conformados por lamelas amorfas y cristalinas (9 nm) (c), en donde predominan moléculas de amilopectina que por su composición, en la región cristalina se encuentran las dobles hélices y en las amorfas los puntos de ramificación “clusters” (e), en este mismo nivel se forman los nanocristales de almidón al ser sometidos a una hidrólisis ácida (f), que están hechos de moléculas de amilosa y amilopectina (0.1-1 nm) (g y h) (figura 10).

En sí, en la mayoría de los almidones naturales la cantidad de amilosa dentro del gránulo es alrededor del 25%, mientras que en el caso de la amilopectina es alrededor del 75%, es decir la cristalinidad es de un 20 hasta un 45%, aunque hay almidones que contienen hasta un 99%;

Por lo que su cristalinidad es alta y se le conoce como almidón ceroso o Waxy, es por ello que propiedades como su solubilidad, su gelatinización, grado de sustitución (DS) y de ramificación (DB) varían entre dichos almidones, todos ellos tienen propiedades fisicoquímicas y funcionales distintas que estarán influenciadas por sus estructuras granular y molecular (Wang; White, 1994).

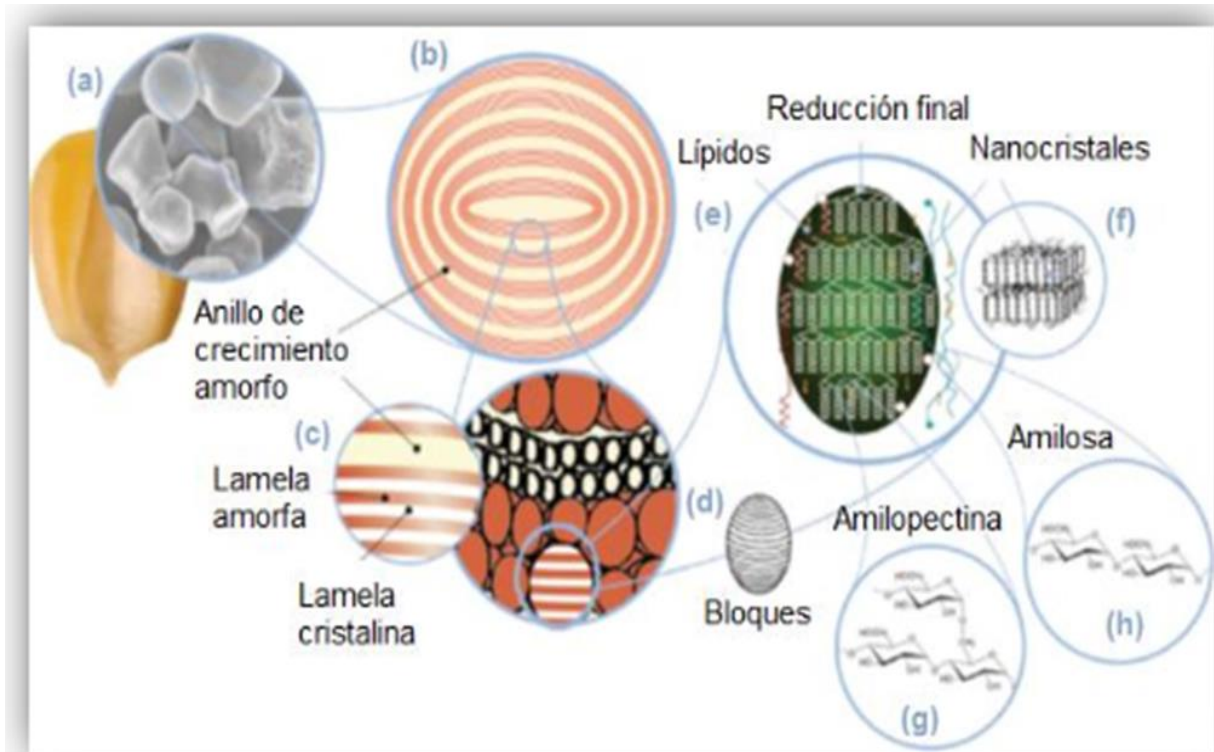


Figura 10 Modelo multi-escala (Gallant) derecho de autor American Chemical Society 2010.

3.3.2 Propiedades físicas y térmicas del almidón

El almidón en su estado natural se presenta como un polvo blanquecino, inoloro, incoloro insoluble en agua fría y solventes orgánicos (Radley, 1953), que al ser observado en un microscopio óptico bajo luz polarizada presenta birrefringencia (figura 11), es decir produce un efecto de cruz de malta debido a su ordenada cristalinidad por lo que la luz se refracta en dos direcciones (Hoseney, 1986).

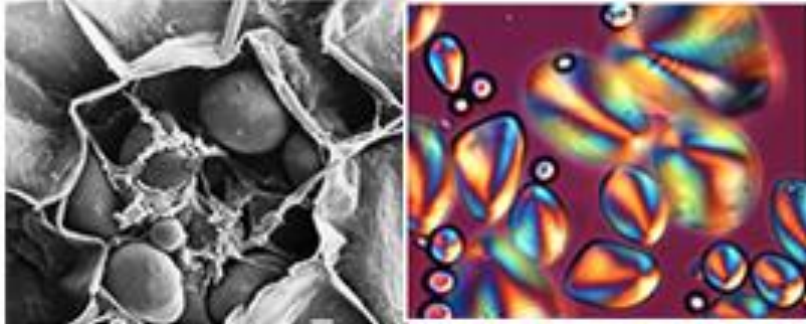


Figura 11 granulo de almidón observado bajo microscopio presentando la forma de la cruz de malta (izquierda); granulo observado bajo luz polarizada (derecha). [Tomada de <https://www.scienceinschool.org/es/2010/issue14/starch>].

I) Gelatinización

Por su elevado peso molecular el almidón es insoluble en agua fría a pesar de ser un polímero hidrofílico; Sin embargo al calentarse en un medio acuoso (mayor al 30%) los gránulos comienzan a hincharse, es decir comienzan a absorber agua en sus regiones amorfas.

Posteriormente con el incremento de temperatura (60 a 75°C), los enlaces de hidrógeno intermoleculares que mantienen la integridad estructural de las regiones cristalinas se destruyen. Las moléculas de agua solvatan los grupos hidroxilos liberados y el gránulo continúa hinchándose; hasta que comienza a quebrarse liberando las cadenas de amilosa las cuales rodean al gránulo de almidón formándose así una red dando lugar a una suspensión (hidrocoloide) y por ende la viscosidad aumenta.

Una vez que se lleva a cabo la destrucción total de los gránulos y la pérdida de la cristalinidad de la amilopectina, la viscosidad disminuye.

Al principio este proceso es reversible y la estructura del gránulo no pierde su birrefringencia, pero a una cierta temperatura el proceso se hace irreversible y se pierde esta propiedad; A este fenómeno en conjunto se le conoce como gelatinización y la temperatura a la cual ocurre se le conoce como temperatura de gelatinización. (Lai y Kokini, 1991).

En otras palabras la gelatinización se puede describir en tres etapas:

- 1.- Difusión del agua dentro del gránulo de almidón.
- 2.- Fusión de la región amorfa; se caracteriza por una transición hélice-enrollamiento al azar que es facilitada por la hidratación, las cadenas de amilosa se difunden en medio acuoso y tienen una mayor movilización molecular dentro del gránulo (proceso reversible).

3.- Desintegración de las zonas cristalinas cuando el calentamiento es continuo (proceso irreversible debido a la disociación de las dobles hélices) pérdida de la estructura (Lai y Kokini 1991).

Durante el proceso de gelatinización, el orden molecular dentro de los gránulos es destruido gradual e irreversiblemente, por esto la temperatura de gelatinización es característica para cada tipo de almidón y depende fundamentalmente de la transición vítrea de la fracción amorfa del almidón (Eerlingen; Delcour, 1995).

Las técnicas más comunes para poder identificar este fenómeno son: punto final de birrefringencia, viscosidad, difracción de rayos-X, digestibilidad enzimática, resonancia magnética nuclear, calorimetría diferencial de barrido (DSC), que es una de las técnicas más empleadas (Fukuoka 2002).

II) Retrogradacion

La retrogradación se podría decir que es el proceso inverso de la gelatinización, ya que es el reacomodo molecular y posterior recristalización de la amilosa y amilopectina; Cada almidón tiene una diferente tendencia a la retrogradación lo cual está directamente relacionado con su contenido de la fracción de amilosa.

Este fenómeno se presenta una vez que se forman dispersiones de almidón gelatinizado aunque hay dos rutas por las que se puede llevar a cabo, puesto que depende de la concentración y temperatura del sistema:

- a) Rápida. Una solución concentrada caliente forma un gel rígido reversible cuando se enfría rápidamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Durante el enfriamiento el almidón gelatinizado adquiere una consistencia de pasta suave o gel (Doublie y Choplin, 1989).

Dado a que el sistema es llevado a Temperatura ambiente, se generan cristales y la viscosidad aumenta ya que la amilosa generalmente gelifica fuera gránulo inmediatamente después de la gelatinización; por lo que es la responsable de los cambios reológicos iniciales de las pastas de almidón, mientras que la amilopectina gelifica dentro del gránulo muy lentamente (Waniska y Fernandez, 1992); Finalmente se lleva a cabo una separación de la fase entre el polímero y solvente conocida como sinéresis.

- b) Lenta. Una solución diluida, se vuelve opaca y precipita cuando después de calentarse, se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. En la figura 12, se representa la transición de los gránulos de almidón debido a la temperatura y su correlación con la viscosidad y su posterior abatimiento, es decir, la retrogradación y la sinéresis.

Actualmente se ha concluido que el DSC no es una buena alternativa para estudiar la transición del almidón, ya que la señal es muy débil además de que se enmascara con la gelatinización, por lo tanto se ha optado estudiar la transición vítrea por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido de alta velocidad (hyper-DSC).

En la figura 13, se muestran los termogramas obtenidos por micro DSC a diferentes condiciones (humedad relativa, velocidad de calentamiento, tiempo y temperatura) donde la Tg casi no es perceptible.

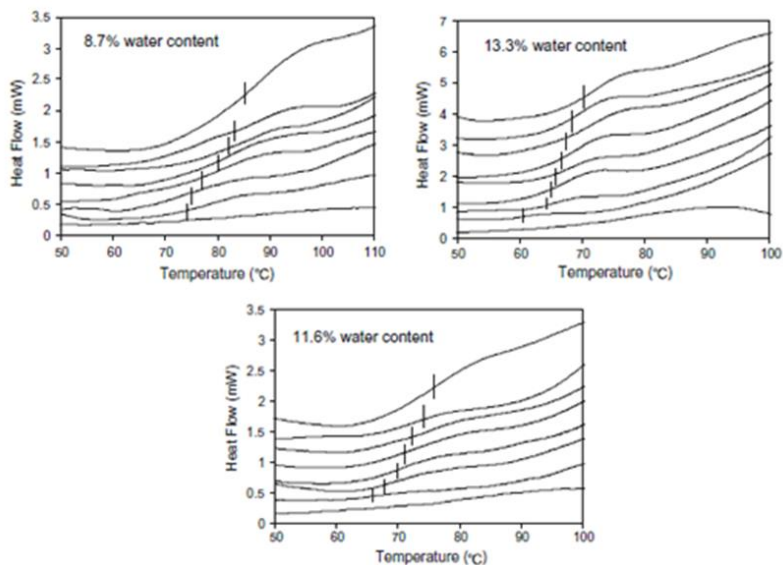


Figura 13 Termogramas del almidón de maíz con diferentes contenidos de humedad

- a) HR 13.3%, velocidad de calentamiento: 20, 50, 100, 120, 140, 160, 180, 200 y 250 °C/min. b) HR 8.7%, velocidad de calentamiento: 20, 50, 100, 120, 140, 160, 180, 200 y 250 c) HR 11.6%, velocidad de calentamiento: 20, 50, 100, 120, 140, 160, 180, 200 y 250. [Tomada de Zeleznack & Hosney, 1987].

IV) Difracción de rayos x

Una de las técnicas más usadas para la caracterización del almidón es la difracción de rayos x ya que con dicha técnica se puede observar la influencia que tiene la amilopectina sobre la estructura del almidón. (Katz y col, 1939).

Los almidones muestran modelos de difracción de rayos X característicos que se dan por las cadenas cortas de la amilopectina. En sí, hay cuatro patrones de difracción para los almidones (A, B, C y V).

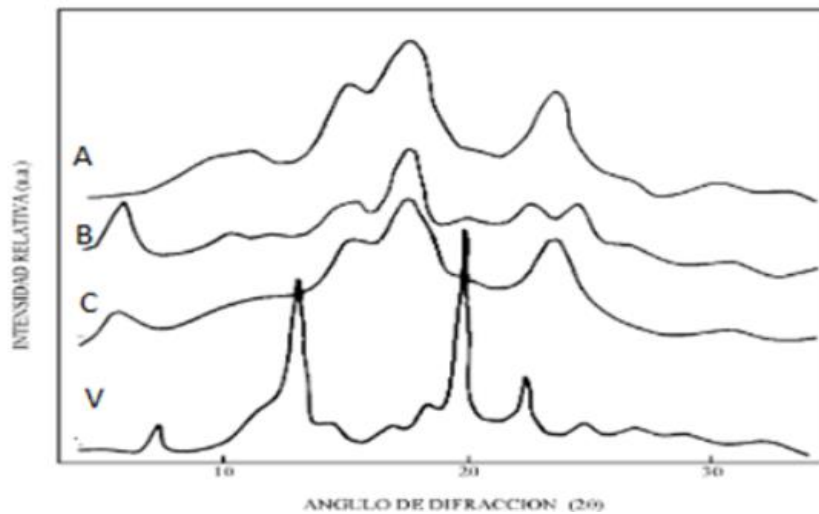


Figura 14 Diffractograma de almidones de diferente fuente botánica.[Tomada de Cui, 2005].

El tipo A es típico de almidones de cereales, están empaquetadas en forma monoclinica y contienen de 4-8 moléculas de agua; los tubérculos presentan el tipo B con dobles hélices de amilopectina empaquetadas en forma hexagonal y con 36 moléculas de agua; ciertas raíces y semillas dan el tipo C y finalmente el tipo V que es característico cuando se forma un complejo de inclusión o caltrato en el interior de la hélice de la amilosa (Zobel, 1988).

La figura 15 muestra las morfologías de los modelos A y B del almidón.

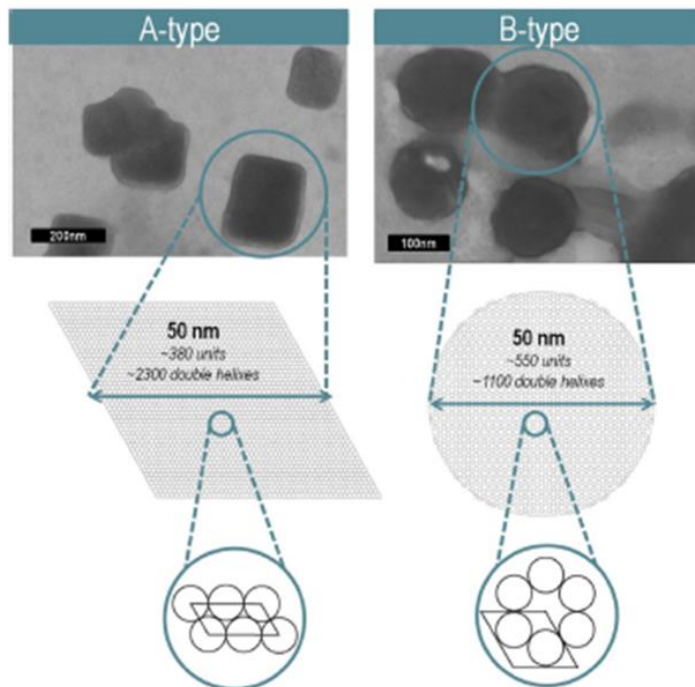


Figura 15 Patrones de cristalinidad que adquiere el almidón según la fuente de obtención tipo A (izquierda) tipo B (derecha).[Tomada de Le Corre et al. 2011].

3.3.3 Clasificación del almidón

Como se mencionó anteriormente el almidón es uno de los polímeros más usados a nivel mundial con potencial aplicación industrial; sin embargo por las propiedades específicas de este material muchas veces es necesario modificarlo químicamente para darle un uso en particular (Kaur, 2016).

Por lo tanto la forma más sencilla de clasificar al almidón es con base a su fuente de obtención en caso de ser natural y las reacciones químicas que se efectuaron para el caso de los modificados como se puede observar en la figura 16:

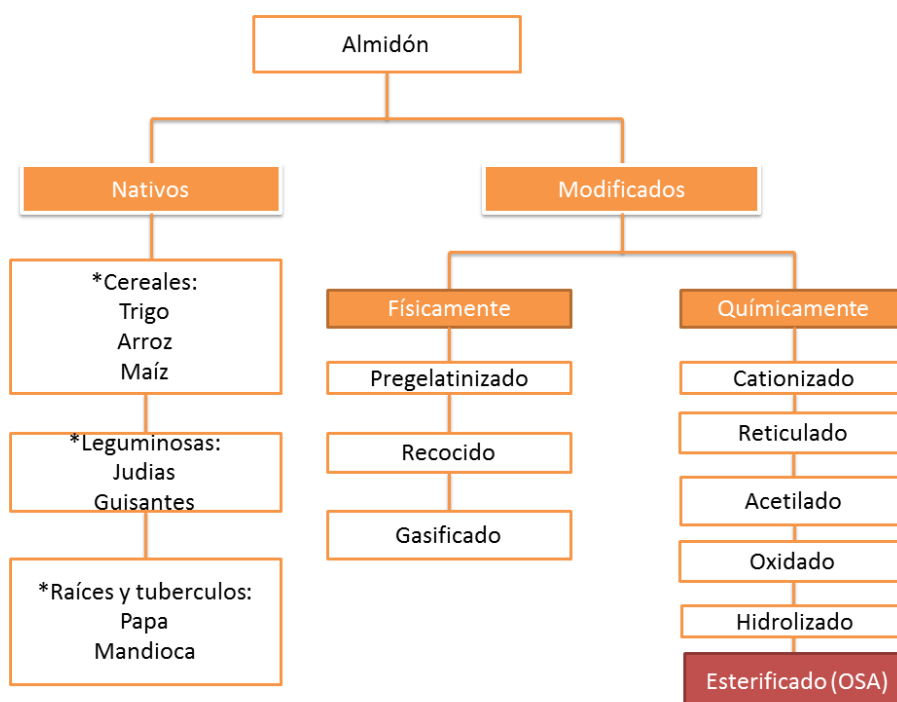


Figura 16 Clasificación del almidón según sus propiedades fisicoquímicas y funcionales.

Para este proyecto el almidón con el que se trabajó fue con el Octenil Succinico Anhidro (OSA).

3.3.4 Almidón Octenil Succinico Anhidro (OSA).

Como se mencionó anteriormente el almidón natural a pesar de ser un polímero hidrofílico, su solubilidad en agua es muy baja por lo que en los últimos años se ha recorrido a la modificación física o química para poder darle un buen uso a nivel industrial.

Uno de los más usados es el Octenil Succinico Anhidro el cual es obtenido mediante una reacción de esterificación entre los grupos hidroxilo del almidón y el octenil succinato anhidro en medio acuoso en condiciones alcalinas puesto que reducen la formación de puentes de hidrogeno entre las cadenas de amilopectina en el almidón, la hinchazón del granulo y por consecuente la difusión del OSA dentro del mismo. (Sweedman, 2013).

Su principal uso dado su carácter anfifílico es el de fungir como emulsificante en emulsiones O/W alimenticias o cosméticas, aunque también puede usarse como espesante o modificador reológico, el número internacional por el que es conocido es el E1450.

En la figura 17 se esquematiza la síntesis del almidón OSA en medio acuoso.

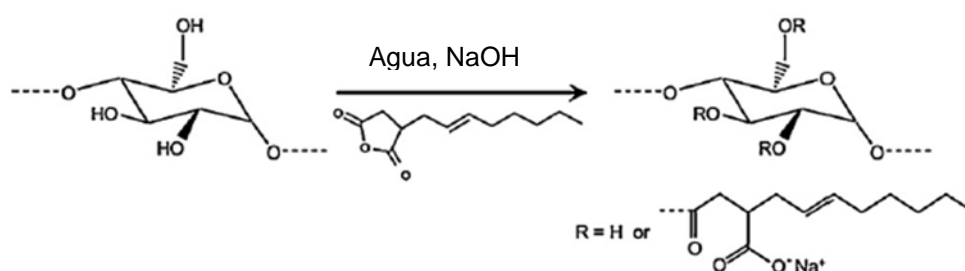


Figura 17 Síntesis del almidón OSA. [Tomada de Sweedman, 2013].

Se han reportado otros métodos de síntesis diferentes al medio acuoso/alcalino como el propuesto por Viswanathan (figura 18). En el cual se emplea piridina en lugar de agua el cual sirve para incrementar la reactividad del gránulo de almidón además de fungir como catalizador formando un intermediario que reacciona con los hidroxilo del almidón activando al OSA.

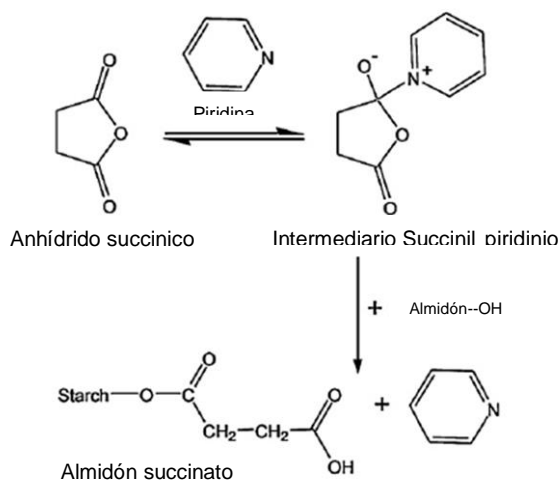


Figura 18 Síntesis del almidón OSA mediante el uso de la piridina. [Tomada de Sweedman, 2013].

A pesar de que la eficiencia por este método es muy alta, no puede ser empleado a nivel industrial dada la gran toxicidad de la piridina.

3.3.5 Propiedades del almidón OSA.

Dado a su estructura química este almidón posee un carácter anfifílico donde la fracción polar es el almidón y la no polar son las cadenas succínicas que al entrar en contacto con el agua tiende a orientarse en la interfase agua/aire.

Una vez ya saturada dichas moléculas tienden a agregarse formando micelas nanométricas (figura 19), por lo que a la concentración a la que se forman dichas estructuras es la CMC según lo reportado Krstonosic 2011. Aunque este término no es correcto según la IUPAC, dada la alta polidispersidad y el tamaño variable con respecto a las micelas convencionales. Por lo que se ha optado por denominar Concentración de Agregación Crítica (CAC) dicho fenómeno. (Sweedman, 2014).

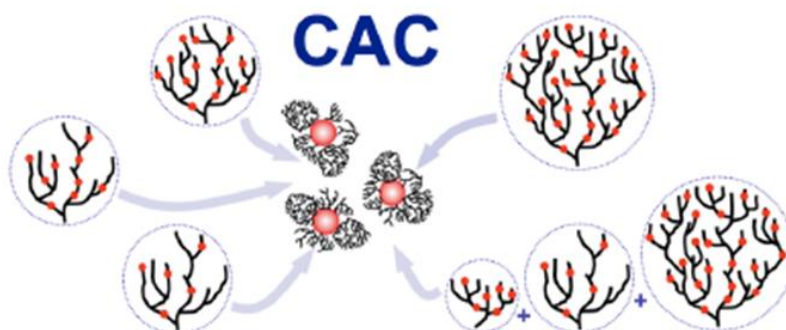


Figura 19 Estructuras de los agregados formados durante la CAC. [Tomada de Sweedman, 2014].

Estas estructuras han sido caracterizadas tanto su CAC como su morfología por diversos métodos como lo son viscosidad intrínseca, conductometría, anillo de DuNoy, solubilidad del colorante, microscopía confocal y SAXS (figura 20).

Según Krstonosic los valores reportados de la CAC fueron 0.41 y 0.88 g L⁻¹ dependiendo el almidón estudiado y de la técnica, estos valores fueron muchos menores a otros que han sido reportados anteriormente 4.0 a 6.6 g L⁻¹ según Varona 2009, 1.8 g L⁻¹ según Jaernstrom 1995.

Las nanomicelas de almidón OSA formadas se mantienen unidas mediante fuerzas de Van der Waals que al estar en medio acuoso la parte hidrofoba (cadenas octenil succínicas) se orientan al interior formando un núcleo, mientras que la parte hidrofílica se orientan hacia el medio por lo que adquieren morfologías esféricas o elípticas con dimensiones nanométricas que oscilan entre los 100-130 nm (Zhu, 2012).

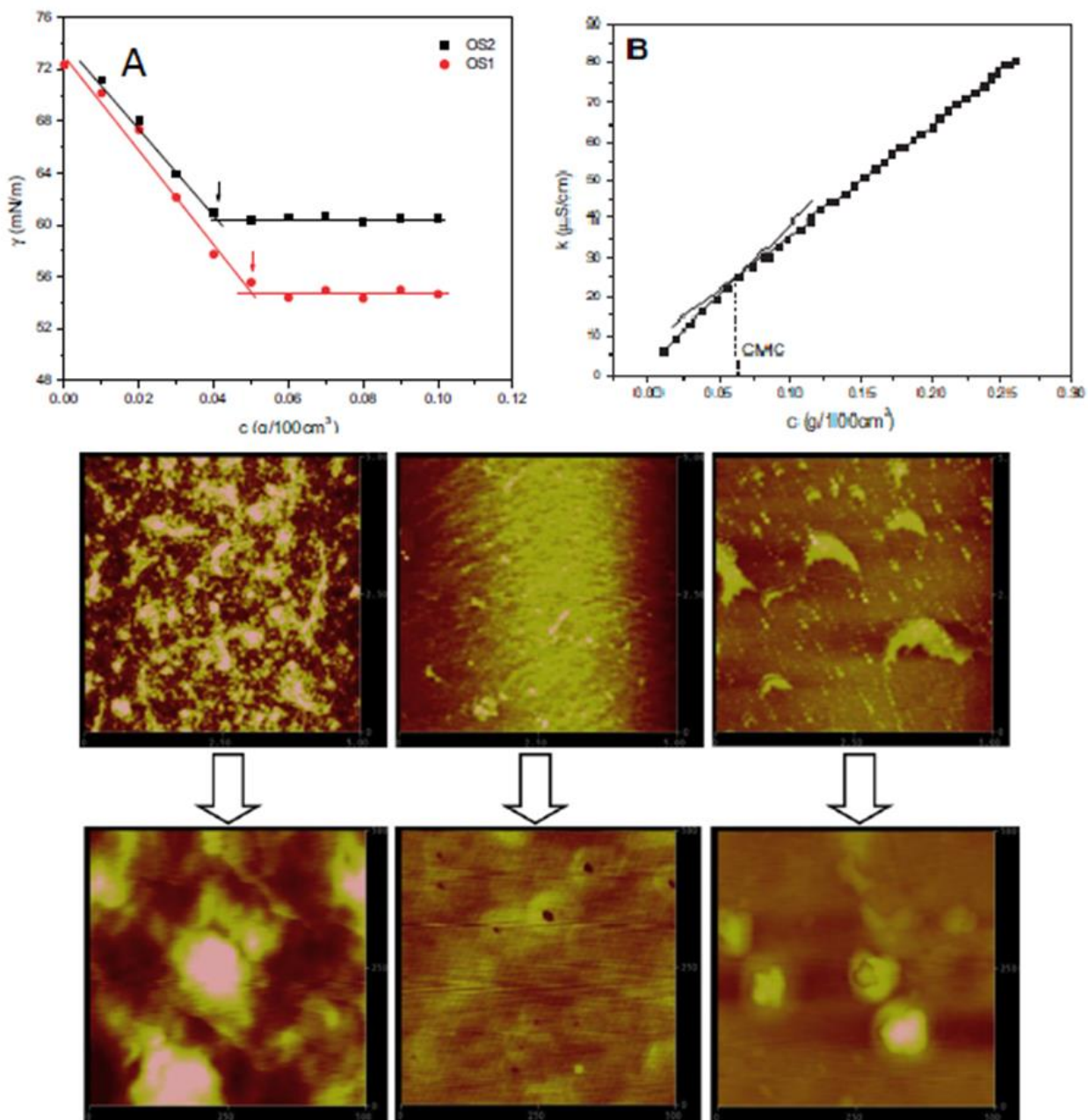


Figura 20 Caracterización de las nanomicelas OSA

A) Determinación de la CAC de dos almidones OSA con diferente grado de sustitución por el aparato de DuNoy B) Determinación de la CAC por conductimetría C) Caracterización morfológica de nanomicelas por Microscopía de Fuerza atómica.[Modificada de Zhu, 2012].

3.4 Nanotecnología

La Nanotecnología se puede definir como la rama de la ciencia que estudia el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de toda estructura o material cuyas dimensiones oscilen en los rangos nanométricos (Paul, 2008).

Aunque muchas definiciones consideran que para que un material sea “nano” sus dimensiones deben de ser menores a los 100 nm para que realmente exhiban propiedades físicas y químicas que son significativamente diferentes de los materiales a macroescala compuestos de la misma sustancia.

Sin embargo en diversos sectores como terapéutico-farmacéuticos, cosmético, alimenticio o industrial las dimensiones permitidas pueden ser de 10-1000 nm, aunque para ello los materiales deben ser aceptados como seguros (polímeros biodegradables, lípidos, proteínas, etc.). Donde una sustancia de interés “activo” puede ser incorporada, absorbida o unida químicamente con un tamaño que oscila entre los 10 y 1000 nm (Quintanar-Guerrero et al, 1998).

Las estructuras que se pueden formar con estas dimensiones dependen mucho de la naturaleza del material a usar (polímeros, lípidos, metales, arcillas, etc.), la técnica empleada, el medio y las condiciones en las que se encuentran. Figura 21

Una clasificación general en la que se podría dar a la formación de nanopartículas es con base al fundamento químico por el cual se forman dichas estructuras (top-down, botton up) o bien por el método de obtención (físico, químico o mecánico).

Top-down es aquella vía por la cual se pueden formar nanopartículas a partir de moléculas o macromoléculas grandes y de alto peso molecular como los polímeros los cuales al ser sometidos a un tratamiento específico estos adquieren una conformación que oscilan en los rangos nanométricos.

Botton-up es aquella vía por la cual a partir de un monómero o molécula se unen a otras del mismo tipo hasta que sus agregados llegan a los rangos nanométricos (Khan, 2017).

La más comúnmente usada es Top-down cuando se trabajan con polímeros, o estructuras proteicas aunque también se pueden llegar a preparar por button-up aunque esto es más característico de metales.

En la figura 21 se ilustran las diferentes morfologías de diferentes nanopartículas de distinta naturaleza

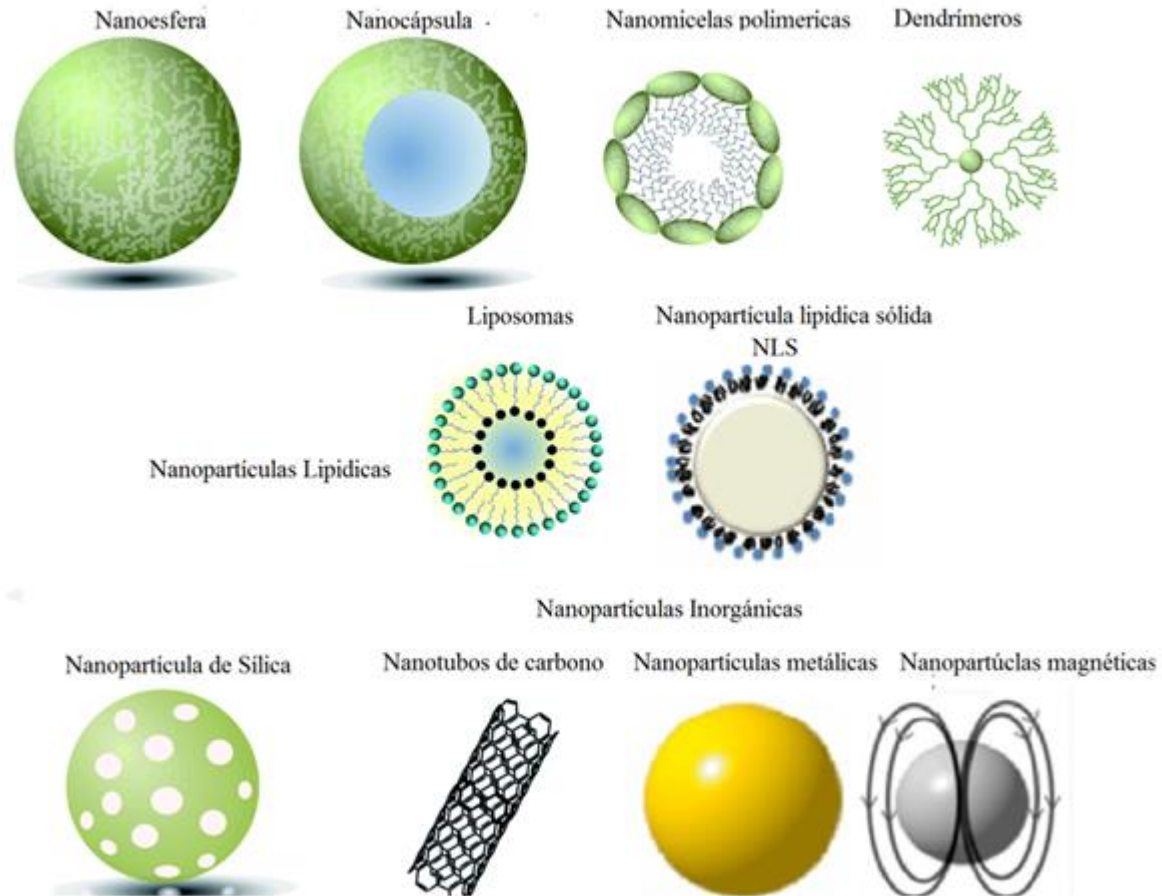


Figura 21 Morfología de diferentes estructuras nanométricas de diversos tipos. [Modificada de Lafuente, 2017].

Por su parte para obtener nanopartículas por métodos químicos es necesario que se efectúen reacciones químicas donde en su mayoría implica el uso de solventes orgánicos parcialmente o totalmente inmiscibles con el agua dependiendo de la técnica donde por fenómenos fisicoquímicos interfaciales se favorecen la preparación de dichos sistemas.

Cuando se preparan nanopartículas con fines terapéuticos, alimenticios o cosméticos es necesario usar solventes permitidos o recomendados por la ICH o bien que sean clase II. Algunas técnicas basadas en estos métodos son: emulsificación-difusión, nanoprecipitación, salting-out, etc.

Para obtener nanopartículas por métodos físicos es necesario emplear una fuente de energía elevada la cual induzca la fragmentación de micropartículas a nanopartículas ya sea por alto corte de cizalla, cavitación, irradiación, etc.

Finalmente por métodos mecánicos es necesario el uso de equipos sofisticados los cuales favorecen la formación de nanopartículas ya sea por alta energía, fricción, Temperatura, Presión, etc. Algunos ejemplos son: Homogenización a alta presión, Rotor-Stator, Extrusión, Microfluidización (Silva, 2011).

3.4.1 Nanotecnología del almidón

Para el caso particular del almidón se han preparado nanopartículas por todas las técnicas anteriormente mencionadas donde difieren el tamaño, la morfología y la estabilidad entre técnicas donde gran parte se debe al tipo de almidón utilizado, de la proporción de amilosa/amilopectina presente en el gránulo y del uso que se le quiere dar.

La técnica más utilizada y de la que se tiene más conocimiento es la hidrólisis ácida aunque también se encuentran técnicas físicas las cuales no implican el uso de reactivos químicos para poder fragmentar el gránulo de almidón hasta que se obtenga sistemas nanoparticulados, pero difieren en rendimiento e inclusive en las estructuras que se llegan a obtener como: nanocoloides, nanopartículas y nanocristales (Le Corre, 2010).

Algunos sistemas nanoparticulados de almidón se presentan en la figura 22.

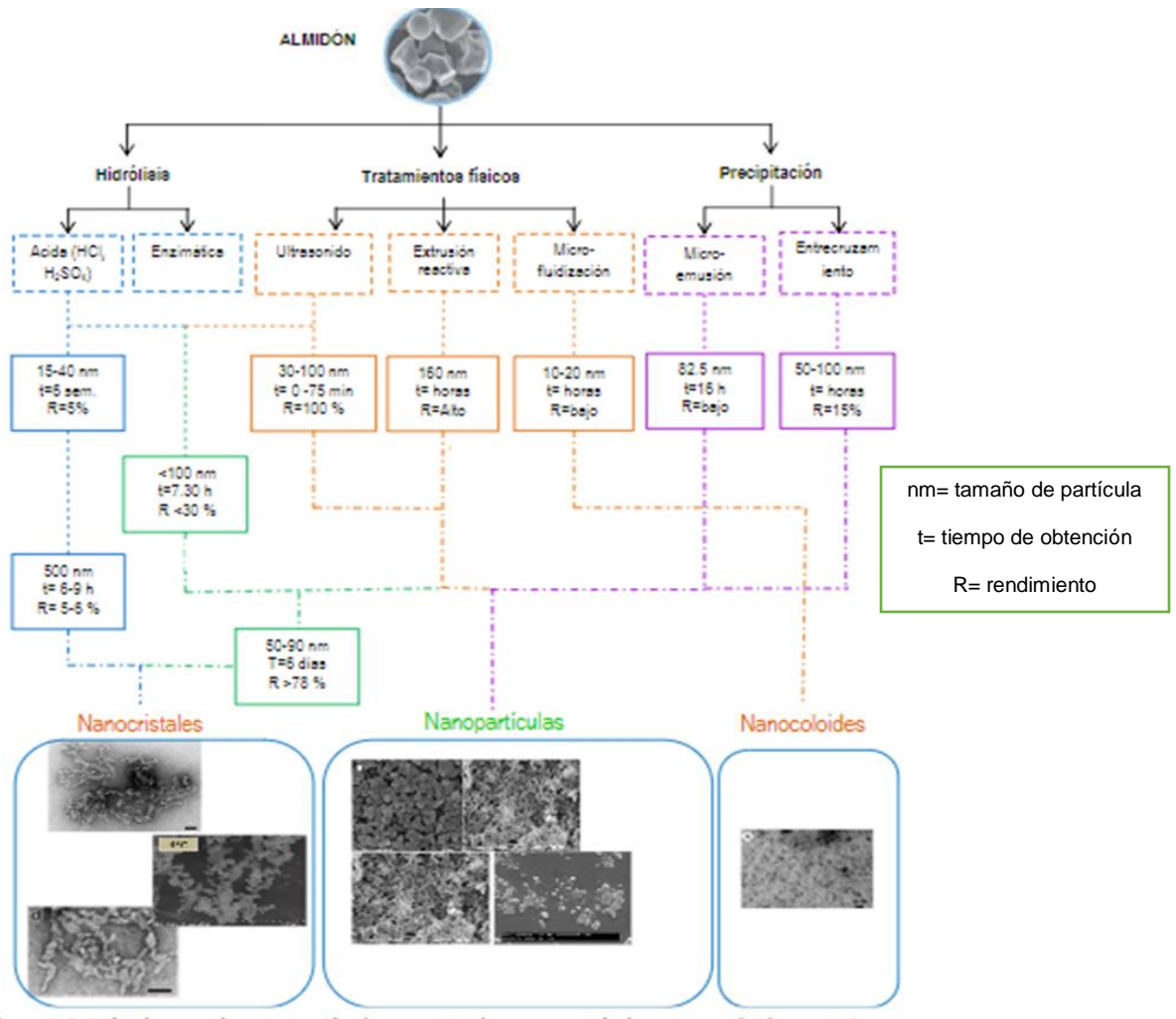


Figura 22 Métodos para la preparación de nanocristales (NC's), nanopartículas y nanocoloides de almidón, [Modificada de LeCorre, 2010].

Como se puede apreciar los rendimientos son muy variables, sin embargo independientemente el método seleccionado cada uno posee ventajas y desventajas con respecto al otro. En la tabla 3 se aprecian las ventajas y desventajas en los métodos más comunes para producir sistemas nanoparticulados de almidón.

Tabla 3- Ventajas y Desventajas de la preparación de nanopartículas de almidón [Modificada de Kim, 2015].

Método	Ventajas	Desventajas	Referencia
Hidrolisis ácida	<ul style="list-style-type: none"> • Económico • Fácilmente escalable • Control del proceso 	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo rendimiento • Alta duración del proceso • Alta tendencia a formar agregados. 	Dufresne 1996 LeCorre 2010
Nanoprecipitación	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido 	<ul style="list-style-type: none"> • Bajas concentraciones de polímero • Uso de solventes. • Uso de solventes. 	Matthew 2002 Jian 2008
Emulsificación Difusión	<ul style="list-style-type: none"> • Fácilmente escalable • Altos rendimientos 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de solventes • No aplicable a todos los almidones 	Roberts 2017 Quintanar 1996
Homogenización alta presión	<ul style="list-style-type: none"> • Versátil • No contamina • Fácilmente escalable 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto gasto energético • Bajas concentraciones de almidón • Bajo rendimiento 	Liu 2009 Banderas 2005
Ultrasonicación	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido • Fácilmente escalable • Altos rendimientos 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto gasto energético • Genera polimorfismos en el almidón. 	Zun 2009 Tomasiik 1995

3.4.2 Hidrolisis acida para la obtención de nanoparticulas de almidón.

Como se vio anteriormente; la hidrolisis ácida ha sido la técnica más estudiada y conocida para elaborar nanopartículas de almidón y de la que se tiene más control, puesto que a través del tiempo diversos investigadores han cambiado condiciones para poder aumentar el rendimiento y disminuir el tiempo y escalar el proceso para obtener dichas estructuras. Los principales factores que se han detectado en esta metodología han sido: tiempo, Temperatura, tipo y concentración del ácido, tipo y concentración del almidón, hasta ahora las condiciones óptimas que se han reportado, han sido las propuestas por Angellier (2004) las cuales fueron:

- Concentración ácido: 3.16 M
- Tipo de ácido: H_2SO_4
- Tipo de almidón: ceroso o waxy
- Temperatura: $55^{\circ}C$
- Tiempo: 5 días.

En la figura 23 se compara la cinética de diferentes tipos de almidones para formar las nanopartículas.

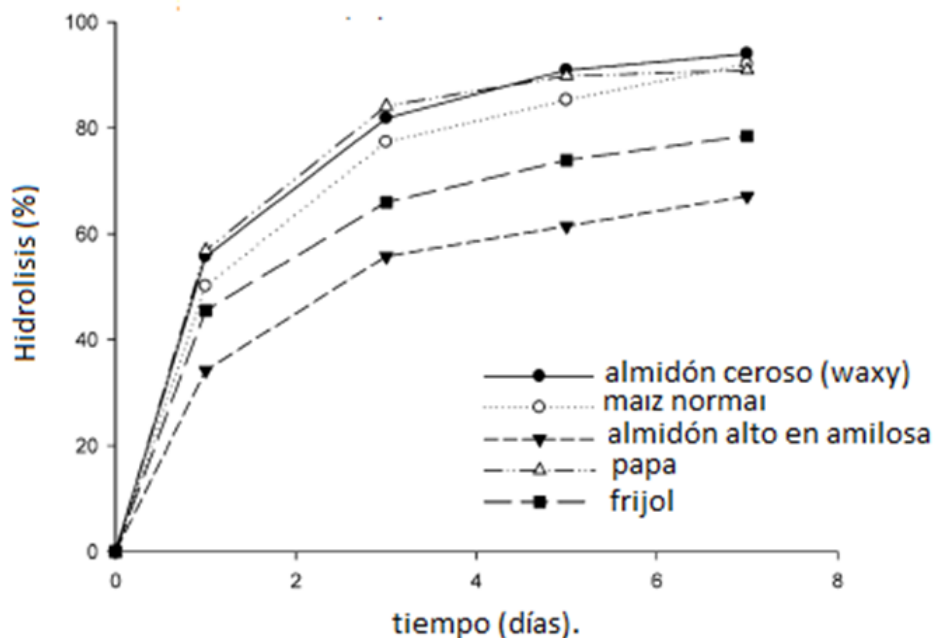


Figura 23 Cinética de diferentes almidones durante la hidrolisis ácida. [Tomado de Kim, 2015].

Algunos autores (Kainuma & French, 1971), describen que la hidrólisis se da en tres pasos mientras que otros en solo dos por lo que se puede decir que están la fase rápida y la lenta que esta a su vez se subdivide en la etapa lenta y la más lenta. Al igual se ha demostrado que por esta técnica generalmente se obtienen nanocristales debido al mecanismo de formación de dichas entidades.

La fase rápida se da al añadir un ácido (H_2SO_4 o HCl), este tiende a reaccionar en la interfase del gránulo del almidón para hidrolizar las zonas amorfas las cuales son los más accesibles y fáciles de degradarse (Kim, 2015).

Posteriormente, la fase lenta se caracteriza por la erosión del granulo del almidón y la fase muy lenta o la final se le han atribuido dos hipótesis.

La primera, se le atribuye a la dificultad del ion H_3O^+ a penetrar las zonas cristalinas del almidón (amilopectina) lo cual eso retarda dicho proceso. Mientras que la segunda se debe a un arreglo molecular del almidón pues se dice que para que la hidrólisis se pueda llevar a cabo tiene que haber un reacomodo de la conformación silla a semi-silla de los azúcares presentes para que no dé lugar al impedimento estérico que dificulta el ingreso del ion H_3O^+ (Li Wende, 2007).

Al igual se ha investigado el efecto del ácido ya que este modifica la superficie del nanocristal formado su carga y por ende su estabilidad, se ha demostrado que al usarse HCl no se presentan cargas netas en la superficie del nanocristal mientras que al emplearse H_2SO_4 se produce una reacción de esterificación en la superficie con los grupos hidroxilos del almidón formando grupos éster sulfato aniónicos ($-SO_3^-$) los cuales reducen la aglomeración por repulsión electrostática entre partículas aunque estos sedimentan lentamente con respecto a los nanocristales formados con HCl por lo tanto no se re suspenden fácilmente, al igual que se ha observado que al incrementar el pH el potencial z disminuye por lo que las condiciones óptimas son un pH 7.4-9.4 para la mayor estabilidad posible (Dufresne 2016).

La modificación de los factores fundamentales (T, vel, tipo y concentración de ácido, tipo y concentración del almidón y el tiempo) va influenciar directamente en las dimensiones, morfología y el rendimiento de las nanopartículas formadas a pesar de que se ha podido reducir el tiempo de obtención sigue siendo muy bajo menor a 20% es por ello que se ha recurrido a utilizar almidones modificados o a otras técnicas las cuales mejoren el proceso y el rendimiento.

En la tabla 4 se puede apreciar los cambios que se le han hecho a la hidrólisis ácida según diversos autores para poder optimizar dicho proceso.

Tabla 4 Condiciones de la hidrolisis ácida a través del tiempo.

Autores	Condiciones	
Nägeli (1874)	T= ambiente Almidón= papa	ácido= H ₂ SO ₄ (15%) tiempo= 30 días.
Lintner	T= 30-40 °C Almidón= papa	ácido=HCl (7.5%) tiempo=40 días.
Putaux	T= 36°C Almidón= ceroso (5%)	ácido= HCl (2.2 N) tiempo= 6 semanas. % recuperación= 0.5%
Dufresne	Almidón= papa (5%)	ácido= HCl (2.2N) Tiempo= 15 días
Angellier	T= 40°C Almidón=ceroso(15%) %recuperación=15%	ácido= H ₂ SO ₄ (3.16 M) tiempo= 5 días velocidad= 100 r.p.m

3.4.3 Nanopartículas de almidón cargadas con Cafeína.

Algunos usos innovadores y potenciales que se les ha dado a las nanopartículas de almidón es como acarreador de diversos activos con fines terapéuticos o cosméticos; sin embargo para dicho uso es importante considerar la naturaleza del activo que se pretende utilizar ya que factores como su solubilidad, pka, biodisponibilidad van a limitar el uso de dichas nanopartículas.

Según Santander-Ortega (2010), es necesario modificar químicamente el almidón, con la finalidad de hacerlo más hidrófobo y se adapte a las técnicas generales para obtener nanopartículas y así escalar fácilmente el proceso y tener un buen rendimiento, por lo que usó nanopartículas de almidón con cadenas propilicas y diferente grado de sustitución a las que denomino PS-1 y PS-1.45 estas se solubilizaron en Acetato de Etilo disolvente parcialmente soluble con agua y clasificación II ICH por lo que obtuvo nanopartículas por el método de Emulsificación-Difusión y posteriormente se estudió la liberación y permeación de tres fármacos modelo de diferente naturaleza los cuales fueron: ácido fluofenamico, testosterona y cafeína lo cual difieren en su solubilidad y su log de P.

En la Figura 24 se ilustra la liberación de estos fármacos a partir de las nanopartículas PS-1 y PS-45 por el método de membrana de Dialisis.

Se puede observar que los perfiles son diferentes entre sí debido a la diferente naturaleza química de dichos fármacos en donde destaca el log P ya que los fármacos más liposolubles son los que tuvieron mayor eficiencia de encapsulación siendo >95% ácido fluofenámico log P 4.80 y testosterona log P 3.47 mientras que > 80% para la Cafeína log P -0.87, además de la diferencia en la sustitución de las cadenas propilicas presentes en las nanopartículas (PS1, PS1.45) hacen que las liberaciones sean diferentes debido a las uniones hidrófobas que se dan entre la nanopartícula y el fármaco.

Tanto el ácido fluofenámico como la testosterona presentan una liberación sostenida pero no el efecto Burst en ninguno de los dos perfiles, además de que su cinética es muy cercana al orden 1. Por otro lado la Cafeína muestra una liberación instantánea completamente lineal, prácticamente una cinética de orden cero aunque es mayor en las nanopartículas PS1.45.

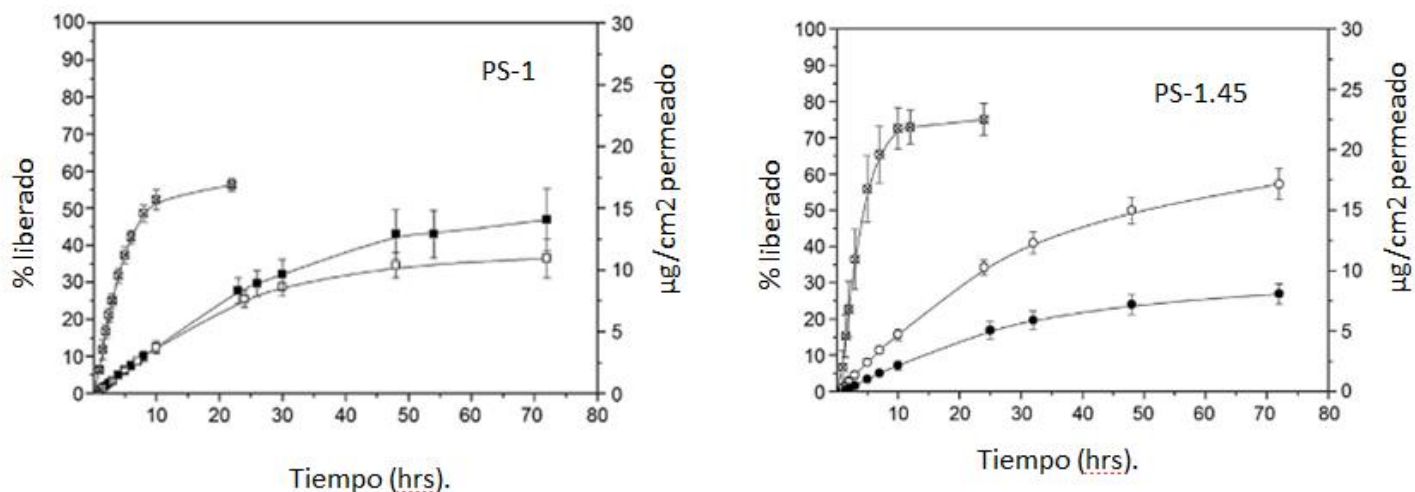


Figura 24 Liberación de tres fármacos modelos a partir de nanopartículas de almidón: ácido fluofenámico, testosterona y cafeína. [Tomado de Santander-Ortega, 2010].

En cuanto a la permeación de dichos fármacos a través de piel, mediante celdas de Franz. (figura 25), la tendencia es completamente distinta, con respecto a su liberación.

Como se puede apreciar para el ácido fluofenámico la cantidad máxima liberada es de aproximadamente 7 µg/cm² a las 30 hrs para la formulación PS 1.45 además de que se observan diferencias significativas entre el tipo de nanopartícula y de la solución de fármaco al aplicar. Por otro lado la testosterona libera 1.8 µg/cm² a las 30 hrs independientemente la forma en la que se encuentre

(nanopartículas PS1, PS 1.45 y solución) y finalmente la Cafeína que libera solamente 0.13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para la formulación PS 1.45.

Esto da a entender que entre más liposoluble sea un fármaco con mayor facilidad penetrará la piel es por ello que el ácido fluofenámico es el que se encuentra en mayor proporción.

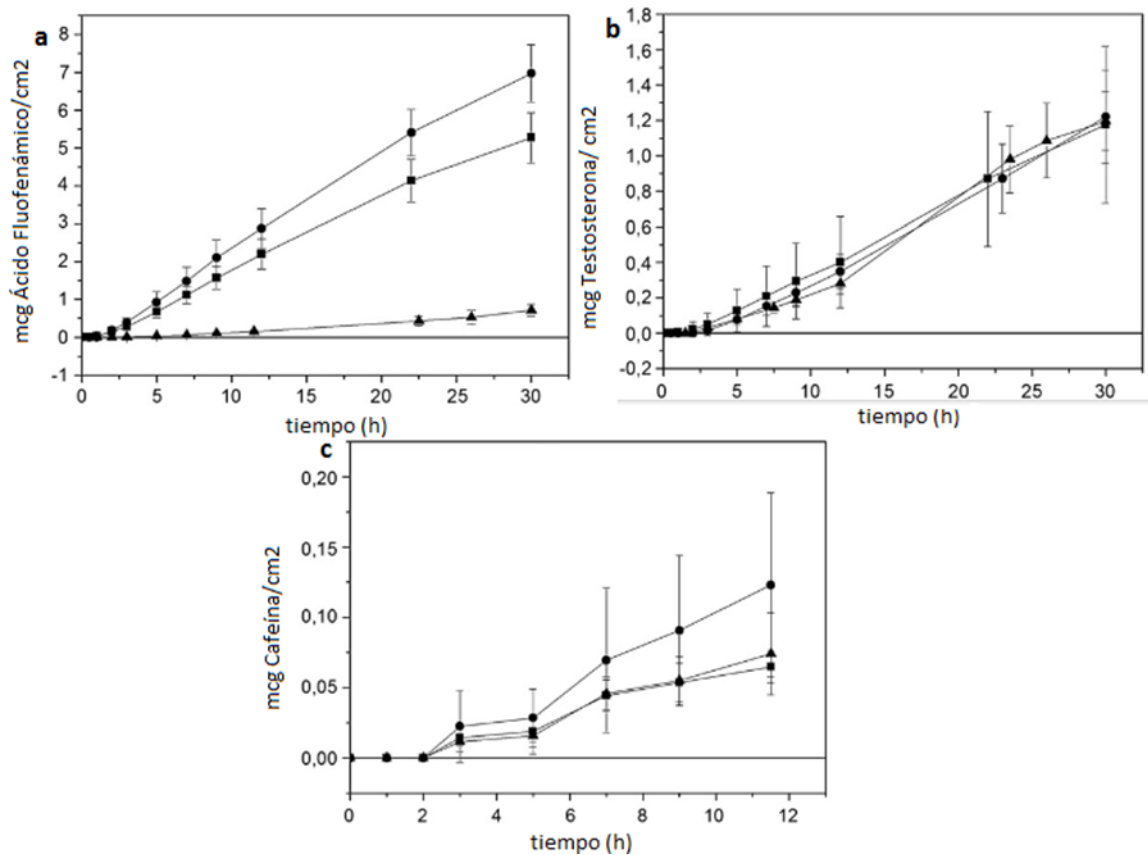


Figura 25 Permeación de tres fármacos modelo a) ácido fluofenámico b) testosterona y c) cafeína en dos tipos de nanopartículas PS1.0 y PS1.45. [Tomado de Santander-Ortega, 2010].

Por otra parte cabe destacar que la permeación se facilita cuando el fármaco se encuentra en las nanopartículas que ha cuando se encuentra en solución por lo que la formulación PS1.45 es la que mayor cantidad de fármaco permea en la piel en los tres casos.

Con esto se puede demostrar que las nanopartículas pueden fungir como potentes y potenciales acarreadores de fármacos de diferente naturaleza.

3.5 Cosmetotextiles.

3.5.1 Textiles inteligentes

Los llamados textiles inteligentes, son una nueva gama de textiles los cuales tienen una función o uso específico, que en los últimos años su uso ha ido incrementando surgiendo dos áreas diferenciadas: “Los Textiles de Uso Técnico (TUT)” y “Los Textiles Inteligentes/Tejidos Interactivos (SFIT)”.

Los textiles de uso técnico son aquellos los cuales destacan los denominados “geotextiles”, ampliamente utilizados en la industria civil para construcción de carreteras o impermeabilización de balsas. En si se podrían definir como aquellos los cuales su aplicación es específica por lo que se requiere propiedades técnicas exigentes concretas, como por ejemplo resistencia mecánica, resistencia térmica, resistencia a los rayos UV o IR, aislamiento. Se pueden considerar los verdaderos precursores de los textiles inteligentes.

Por otro lado los textiles inteligentes, también denominados tejidos funcionales, activos o interactivos son aquellos que alteran su naturaleza y modifican algunas de sus propiedades, gracias a la incorporación de dispositivos electrónicos o de materiales inteligentes (figura 26). Para conseguir estos resultados trabajan en combinación con otras tecnologías como la nanotecnología, la microelectrónica o la biotecnología, pueden detectar y reaccionar a condiciones medio ambientales o a estímulos mecánicos, térmicos, químicos, eléctricos o magnéticos (Sánchez, 2017).



Figura 26 playera de algodón con pigmentos termo crómicos. [Tomado de Sánchez, 2017].

En realidad, según sea su actividad, actualmente podemos encontrar con tres generaciones bien diferenciadas de textiles inteligentes:

a) **Textiles inteligentes pasivos:** Constituyen la primera generación de textiles inteligentes, los cuales solamente pueden “sentir” las condiciones medioambientales o estímulos exteriores. Ejemplos de estos:

I) Textiles con protección Ultra Violeta (UV): Comprenden a los tejidos que tienen una capacidad de absorber o reflejar los rayos ultravioletas perjudiciales en términos de retención de calor pasivo por numerosos poros en el producto textil, ya sea mediante construcciones de micro-fibras o uso de químicos absorbentes de UV. La protección a los rayos solares dependerá de muchos factores de la prenda que se use como: tipo de material, título del hilo, tipo de tejeduría, tipo de ligamento, densidad del tejido, color de la tela, entre otros, pues depende la variación entre estos tendremos menor o mayor protección.

II) Textiles recubiertos de cerámica: Mejora la protección contra cambios de temperaturas, ya sea calor excesivo o frío extremo, la base de este fluido es una dispersión de una resina acrílica especial en forma de baldosas, un cuerpo de silicio y con micro burbujas de cerámica de los cuales se controla la energía. Produce ventajas como la reducción de condiciones climáticas fuertes, elimina la reflexión de la luz solar y disminuye la tendencia a la suciedad debido a su superficie de recubrimiento duro.

b) **Textiles inteligentes activos:** Estos van un paso más allá, ya que tienen la capacidad de sentir, pero además reaccionan frente a una determinada situación. Son textiles con memoria de la forma, camaleónicos, termorreguladores, que pueden almacenar calor, absorber el vapor, etc.

I) Textiles Crómicos: Los materiales cromáticos son aquellos que sufren cambios de color cuando se someten a estímulos externos tales como la luz, el calor, corriente eléctrica, humedad, radiaciones o más estímulos; estos materiales aplicados en la industria textil se los considera de gran ayuda por sus múltiples aplicaciones.

Un ejemplo es la modificación del color que determinaría los cambios ambientales que se somete el usuario. Se clasifican en: fotocromicos (sensibles a la luz), Termocromicos (sensibles al calor) y Solvatocromicos (sensibles a los líquidos).

- c) **Textiles ultra inteligentes o muy activos:** Esta tercera generación de textiles no sólo pueden detectar y reaccionar, sino que además se adaptan a las condiciones y estímulos del medio.

- l) Textiles de cambio de fase (PCM): La NASA, desarrolló un proyecto de investigación en los conocidos materiales de cambio de fase, algunos de ellos se los utilizan en sistemas avanzados para controlar y administrar energía calorífica. En los textiles se los utiliza para mantener el microclima cercano a la piel con un rango de temperatura de las diferentes partes del cuerpo.

3.5.2 Cosmetotextiles

Los cosmetotextiles pertenecen a una subclasificación de los textiles inteligentes que se caracterizan por ser telas de diferentes tipos: poliamida (nylon), algodón o elastano las cuales se les impregnan sustancias con fines cosméticos para que duren tiempos prolongados una vez el textil entra en contacto con la piel.

Según el Directivo Cosmético Europeo y las industrias de estandarización textil (BNITH) define un cosmetotexil como “cualquier artículo textil que contenga un activo o sustancia que se libere de manera inmediata o modificada en cualquier parte superficial del cuerpo cuyo fin sea: limpiar, perfumar, modificar estéticamente, proteger o eliminar malos olores es un cosmetotextil”. Sin embargo legalmente no son considerados un cosmético como tal. (Singh, 2014).

Los activos cosméticos usados pueden tener diferentes funciones sobre la piel o el cabello los cuales se liberan ya sea por degradación del acarreador o el polímero que contiene al activo, por difusión molecular, por la fricción del textil al contacto con la piel, temperatura corporal, sudoración o bien acción enzimática.

3.5.3 Clasificación de los cosmetotextiles

La clasificación de los cosmetotextiles puede ser vista desde muchas perspectivas ya que no hay una clasificación oficial. Las más comunes son: según su uso o finalidad, naturaleza de los activos, forma de preparación (figura 27).

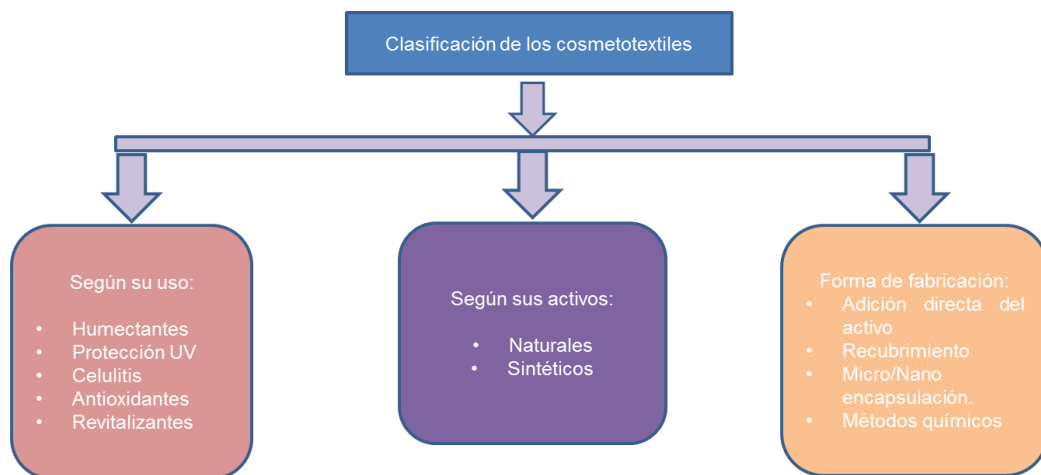


Figura 27 Clasificación general de los cosmetotextiles

Según su uso:

Esta clasificación se basa en el efecto que ejercen los cosmetotextiles en el cuerpo los cuales los más comunes son: hidratación, protección solar, anticelulíticos, agentes perfumantes (figura 28).

- a) Cosmetotextiles humectantes: Son aquellos los cuales promueven la hidratación de la piel y tratan de evitar la pérdida de agua transepidermal (TEWL) por medio de la formación de capas oleosas sobre la epidermis algunos activos empleados son: Escualano un derivado del Escualeno el cual se obtiene de aceites esenciales como el de oliva y del hígado del tiburón.
- b) Cosmetotextiles para protección solar: Se tratan de aquellos textiles los cuales tienen la capacidad de proteger al cuerpo de las radiaciones UV; sin embargo el factor de protección solar (FPS) de la tela depende indirectamente de la longitud de onda, profundidad, el área, estrechabilidad y los lavados del textil. Los activos más usados para este tipo de textiles son: dióxido de titanio, óxido de zinc, 1,2-etaniedol, nanopartículas de Zn y carbón activado.

- c) Cosmetotextiles para la celulitis: Estos textiles contienen activos como lo son: romero, L-carnitina, Teofilina y Cafeína los cuales al entrar en contacto con la piel comienzan a liberarse y tratan la celulitis por diferentes mecanismos actuando a diferentes niveles: microcirculación, tejido liposo y conectivo.
- d) Cosmetotextiles revitalizantes: Esta categoría fomenta mucho lo que son los ingredientes naturales como lo son los aceites esenciales: jengibre, naranja, mentol, etc. Los cuales son añadidos a través de microcápsulas que prolongan la duración de dichos componentes además de protegerlos de la oxidación o degradación de dichos aceites.
- e) Cosmetotextiles antioxidantes: Esta línea es de las que más interés ha despertado en los consumidores puesto que mejoran la apariencia de la piel evitando la formación de EROS (especies reactivas de oxígeno) por medio del uso de diversos activos como lo son: el ácido gálico, el resveratrol, la vitamina E los cuales por sus mecanismos de acción evitan el daño celular (Upadhayay 2016).



Figura 28 activos naturales usados en los cosmetotextiles: cafeína, aloe vera y aceite de semilla de uva (izq a der). [Tomada de Upadhayay 2016].

3.5.4 Clasificación de los textiles según su forma de preparación

Muchos ingredientes cosméticos son añadidos a los textiles por diferentes técnicas y en diferentes etapas del proceso de manufactura para que se mantenga la integridad del activo cosmético (figura 29). La selección de la técnica depende mucho de la naturaleza y cantidad del activo que se desea añadir, al igual que de la resistencia de la tela y de la afinidad que esta tenga por los vehículos. Con base a esto la clasificación que se suele dar es la siguiente:

- a) Adición directa del activo durante la fabricación de la tela: El activo cosmético se añade directamente a la fibra y se mezcla antes de su extrusión ejemplos de estos son: nanopartículas de zinc y de titanio. Esta técnica tiene la desventaja de que no todas las moléculas pueden ser incorporadas así ya que pueden degradarse o perder su efecto debido a las altas temperaturas.

- b) Recubrimiento directo: Esta técnica consiste en añadir el activo de interés mediante algún acarreador como pudiera ser: ciclodextrinas, microemulsiones, dendrimeros, liposomas, nanomicelas o nanopartículas a la superficie del textil al final del proceso ya sea por spray dray, con rodillo o por impresión se forma un complejo el cual reacciona con los grupos $-OH$, $-NH_2$ del textil fijándose así el acarreador que posee al activo de interés.
- c) Microencapsulación/Nanoencapsulación: Varios activos son susceptibles a degradarse por calentamiento o sufrir una oxidación durante el proceso para ello la micro/nanoencapsulación es la técnica más recomendable ya que además de proteger al activo prolonga la vida útil tanto de sustancias volátiles como no volátiles además de poder ejercer una liberación modificada, una vez añadidas en el textil. Sin embargo su eficacia radica en las propiedades de dichas capsulas como lo son su tamaño, morfología, robustez y la capacidad de encapsulación. Estas capsulas pueden ser añadidas por tres formas a la tela:

1.- Una es por uniones covalentes entre la interfase de la tela y las cápsulas por lo que esas uniones deben de ser lo suficientemente fuertes para que se pueda obtener el cosmetotextil o bien usar un buen aglutinante que no dañe la piel y adhiera bien a la tela y resista los lavados.

2.- Por impregnación/baño exhaustivo: esta forma es más sensible ya que requiere de un control muy preciso de temperatura y pH.

3.- Atomización directa: Esta técnica es muy física ya que no hay interacciones intermoleculares muy grandes entre sí, puesto que se añade una vez obtenido el textil además de que no es vital que las capsulas duren mucho (monodosis) pues se puede ir variando la atomización según el uso de la prenda (Ripoll, 2010).

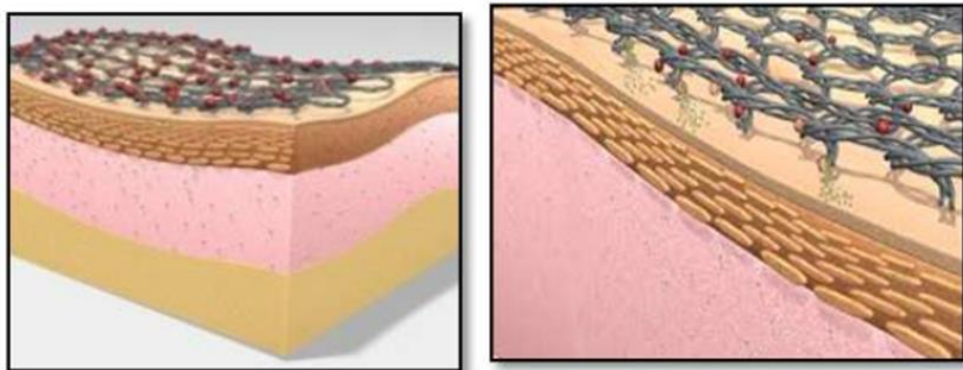


Figura 29 Representación de la adhesión del textil en la piel y liberación del activo. [Tomado de Upadhayay 2016].

3.5.5 Equipos usados para la fabricación de cosmetotextiles

- I) Máquina bobinadora: Para este equipo el textil se introduce en medio de dos cilindros donde este queda inmóvil posteriormente se bombea una solución que impregna al textil; la desventaja de este equipo es que el textil no queda cubierto uniformemente por la solución.
- II) Proceso de Foulard: Este proceso consiste en impregnar un textil en un baño que contenga una solución o dispersión determinada (nanopartículas, nanoacarreadores) para posteriormente escurrirlos por rodillos de presión; el material a añadir queda adherido entre el rodillo y el substrato textil cabe mencionar que este proceso es altamente dependiente de la formulación a añadir y de la composición de la tela. Algunas variantes de este proceso son continuas o semi-continuas.
- III) Jigger/ tornicación: Este consiste en un tubo trapezoidal de metal el cual está unido a un baño y dos rodillos en el cual el textil es sometido a que fluya mientras el equipo se encuentra estático puesto que el textil fluye a través del primer rodillo al baño seguido del segundo rodillo y va de reversa durante varios ciclos.
- IV) Recubrimiento con cuchillo: En este proceso la dispersión se aplica directamente a la tela y se distribuye por medio de un cuchillo la profundidad con la que se clava en la tela puede ser regulada.
- V) Recubrimiento spin: Este método es de los más sensibles ya que consiste en la deposición de una película sobre la tela la cual esta sostenida por un set de centrifuga el cual gira distribuyendo uniformemente la dispersión en la tela (Álvarez, 2017).

En la figura 30 se esquematizan observar algunos equipos utilizados para la fabricación de los cosmetotextiles.

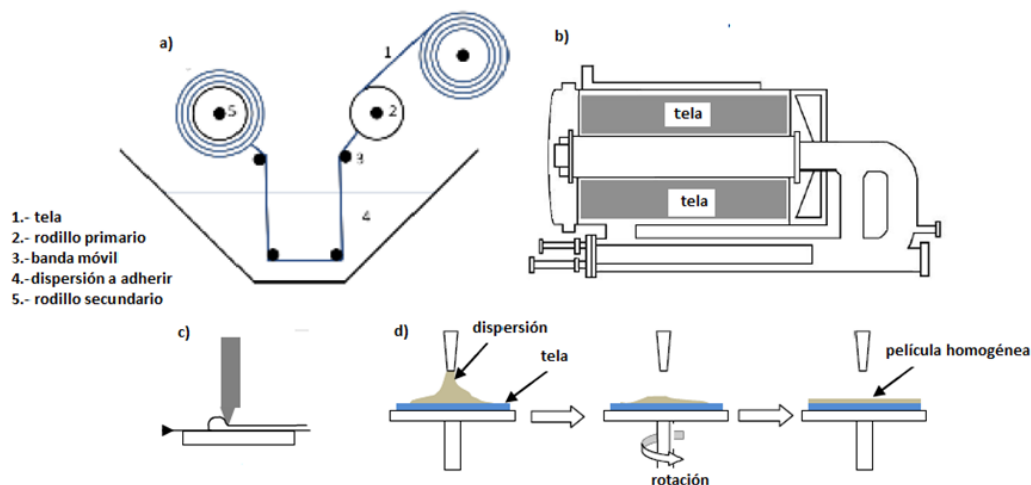


Figura 30 Métodos para procesar cosmetotextiles: a) proceso de Foulard b) máquina bobinadora c) recubrimiento por cuchillo d) recubrimiento spin. [Tomada de Ripoll, 2010].

3.5.6 Activos usados en los cosmetotextiles

Como se aprecia los activos usados en los cosmetotextiles se pueden clasificar: natural, sintético e inorgánico o bien por su fuente de obtención animal o vegetal.

a) Activos inorgánicos:

En el caso de los inorgánicos los más comunes son para fines de protección solar como: 1,2 etanediol, partículas de Zinc, hierro, titanio, carbón activado o bien el óxido de hierro con propiedades antimicrobianas.

b) Derivados de animales:

El Chitosan es un polímero hidrofílico obtenido de las cascarras de los camarones o cangrejo al cual se le han atribuido diversas propiedades además en los que destacan como buen cicatrizante, hidratante, antimicrobiano además de que este a la par puede fungir como vehículos al igual que el escualeno un componente graso el cual se obtiene de aceites vegetales como el de oliva o palma aunque también se puede obtener del hígado del tiburón el cual su función principal es formar una capa oclusiva en la piel hidratándola.

c) Derivados de plantas:

La mayoría de los activos de los cosmetotextiles caen en esta gama puesto que diversos productos vegetales tienen efectos benéficos en la piel en los que destacan los extractos naturales y los aceites esenciales, algunos ejemplos son el Aloe vera, vitamina E, algunos frutos cítricos, flores, aceites esenciales (Persico, 2012). En la tabla 5 se resumen todos los activos de diferente naturaleza usados los cosmetotextiles.

Tabla 5- Activos usados en los cosmetotextiles

Activos inorgánicos	
Óxido de hierro, titanio, zinc, ácido oxálico.	Protección contra radiación UV
Óxido Cuprico	Propiedades antimicrobianas
Derivados de animales	
Escualeno	Hidratante, antioxidante natural
Quitosano	Antimicrobiano, cicatrizante, deodorante
Sercitina	Humectante y anti-edad
Derivados de plantas	
Aloe Vera	Antimicrobiano, humectante, antiinflamatorio
Vitamina E	Antioxidante
Flores	Aromatizante

3.5.6 Caracterización de los cosmetotextiles

Hoy en día no hay un acuerdo, o guía oficial en el cual se establezcan una serie procedimientos o bases donde los cosmetotextiles sean caracterizados de una forma en particular, aunque muchos de ellos se rigen bajo la certificación de ASQUAL (Geotextiles); dependiendo del activo que se quiera estudiar ya que pueden aplicarse muchas técnicas instrumentales en los que se puede tener una mayor certeza del contenido del activo, su duración, su liberación, etc.

Dentro de las más usadas están:

I) Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Esta técnica es vital para poder conocer la morfología tanto del textil como el de los nanoacarreadores puesto que se puede observar la distribución de dichas estructuras en la tela, el diámetro que estas poseen ya que las imágenes detectan solamente la superficie del textil.

li) Transformadas de Fourier /Espectofotometría Infrarroja (FTIR)

Esta técnica es cuali/cuantitativa la cual tiene la capacidad de identificar componentes orgánicos y así determinar la naturaleza de la muestra; puesto que se basa en las frecuencias moleculares específicas de los grupos funcionales en las cuales estas rotan o vibran de seis maneras diferentes: estiramientos simétricos y anti-simétricos, flexiones simétricos y anti-simétricos, tijereteo y balanceo aleteo y torsión fuera y dentro del plano respectivamente, una vez que la luz infrarroja atraviesa la muestra que puede ser líquida o sólida es decir se puede medir tanto el textil como las formulaciones antes de ser aplicadas y también es útil para su estudio al someter a ciclos de lavados al textil.

III) Difracción de rayos X

Esta técnica instrumental se basa en la en la interacción de un sustrato con una fuente de rayos X que generalmente aplica para materiales cristalinos sin embargo puede aplicarse para la superficie de diversos textiles que al estar en contacto con un agente polimérico como pudieran ser los acarreadores este detectara las señales identificando la naturaleza de los mismos.

IV) Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Esta técnica es de las más usadas para la caracterización de un cosmetotextil puesto que a pesar de no ser ideal para caracterizar superficies tiene la capacidad de medir la energía necesaria para poder modificar la Temperatura y así conocer los cambios térmicos del textil y la formulación como lo son la Temperatura de transición vítrea (Tg), de fusión

(Pf), cristalización (Tc) y de degradación al igual que la Capacidad calorífica (Cp) (Cheng, 2010).

La figura 31 muestra algunas caracterizaciones que se les pueden dar a los cosmetotextiles.

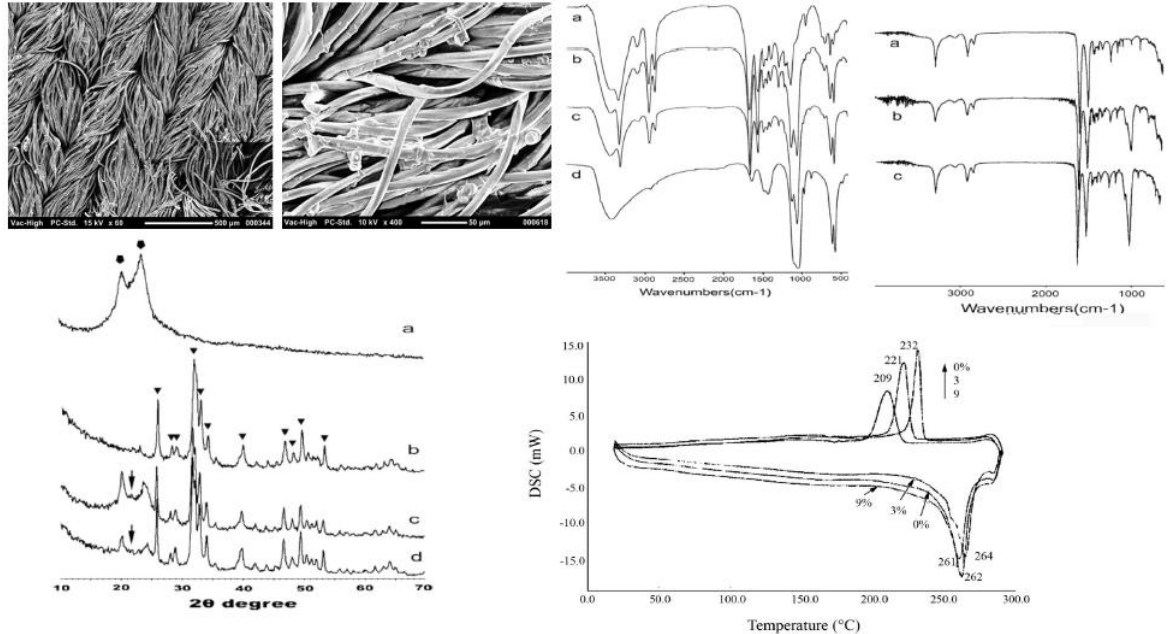


Figura 31 Caracterización de los cosmetotextiles de poliamida: MEB, DSC; FTIR y difracción rayos X. [Modificada de Ripoll, 2010].

3.5.8 Regulación en los cosmetotextiles.

Estos productos han despertado el interés legal para poder ser regulados y estandarizados, por lo que la Unión Europea formó un grupo de trabajo denominado WG-25 los cuales se encargan de realizar pruebas y estudios para dichos fines. Algunas de las pruebas que se realizan son:

a) Toxicidad/Inocuidad:

Para esta prueba el cosmetotextil debe de aprobar las siguientes pruebas: EN ISEO 10993, OECD 406, 407, 408 Y 471 y OEKO TEX donde deben evaluarse todos los componentes del cosmetotextil por separado y una vez aprobado se evalúa todo el cosmetotextil incluyendo pruebas microbiológicas.

b) Eficacia:

En este caso esta prueba se aplica igual y a las mismas condiciones que a todos los cosméticos como referencia se puede basar en la ISO/DIS 11930.

c) Durabilidad:

La WG-25 formo varios subgrupos para poder estudiar este fenómeno a detalle haciendo hincapié en dos puntos: número de lavados y eficiencia de adhesión del activo en el la interfase de la tela, se han reportado diversas técnicas para poder evaluar el número de lavados la más común es medir el espectro de la tela cada lavado mediante NIRS; sin embargo para estudiar la adhesión de ciertos vehículos como micropartículas en la tela se tiene que estudiar la compatibilidad en cada etapa del proceso evaluando la energía superficial y el ángulo de contacto (L'Almeida, 2006).

3.5.9 Cosmetotextiles en el mercado

Dado que estos productos son relativamente hablando nuevos en el sector cosmético; Europa es uno de los lugares donde esta tendencia ha ido en incremento por ello diversas marcas han sacado cosmetotextiles para varios fines en los que destacan y diferentes presntaciones (figura 32):

a) Eurojersey:

1. Cosmetotextil sensible ultra ligero reafirmante (Italia)/ Sensitive Ultra Light Firming fabric: incluye 'ingredientes activos reafirmantes', que mejora la elasticidad y el brillo de la piel.
2. Cosmetotextil Bodyware de tela sensible: ofrece un programa de tratamientos para una higiene óptima y mejor control de la transpiración. El textil incluye una solución a base de plata que inhibe el crecimiento de bacterias causantes de olores ayuda a que la ropa se mantenga más fresca, más cómoda debido a un polímero innovador aplicado el cual cambia las propiedades en respuesta a la temperatura corporal: a baja temperatura, captura la humedad, mantiene el cuerpo más seco y cálido, a medida que aumenta la temperatura, se enfría el cuerpo.

b) Clariant y Lypotec:

Ambas empresas desarrollaron una nueva tecnología llamada Quiospheres basada en microcápsulas las cuales reaccionan con las enzimas naturales de la piel para liberar y entregar sus ingredientes cosméticos, y una aplicación homogénea y duradera; cabe mencionar que puede aplicar a cualquier tejido textil, como algodón y naylon. Con respecto a la a liberación de los ingredientes cosméticos se miden por un período prolongado de tiempo.

Ventajas de las Quiospheres.

- I. Resisten hasta 20 lavados
 - II. No se afecta su morfología al hacer fricción, presión, alta temperatura
 - III. En prendas pueden prepararse, prensarse, plancharse y cocerse al vapor a temperaturas de hasta 120 ° C (por 1 minuto)
 - IV. Pueden ser aplicadas a todo tipo de textil: algodón, lycra, nylon.
 - V. Se les puede añadir cualquier tipo de activo cosmético ya sea hidrosoluble o liposoluble.
- c) Double skin: Este cosmetotextil incluye fibras de Emanas hechas a base de poliamida 6.6 y cristales minerales bioactivos que absorben las ondas electromagnéticas emitidas por el cuerpo humano, y luego gira estas ondas hacia el cuerpo en función de la resonancia adecuada para la ropa bioactiva. Por la interacción entre la tela y la piel ofrece una mejora significativa tanto en el flujo sanguíneo microcirculatorio (92%) como en Metabolismo celular.

Dentro de las múltiples ventajas que tiene destacan:

- 1.- Promover la síntesis de colágeno dando elasticidad y suavidad a la piel.
- 2.- Reducción de la celulitis dado al efecto estimulante de las vibraciones se mejora el flujo circulatorio y linfático evitando la acumulación de lípidos en los adipocitos.
- 3.- Cognis, Skintex: Esta tecnología alemana se basa en la incorporación de microencapsulados en textiles a base de Chitosan el cual libera los activos cosméticos por fricción con la piel y la degradación de dicho polímero para fines hidratantes, reafirmantes y abtcelulíticos donde se ha demostrado que aguantan hasta 10 lavados.
- 4.- Reuterz; Ript Skinz: Son cosmetotextiles a base de microparticulas las cuales tienen una línea que contienen una mezcla de agentes activos como el retinol, cafeína y vitamina E además de extractos naturales como extracto de rosa de mosqueta, manteca de karite y alga roja para tratar principalmente la celulitis. La ventaja de estos productos es que la formulación puede ser atomizada y resiste cada 10 lavados (Viorica, 2016).



Figura 32 presentaciones de cosmetotextiles en el mercado. [Tomada de Viorica,2016].

4.JUSTIFICACIÓN

La celulitis (piel de naranja) es uno de los problemas que más aquejan a las mujeres ya que gran parte de la población a nivel mundial sufre de esta imperfección, por lo tanto han surgido diversos productos para tratar dicho problema como lo son cremas, lociones, geles, pomadas o ungüentos cuyos activos en su mayoría son extractos naturales o fármacos derivados de las xantinas como la Cafeína o la Tiofilina.

Sin embargo la mayoría son muy costosos o bien su aplicación a nivel tópico no logra erradicar por completo dicha imperfección puesto que no llegan al sitio de acción, por lo que se han propuesto nuevas formas de lograr una mayor eficiencia.

Los cosmetotextiles son una nueva tendencia en el campo de la cosmética ya que las aplicaciones que se les dan son diversas desde sistemas que promueven la hidratación de la piel hasta sistemas que son capaces de erradicar alguna imperfección como lo puede ser la celulitis, usando como vehículos micropartículas, ciclodextrinas o microemulsiones

Aunque algunos de los problemas que presentan los cosmetotextiles es que una vez que se impregna el vehículo en el textil este tiene un tiempo de vida útil, ya que se somete a diversas condiciones ambientales lo cual puede comprometer la integridad del vehículo además de que se va perdiendo la cantidad de activo con el uso y conforme se someten a lavados.

Es por ello que en el presente trabajo se propone usar nanomicelas como potentes acarreadores a base de un polímero económico, biodegradable y no tóxico como lo es el almidón ya que por el tamaño que estas presentan, su gran estabilidad y por ende sus propiedades fisicoquímicas, pueden ser dosificadas por atomización cada vez que sea necesario evitándose así la pérdida de activo conforme los lavados y el uso.

5. HIPÓTESIS

Si se elabora un cosmetotextil a base de sistemas nanoparticulados de almidón como potenciales acarreadores de cafeína, entonces se permitirá tener una tela funcional de liberación inmediata al momento de que entre en contacto con la piel y así se podría llevar a cabo el efecto anticelulítico.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y caracterizar nanomicelas de almidón OSA cargadas con cafeína y así poder incorporarlas a un cosmetotextil, atomizándolas directamente en telas de licra para evaluar la liberación *in vitro* del fármaco tanto en la tela como en bolsas de diálisis.

OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Preparar nanomicelas de almidón cargadas con Cafeína, por el método de homogenización y seleccionar las variables adecuadas para la optimización de las formulaciones.
- b) Caracterizar las nanomicelas de almidón obtenidas, por su tamaño de partícula y potencial Z, mediante dispersión dinámica de luz y micro-electroforesis láser Doppler, respectivamente.
- c) Determinar la CAC de las nanomicelas de almidón, por los métodos de Dispersión dinámica de luz y de Conductometría, y así conocer si la concentración difiere significativamente entre ambos métodos instrumentales.
- d) Proponer dos técnicas diferentes para la obtención de sistemas nanoparticulados de almidón, como lo son la hidrólisis ácida y la homogenización, con la finalidad de determinar si hay diferencias en las propiedades fisicoquímicas de dichas estructuras.
- e) Evaluar dos telas de distinta composición (nylon y licra) para así determinar el contenido químico en cada una de ellas y así seleccionar la más adecuada.
- f) Realizar la liberación *in vitro* de las nanomicelas a partir de un cosmetotextil y en membranas de diálisis, para identificar el tipo de liberación.
- g) Caracterizar un cosmetotextil mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Microscopía Electrónica de Barrido (MEB), para así conocer los cambios térmicos de las nanomicelas atomizadas en el textil y su morfología.

7. MATERIALES Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

7.1 Selección de los materiales y equipos.

Los reactivos, equipos y materiales utilizados para el presente estudio se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6 - Materiales, reactivos y equipos usados en la experimentación

Materiales y Reactivos	Equipos empleados
<p>Polímeros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Almidón N-creamer 46 	<ul style="list-style-type: none"> • Agitador magnético multiplaza (IKA®, R010 USA). • Balanza analítica (Boeco® BBC32, Germany). • Nanosizer N4 plus; Coulter Corporation, EE. UU. • Zetasizer® (Malvern Instruments Nano HS, UK). • Calorímetro diferencial de barrido (DSC Q10, TA Instruments, USA). • Microscopio electrónico de barrido SEM JSM-5600 LV, Japón). • Parrilla eléctrica con agitación magnética Nouva™; Thermo Scientific, EE. UU. • Espectrofotómetro UV-Visible Cary® 50 Conc; Varian, Australia.
<p>Reactivos y disolventes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada obtenida de un sistema Elix® Millipore® • Agua ultra pura obtenida de un sistema Milli-Q® Millipore® • Fosfato monobásico de potasio (Monterrey México). • Hidróxido de sodio (Fermont®, México). • Cafeína Anhidra (Helm, México). 	<p>Otros materiales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Membranas de diálisis de celulosa en tubo (43 mm), peso molecular nominal límite 14,000 Da; Sigma Aldrich, EE. UU. • Cierres para membranas de diálisis, 132736; Spectrum Medical Industries, EE. UU.

7.2 Diagrama de flujo.

La figura 33 contiene el diagrama de flujo de las etapas involucradas en el desarrollo de la investigación.

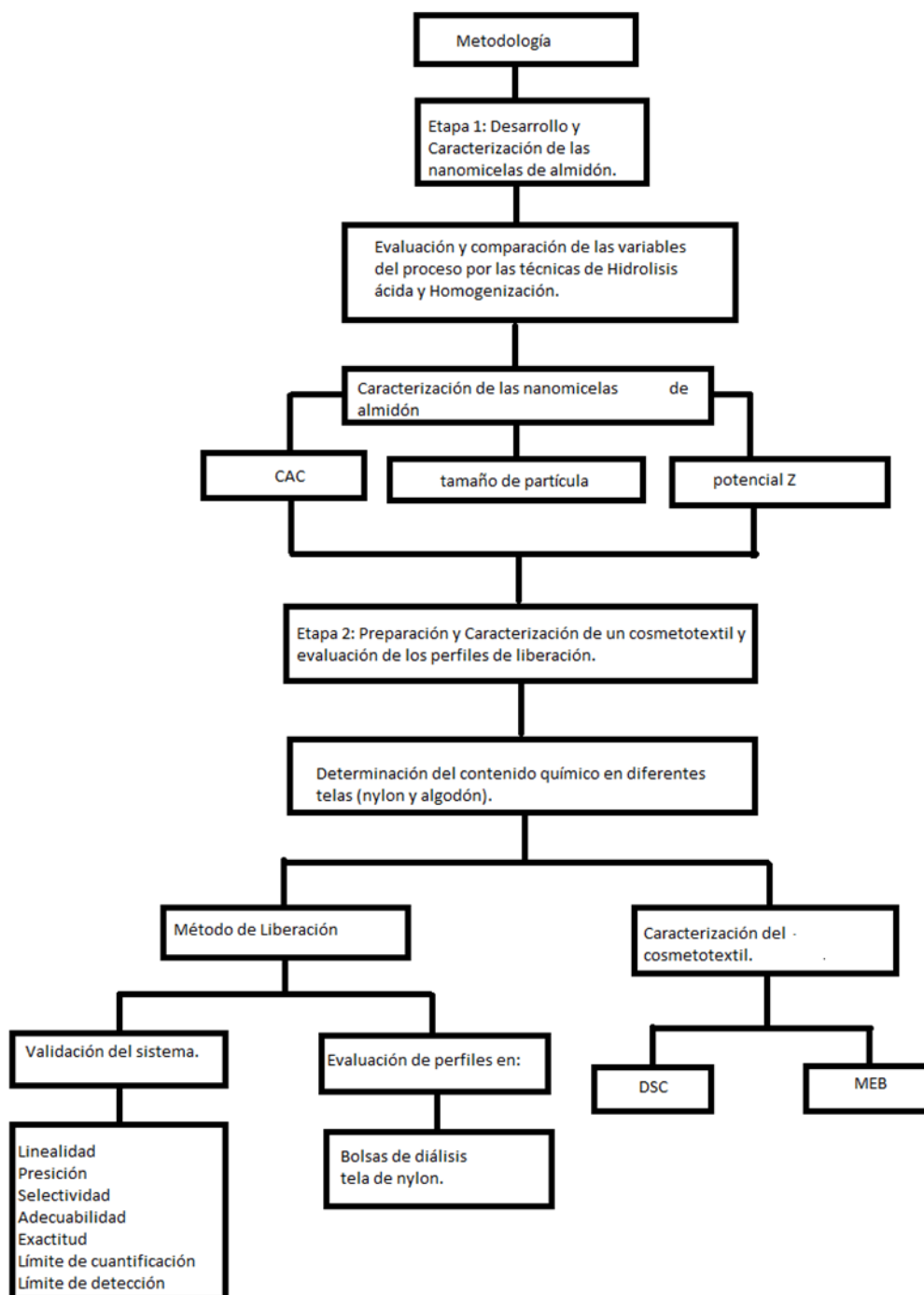


Figura 33 Diagrama general de la metodología experimental

7.3 Fabricación de las nanomicelas

7.3.1 Preparación de las nanomicelas de almidón por hidrólisis ácida y homogenización

a) Hidrólisis ácida

Para preparar nanomicelas por este método se pesó la cantidad correspondiente de almidón (Ingredion) y se dispersó en 100 mL de agua a 70 °C a las siguientes concentraciones (0.5, 1, 3 y 5%), posteriormente se añadieron 10 mL de H₂SO₄ a 3.16 M y se sometieron a 3 ciclos de agitación por 10 min cada uno por medio de un Agitador de Velocidad Variable Agitador magnético multiplaza (IKA®,R010 USA), a 2,000 r.p.m.; una vez obtenidas las nanomicelas se mantuvieron en medio ácido a pH= 2.1 por 24 hrs; finalmente se valoraron con NaOH 0.1 M hasta la neutralidad (23 mL de gasto) y se prosiguió a determinar el tamaño de partícula.

b) Homogenización.

Por este método se evaluaron 2 tipos de variantes en cuanto al equipo: Agitador de Velocidad Variable y Ultraturrax; donde se prepararon sistemas de almidón a las concentraciones anteriormente mencionadas llevándose a una Temperatura de $71 \pm 1^\circ\text{C}$ en agua y se sometieron a 3 ciclos de agitación por 10 min cada uno a una velocidad de 2,000 r.p.m, para el caso de la agitación variable y 10,000 r.p.m para el Ultraturrax posteriormente se determinó el tamaño de partícula y el potencial Z.

7.3.2 Formulación de las nanomicelas de almidón

Se elaboraron 4 formulaciones de nanomicelas donde se varió la cantidad de almidón (0.5, 1, 3 y 5%) respectivamente, a una dosis fija de Cafeína Anhidra, donde se disolvieron 100 mg de Cafeína en 100 mL de agua desionizada miliQ, se añadió poco a poco la cantidad respectiva de almidón en constante agitación mecánica a 500 r.p.m. y $71\pm 1^\circ\text{C}$; en un solo ciclo hasta la completa homogeneidad del sistema.

7.4 Caracterización de las nanomicelas de almidón

7.4.1 Determinación de la CAC de las nanomicelas de almidón OSA por Conductimetría y Dispersión dinámica de la luz (DLS).

Para poder caracterizar a un sistema nanoestructurado, es necesario conocer su naturaleza, es decir de que está conformado, ya que de eso dependerá su actividad, morfología, estabilidad etc. En este caso, un polímero anfifílico que tiende a agregarse, lo primero es conocer la concentración a la que forma las nanomicelas.

Para este tipo de estructuras, la CAC es mucho menor que la CMC, debido al tamaño y el peso del monómero, pues la interfase se satura más rápido con respecto a un tensoactivo convencional y la autoagregación se ve favorecida a concentraciones mucho menores.

Por ello, es necesario usar técnicas instrumentales sofisticadas, capaces de detectar este cambio tan pequeño, puesto que técnicas como el anillo de Dü Noy, la placa de Willhelmy o capilaridad, no son muy apropiadas para este tipo de estructuras.

Algunas de las más sofisticadas y más usadas es la Conductimetría y la Dispersión Dinámica de la luz (DLS), como se muestra en la experimentación.

a) Conductimetría

Para poder determinar la Concentración de Agregación Crítica (CAC) del almidón OSA (N-Creamer 46) se preparó una dispersión de almidón al 0.2%. En una probeta de 100 mL, se adicionaron 30 mL de la dispersión y se procedió a medir con un conductímetro (marca) la conductividad del sistema (μS); posteriormente se adicionaron 5 mL de agua con una bureta, se agitó manualmente y se procedió con la medición; así sucesivamente durante los primeros 100 mL; posteriormente se adicionó de 10 en 10 mL hasta llegar a los 190 mL.

Posteriormente se graficó la concentración de almidón vs. conductividad del sistema, igualando las pendientes formadas se determinó la CAC.

b) Dispersión dinámica de la luz (DLS)

Para poder determinar la Concentración de Agregación Crítica (CAC) por esta técnica se usó un equipo Zetasizer (3600 MALVERN), donde se prepararon diferentes sistemas de dispersiones de almidón a diferentes concentraciones

(0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08 y 0.09%) por triplicado, donde se midió la Intensidad (kcps) y su correlación con el tamaño de partícula.

Posteriormente se graficó la concentración de almidón y el tamaño de partícula vs. La Intensidad de los sistemas, donde la CAC se determinó por el método de las tangentes; donde al formarse las unidades micelares la Intensidad aumenta a una determinada concentración y se da lectura al tamaño de partícula.

7.4.2 Tamaño de partícula

El tamaño de partícula se determinó utilizando el equipo Nanosizer Coulter N4 plus. Se prepararon 4 sistemas de nanomicelas de almidón a las siguientes concentraciones: (1,3,5,10 %) posteriormente las suspensiones obtenidas se diluyeron en agua destilada con la finalidad de obtener una intensidad adecuada para la medición de las mismas. Las mediciones se realizaron por triplicado con un ángulo de dispersión de 90°.

7.4.3 Potencial Z

El potencial zeta de las nanomicelas preparadas se determinó utilizando el equipo Zetasizer (ZEN3600, Malvern). Las muestras se diluyeron en agua destilada y las determinaciones se realizaron por triplicado a una temperatura de 25°C, con un ángulo de dispersión de 45°.

7.5 Validación del sistema

Para cuantificar la Cafeína se hizo uso de un espectrofotómetro UV-VIS (Cary Varian 50), y se procedió a validar el sistema (Anexo I); en buffer de fosfatos pH= 7.4 para los estudios de liberación y de contenido. Los parámetros evaluados fueron: linealidad, precisión, adecuabilidad, selectividad, exactitud, límite de cuantificación y de detección del sistema analítico.

Dicha validación se hizo según la guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de QFB's de México.

7.6 Evaluación de la liberación de la Cafeína en las nanomicelas.

Con la finalidad de conocer la velocidad de liberación del fármaco en las nanomicelas se evaluaron distintas formulaciones con diferentes cantidades de almidón (0.5, 1, 3 y 5%) a una dosis fija de Cafeína (100 mg), contra una solución de Cafeína como blanco a una concentración equivalente a la de las nanomicelas; por lo que se emplearon tubos de diálisis (Celulosa, 14000 Da, Sigma Aldrich) de 12 cm previamente hidratadas durante 24 horas; para posteriormente llenarlas con 25 mL de la formulación correspondiente, selladas por un extremo con un cierre (132736; Spectrum Medical Industries) y el otro extremo con hilo nylon. Se depositaron en vasos de precipitados con 250 mL de buffer de fosfatos pH 7.4 a 37 ± 0.5 °C.

El volumen de la muestra fue de 1 mL y se realizó a los 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos con reposición de medio.

7.7 Tratamiento de la tela.

Se estudiaron 2 telas de distinta composición: poliamida (nylon) y de elastano (lycra) dado a que son de las más utilizadas para este tipo de estudios, donde se sometieron a 3 ciclos de lavado por 20 min con agua desionizada (milli-Q) y Tween 80 como detergente no iónico; con la finalidad de eliminar cualquier traza o interferencia presente en las muestras y se dejaron secar por 8 hrs a Temperatura ambiente.

7.8 Contenido químico en telas

Para poder elegir la mejor tela que se adecuara a los estudios de liberación se evaluó su capacidad de retener la mayor cantidad de fármaco y de formulación (nanomicelas), para posteriores estudios. 40 µL de una solución de Cafeína y la formulación de nanomicelas al 0.5% fueron atomizados sobre muestras de tela de 4.7 cm² hasta su completa saturación y se dejaron secar a Temperatura ambiente.

Ya obtenidas las telas cargadas se sumergieron en 50 mL de buffer de fosfatos pH 7.4 con agitación magnética de 700 r.p.m. y se tomaron muestras de 4 mL y se aforaron a 10 mL con buffer a las 12 hrs; y se determinó su absorbancia dicho procedimiento se realizó por triplicado y así se calculó el % de Cafeína retenida en las telas mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Cafeína} = \frac{ABS_{m(a-b)}}{m} \times \frac{V_{aforo}}{V_{aliquota}} \times V_{sistema}$$

7.9 Evaluación de la liberación de la Cafeína en las telas.

Una vez ya seleccionada la tela adecuada (nylon) se procedió a estudiar la velocidad de liberación del fármaco en las nanomicelas atomizadas en el textil; evaluando distintas formulaciones con diferentes cantidades de almidón (0.5, 1, 3 y 5%) a una dosis fija de Cafeína (100 mg), contra una solución de Cafeína como blanco con una concentración equivalente a la de las nanomicelas; para ello se depositaron las telas en unos vasos de precipitados con 50 mL de buffer de fosfatos pH 7.4 a 37 ± 1 °C.

El volumen de la muestra fue de 4 mL y se realizó a los 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos con reposición de medio.

7.10 Caracterización de los cosmetotextiles

7.10.1 Morfología de las nanomicelas.

Se observó la morfología de las nanomicelas en la superficie del textil mediante microscopía electrónica de barrido (MEB). Se analizaron las muestras de tela en el siguiente orden: tela blanco, tela solución de Cafeína, tela F1%, tela F3% y tela F5% donde F es la formulación a la concentración correspondient. Posteriormente las muestras fueron recubiertas con una película de oro (~20 nm) a utilizando un ionizador Denton Vacuum Desk V se observaron en un microscopio electrónico de barrido (JEOL JSM-6010 LA). Las micrografías se observaron a diferentes aumentos.

7.10.2 Termogramas de los cosmetotextiles por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Los textiles con formulación, con solución de Cafeína y uno blanco se evaluaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un calorímetro (DSC Q10, de TA Instruments, EUA), para ello se pesaron de 3 a 5 mg de cada una de las telas correspondientes en celdas de aluminio herméticas. Las celdas fueron selladas y colocadas en el equipo.

Se hizo un ciclo entre 0 a 300 °C y de 300 a 0 °C, a una velocidad de 10 °C/min, bajo un flujo de nitrógeno de 50 mL/min.

8. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

8.1 Evaluación de la Hidrólisis ácida y la Homogenización. Comparación entre ambos métodos.

La hidrólisis ácida es la técnica más usada para poder preparar nanopartículas de almidón en suspensión (nanocristales) y la más fácil de poder reproducir y escalar industrialmente se estudió dicha técnica por el método propuesto por Angellier et al. 2004 con algunas modificaciones.

Puesto que los porcentajes de rendimiento reportados son muy bajos (15% apróx), el tiempo de obtención de los nanocristales es alrededor de 15 días a velocidades de 100 r.p.m. y Temperatura muy baja (40°C), se modificaron dichos factores a 2 días, 71 °C de Temperatura, velocidad de 2,000 r.p.m. y 3 ciclos de agitación con la finalidad de obtener dichos sistemas en menor tiempo. En la tabla 7 se compara los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura.

Tabla 7- Resultados obtenidos por hidrólisis ácida. Datos teóricos vs. experimentales

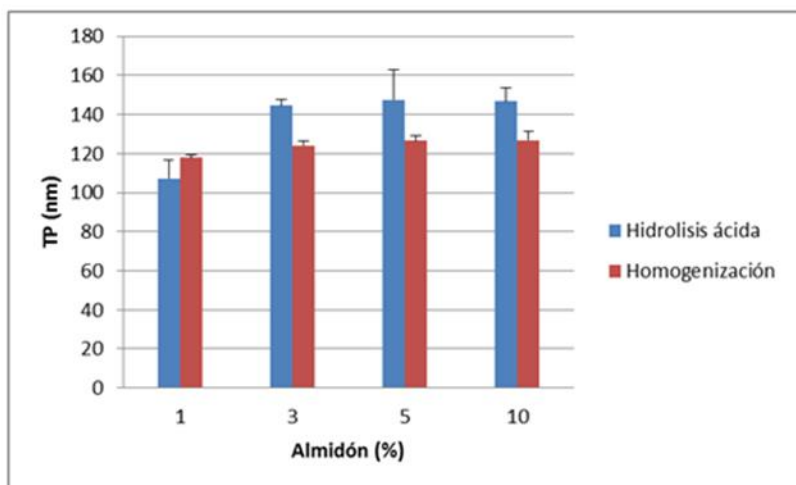
Teórico	Experimental
Tipo de almidón.	
Waxy (ceroso)	OSA N-Creamer 46
Velocidad de agitación	
100 r.p.m.	2,000 r.p.m. (3 ciclos).
Temperatura	
40 °C	71 ± 1 °C
Tiempo (días)	
5 días	2 días
Tamaño de partícula	
30-89 nm	110-130 nm

Como se puede apreciar en la tabla hay diferencias significativas entre lo reportado y lo obtenido, esto se debe al cambio de los factores al preparar dichas nanopartículas ya que al aumentar la Temperatura y la velocidad de agitación del medio ácido se favorece la degradación de la parte amorfa del almidón reduciendo así el tiempo de formación de las nanopartículas, aunque por el uso cosmético que se les pretendió dar, se llevó a la neutralidad (pH= 7.0) dichas nanopartículas a las 24 hrs.

Sin embargo, el factor determinante en el cambio de la morfología y por ende el tamaño de partícula depende principalmente del tipo de almidón utilizado y su fuente de obtención (Dufresne, 2014), ya que por la química de dicho polímero este tendera a reaccionar de cierta forma con el ácido en la interfase pudiéndose modificar la superficie y las cargas de dichas nanopartículas y por lo tanto la estabilidad de dichos sistemas.

El almidón que se estudió para este proyecto fue el N-creamer46 el cual es un derivado del almidón ceroso (waxy) modificado con el Octenil Succinato Anhídrido (OSA) por lo que presenta un carácter anfifílico y así se mejora su capacidad de dispersabilidad en medios acuosos, aunque por dichas propiedades hacen que a una concentración muy baja este tienda a aglomerarse y formar nanomicelas muy poco susceptibles a una hidrólisis.

Es por ello que se compararon 2 técnicas: Hidrolisis ácida y Homogenización (figura 34) por lo que se prepararon lotes a diferentes concentraciones (1, 3, 5 y 10%) donde fueron sometidos a condiciones ácidas (H_2SO_4 3.16 M), 3 ciclos de agitación, 71 ± 1 °C y velocidades de 2,000 r.p.m. Posteriormente se prepararon otros lotes a las mismas condiciones, con la diferencia de que no se adicionó ácido con la finalidad de conocer si hubo un cambio significativo en cuanto al tamaño de partícula y sus propiedades fisicoquímicas.



% Concentración	Hidrolisis ácida (nm)	Homgenización (nm).	F calc	F tab	Resultado.
1	107.33± 9.07	119.4±1.45	2.1837	10.1279	No hay diferencias significativas.
3	144.43±3.05	126.7±2.60			
5	147.63±15.5	125.6±2.60			
10	146.7±6.96	126.96±4.19			

Figura 34 Comparación entre dos técnicas para la elaboración de las nanomicelas a diferentes concentraciones

Como se puede observar en el gráfico 34, la hidrólisis ácida aumenta el tamaño de partícula alrededor de unos 20 nm. Sin embargo al aplicar un Diseño por Bloques Completamente al Azar (DBCA), se puede apreciar que estadísticamente hablando son iguales por lo que no hay diferencia significativa en cuanto las propiedades y dimensiones de dichos sistemas, además de que conforme aumenta la concentración de almidón en el sistema el tamaño de partícula prácticamente se mantiene constante, por lo tanto la homogenización simple fue la técnica que se optó por usar para la preparación de las nanomicelas, ya que es un procedimiento más sencillo, económico, fácilmente reproducible y escalable.

Una vez ya obtenida la técnica de preparación de las nanomicelas se estudió el efecto de 2 equipos de agitación que tienen distintos fundamentos (figura 35); el Agitador de Velocidad Variable y el Ultraturrax para así poder conocer si se disminuía el tamaño de partícula por alguno de dichos equipos.

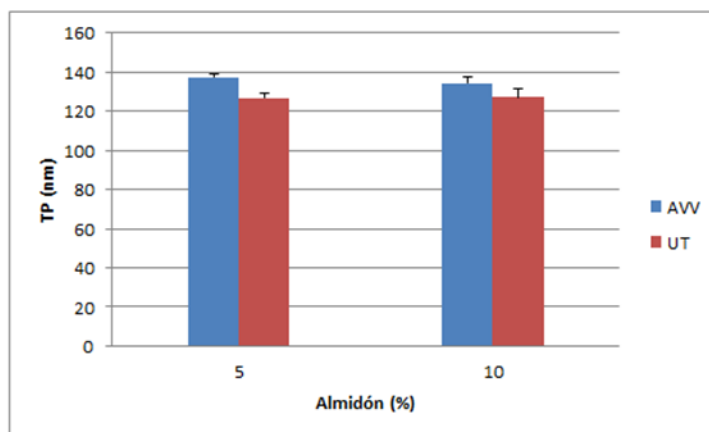
El agitador de velocidad variable tiene como fundamento la homogenización total del sistema, es decir la distribución uniforme de los componentes de la mezcla en todo el contenedor, esto se logra por medio de un sistema generador de un flujo turbulento (Kasat, 2008) que para esta experimentación fue la propela ya que esta facilita la disgregación del gránulo de almidón al ser dispersado en agua.

Mientras que en el caso del ultraturrax este se basa en el principio del alto corte de cizalla debido al elevado número de revoluciones del rotor, el medio a procesar se aspira axialmente y de modo automático en el cabezal, posteriormente se presiona radialmente a través de las ranuras del conjunto rotor/estator. Por las grandes fuerzas de aceleración el material está sometido a altos esfuerzos de cizallamiento y a empujes muy intensos, adicionalmente se genera una gran turbulencia en la rendija que existe entre el rotor y el estator por lo que esto da lugar a una mezcla óptima de la suspensión.

Generalmente basta de un tiempo de procesamiento y de unos pocos minutos para conseguir la finura definitiva deseada ya que tiempos de procesamiento prolongados mejoran sólo insignificadamente la finura alcanzable, limitándose a aumentar la temperatura del medio debido a la energía incorporada. (Manual IKA ULTRA-TURRAX®).

Por lo tanto se prepararon dos lotes a diferentes concentraciones (5 y 10%) donde fueron sometidos a 3 ciclos de agitación a 2,000 r.p.m y 71 ± 1 °C. Para el caso del agitador de velocidad variable dado que es la velocidad máxima alcanzada para este equipo y 10,000 r.p.m. para el caso del Ultraturrax, a las mismas condiciones.

Para dichos resultados se aplicó un DBCA con la finalidad de conocer si existe una diferencia significativa estadísticamente hablando en cuanto al tamaño de partícula. En la figura 35, se observa la comparación entre equipos.



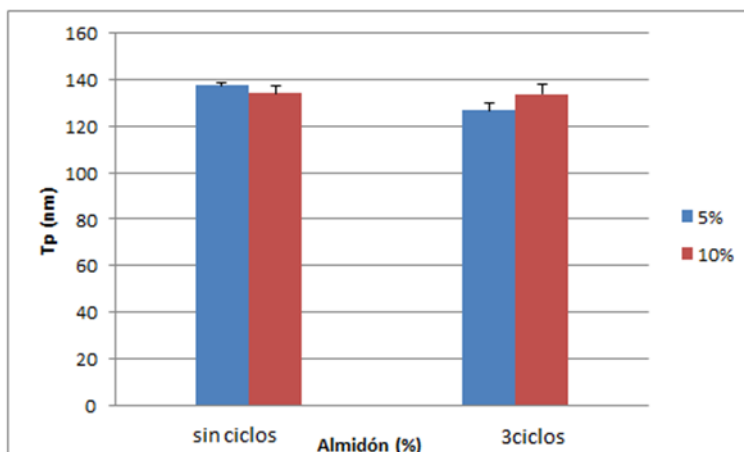
Concentración	Velocidad variable	Ultraturrax	F calc	F tab	Resultado
5	137.46	126.66	26.74	161.44	No hay diferencia significativa.
10	134.26	126.96			

Figura 35 Comparación entre 2 equipos: Agitador de Velocidad Variable (azul) y Ultraturrax (rojo).

Se puede apreciar en el gráfico que la diferencia entre concentraciones y equipos es muy poca a pesar de que las velocidades aplicadas en la agitación son muy distintas entre sí, el flujo al que fueron sometidos los sistemas y por lo tanto su deformación es diferente, sin embargo el tamaño de partícula cambia solamente 3 nm esto demuestra que ni la velocidad, ni el equipo empleado es un punto crítico para la formación de dichas estructuras. Por lo que se optó por usar el Agitador de Velocidad Variable dado a que gasta menos energía y es más fácil la manipulación de dicho equipo.

Finalmente como ultima variable del proceso a evaluar fue el efecto de los ciclos (figura 36) para la formación de las nanomicelas, para ello se prepararon 2 lotes a diferentes concentraciones (5 y 10%) donde unos lotes fueron sometidos a 3 ciclos de agitación por 10 min a una velocidad de 2,000 r.p.m, mientras los otros lotes no fueron sometidos a ciclos de agitación solamente se aplicó una agitación moderada (500 r.p.m.) a una Temperatura de 71+ 1 °C para poder dispersar el almidón.

Dichos resultados fueron evaluados a través de un DBCA con la finalidad de conocer si existe una diferencia significativa estadísticamente hablando en cuanto al tamaño de partícula.



Concentración	Sin ciclos	3 ciclos	F calc	F tab	Resultado
5	137.46	126.66	1.1175	161.44	No hay diferencia significativa.
10	134.26	133.96			

Figura 36 Evaluación del efecto de los ciclos para la obtención de las nanomicelas 5% (azul) y 10% (rojo).

En la gráfica se puede apreciar que hay muy poca variación al aplicarse ciclos de agitación y en solamente dispersar el almidón, independientemente la concentración en el sistema este no modificó el tamaño de partícula, además de que para los lotes estudiados sin someterse a ciclos, la velocidad fue menor (500 r.p.m.) y aun así la diferencia es muy poca menos de 10 nm. Por lo tanto se demostró que no es necesario aplicar ciclos de agitación y de que la velocidad de agitación no es un factor que influya en el tamaño de partícula.

Para poder optimizar la formulación y el proceso de fabricación se estudiaron estos factores en los que ni el equipo, ni los ciclos aplicados, la presencia de un ácido o la velocidad de agitación fueron factores significativos que pudieran modificar el tamaño de la partícula; el factor que solamente se debe de considerar es la Temperatura ya que a menos de 70 °C el almidón no se dispersa, es decir se mantiene como gránulo insoluble y a Temperaturas mayores de 85°C se puede inducir a la gelatinización y la posterior degradación del almidón.

Una vez ya optimizado el proceso se determinó que las condiciones adecuadas fueron las que se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 - Condiciones óptimas para las formulaciones finales

Factores	
Equipo:	Agitador de Velocidad Variable (AVV)
Concentración:	0.5 a 5%
Temperatura:	71±1 °C
Velocidad:	500 r.p.m.
Ciclos:	1

8.2 Caracterización de las nanomicelas

8.2.1 Evaluación del tamaño de partícula

Se trabajaron 4 concentraciones de almidón al 1, 3, 5 y 10% respectivamente donde se le midió el tamaño de partícula con la finalidad de conocer si la concentración influye en el tamaño de las nanomicelas.

En la figura 37 se puede apreciar el efecto de la concentración en el tamaño de partícula

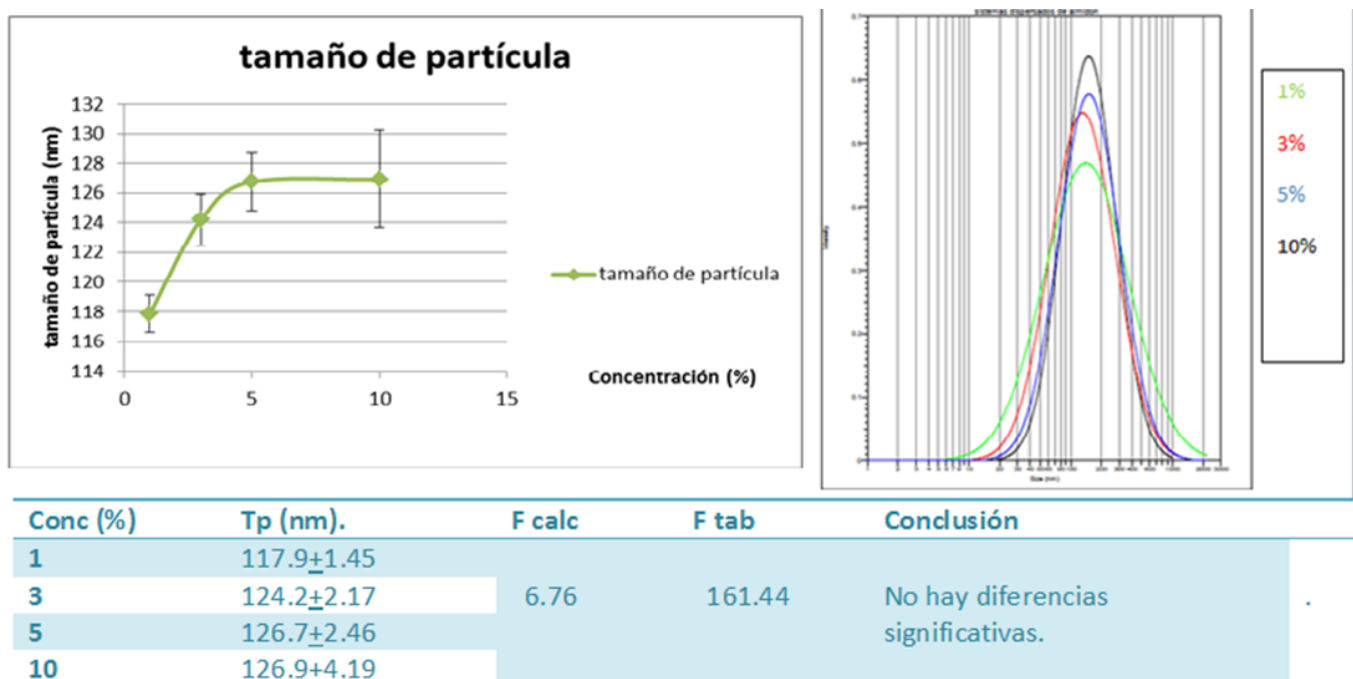


Figura 37 tamaño de partícula vs concentración (izquierda). Distribución normal del tamaño de partícula a diferentes concentraciones.

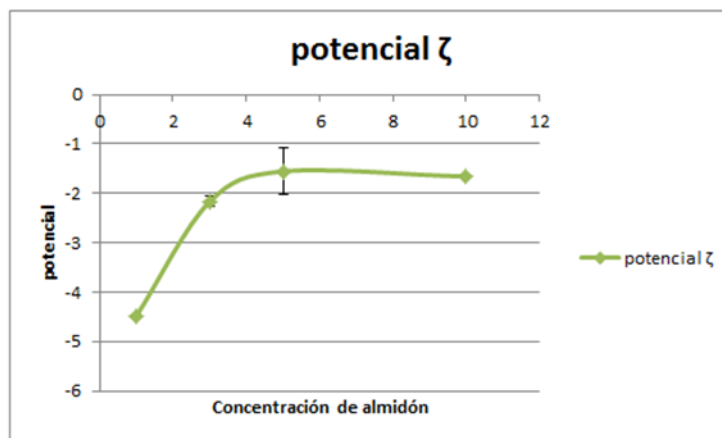
Se puede apreciar que a medida que aumenta la concentración de almidón, el tamaño de partícula se modifica muy poco además de que a concentraciones arriba del 5 % el tamaño es prácticamente el mismo.

Se comparó la concentración más baja con el de la más alta y se aplicó una prueba de diferencia entre medias, donde no hay diferencias significativas con esto se puede deducir que las concentraciones trabajadas no son factor determinante en la formación de nanomicelas.

Esto concuerda conforme a lo reportado en la literatura (Zhu, 2013): ya que una vez que se forman las micelas estas actúan como un solo monómero de asociación; el cual está conformado con un número específico de moléculas anfipáticas por micela (N), en donde a someterse a ciertas condiciones como lo es concentración de tensoactivo, Temperatura o tensión superficial esta propiedad no se modifica.

8.2.2 Evaluación del potencial z

Por otro lado se evaluó el potencial ζ de las nanomicelas a diferentes concentraciones (1, 3, 5 y 10 %) para conocer las cargas que dichos sistemas presentan y así predecir su estabilidad, los cuales se leyeron por triplicado en un Zetasizer Malvern. La figura 38 muestra los resultados obtenidos.



Concentración (%)	Tp (nm).	F calc	F tab	Resultado
1	-4.483± 0.28	8.018	9.17	No hay diferencias significativas.
3	-2.17± 0.10			
5	-1.556±0.47			
10	-1.66±0.026			

Figura 38 potencial z (mV) vs concentración de almidón.

Con los valores obtenidos se puede apreciar que la diferencias de potencial a diferentes concentraciones no son muy grandes y para demostrarlo se aplicó un estudio de diferencia entre medias donde estadísticamente hablando no hay diferencia significativa, además de que a concentraciones de 5 y 10% el valor es prácticamente el mismo.

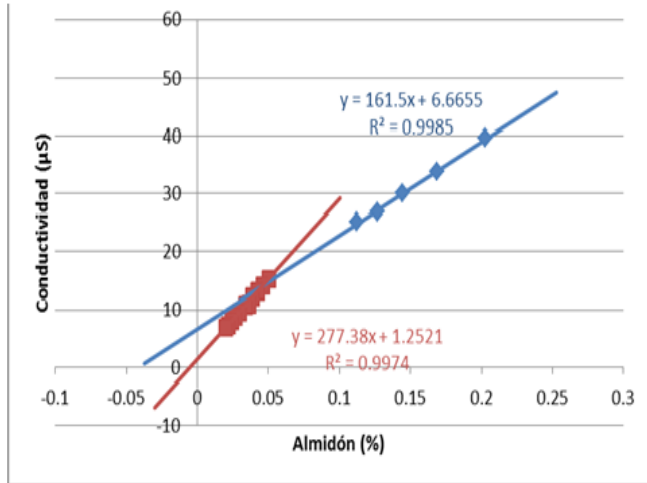
Para decir, que la dispersión tiene una buena estabilidad el valor absoluto del potencial zeta debe ser mayor o igual a 30mV, mientras que valores menores a éste hablan de una buena estabilidad a corto plazo (Wu et al. 2011). Los valores obtenidos fueron muy bajos lo que se podría decir que estos sistemas no son estables a largo plazo aunque fácilmente pueden resuspenderse debido a la naturaleza anfifílica del almidón.

Como se puede apreciar el potencial ζ de todos los sistemas adquieren un valor negativo esto se debe a la cadenas hidrófobas presentes en el almidón analizado donde el grupo funcional es el octenil succinato, es decir un carboxilato derivado del ácido succínico anhidro. (Nilsson, Bergenstahl et al. 2007).

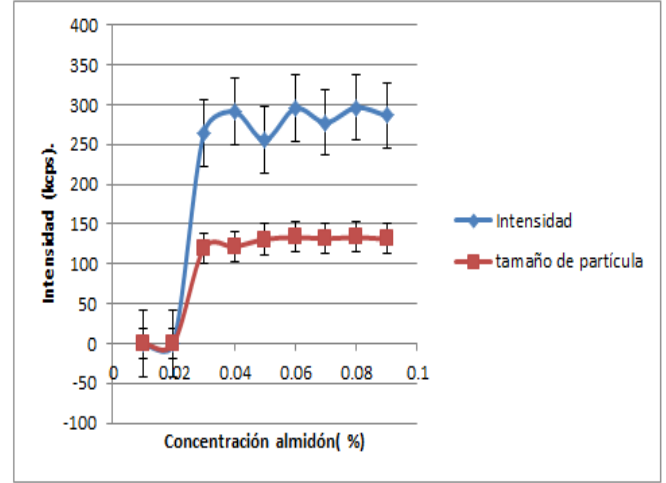
8.3 Determinación de la CAC de las nanomicelas de almidón por conductimetría y dispersión dinámica de la luz (DLS).

Como se mencionó anteriormente dada la naturaleza anfifílica del almidón trabajado este tiende a formar sistemas micelares que oscilan en el rango nanométrico esto se debe al elevado peso molecular del polímero y a su tendencia a agregarse, dado que la CAC es muy pequeña una vez que se forman las nanomicelas estas no son susceptibles a cambios de pH, Temperatura o velocidades de agitación, en cuanto a su tamaño de partícula.

Es por ello que los resultados anteriormente mostrados no cambian mucho entre sí; a pesar de que se modificaron muchos factores en donde el más destacable se da a diferentes concentraciones en el que el tamaño de partícula es prácticamente el mismo; por lo tanto es muy importante saber la Concentración de Agregación Crítica (CAC) de estos sistemas (Krstonošić,2011).Se emplearon dos técnicas para determinar dicho parámetro los cuales fueron Conductimetría y Dispersión Dinámica de la Luz (DLS). Los gráficos de ambos métodos se muestran en la figura 39.



CAC = 0.046



CAC = 0.030

Conductimetría	DLS	F tab	F calc	Conclusión.
0.046	0.030	4.3026	15.7074	Hay diferencia significativa

Figura 39 Determinación de la CAC por conductometría (izq) y por dispersión dinámica de la luz (DLS).

Los métodos por los que se determinó la CAC tienen fundamentos muy distintos entre sí; lo cual es común que los valores reportados varíen dependiendo de la técnica usada; Sin embargo al aplicar una prueba t de student se puede apreciar que estadísticamente hablando hay una diferencia significativa, esto se debe a la precisión de cada equipo y a los errores aleatorios que se generan en cada metodología.

El factor principal a considerar es el grado de sustitución (DS) que tiene el almidón a utilizar generalmente los de grado alimenticio como el que se estudió, tienen valores bajos 0.01-0.03 y actúan como polielectrolitos débiles aniónicos (Shogren, R. L et al 2000), por lo tanto esto va a repercutir en el valor de la CAC.

Como se puede apreciar en el gráfico por conductimetría conforme va aumentando la concentración de almidón el valor de la conductividad aumenta linealmente hasta un punto en el que se genera una inflexión generándose una nueva pendiente que al igualarla con la otra se obtiene la CAC la cual fue de 0.046%. Al dividir las pendientes de las ecuaciones generadas se puede determinar el grado de disociación el cual fue de 0.85, dicho valor se debe a que los demás contraiones se encuentran estabilizando las nanomicelas en la superficie.

Dado que, la conductimetría es una técnica muy precisa resulta ser más confiable el valor obtenido, a diferencia de dispersión dinámica de luz ya que por este método se tienen que preparar sistemas por separado puesto que presentan un fenómeno fisicoquímico denominado memoria de los sistemas dispersos es decir, una vez que se forman las nanomicelas están no cambian su tamaño de partícula aunque se efectúen diluciones o se trabajen a concentraciones distintas el tamaño será el mismo.

Por ello, en el gráfico 39 en cuanto a Dispersión Dinámica de luz se aprecia que antes de la CAC no hay lectura en cuanto al tamaño de partícula e intensidad, después de dicha concentración la intensidad aumenta y se da lectura al tamaño de partícula el cual permanece constante a diferentes concentraciones, la concentración en la que se da ese fenómeno es la CAC la cual fue de 0.030%.

Según lo reportado por Krstonosic et al 2010 los valores obtenidos por Conductimetría de la CAC para los almidones estudiados fue de 0.073 a 0.062 %, lo cual difiere con lo obtenido. Sin embargo como se mencionó anteriormente esto depende mucho del grado de sustitución del almidón.

8.4 Encapsulamiento de la Cafeína y separación mediante Cromatografía de exclusión molecular.

Una vez que se caracterizaron las nanomicelas y se optimizaron las formulaciones se prosiguió a añadir Cafeína anhidra como el agente anticelulítico a encapsular; este fármaco posee la ventaja de tener un pka de 13.9 por lo que prácticamente no se ioniza en medios acuosos además de que su solubilidad es muy alta por lo tanto al no ionizarse es más fácil que el fármaco difunda en la parte hidrofóbica de la nanomicela y se encapsule en su mayoría (Fornaguera 2018).

Para poder determinar el porcentaje de encapsulación (EE%) se hizo uso de una ultracentrifuga (Optima™ LE-80K; Beckman) y se centrifugaron las formulaciones a 30,000rpm por 3 hrs ya que es una de las formas más comunes para poder cuantificar fármacos en nanopartículas de una forma indirecta a partir del sobrenadante (Robertson, 2016).

Sin embargo, dadas las dimensiones de las nanomicelas (130 nm) no sedimentación por dicha técnica, ya que según (Hickey, 2015) estos sistemas por ser muy pequeños no tienden a sedimentar a esas condiciones, además de que presentan una coloración azulada característica del efecto Tyndall al ser sistemas

Coloidales por lo que al centrifugar, el sobrenadante adquiere dicha coloración interfiriendo con la cuantificación, por lo tanto se buscó otra técnica separativa la cual fue la Cromatografía de Exclusión Molecular (SEC), donde se hizo uso del Sephadex G-50 como fase estacionaria.

Según (Beck, 1990), dicha técnica es una buena forma de separar nanopartículas que oscilan en los 100-130 nm. Por otro lado, para poder identificar si hay interferencias al momento de la separación se realizó una curva de calibración para la Cafeína a 273 nm y una curva de calibración de las nanomicelas a 360 nm (Anexo 2.2) ya que es la longitud de onda a la que se puede cuantificar la turbidez de sistemas nanoparticulados (Quintanar et al 1997).

Para poder llevar a cabo la separación, se añadieron 30 mL de una solución de Cafeína a una concentración equivalente al de las nanomicelas (100 mg) a una bureta con 10 cm de Sephadex G-50 y se fueron recopilando volúmenes de 2 mL hasta la salida completa del fármaco; posteriormente se añadieron 30 mL de una solución de nanomicelas al 0.5% sin fármaco se fueron recopilando volúmenes de 2 mL hasta la salida completa de las mismas, finalmente se añadieron 30 mL de una formulación de nanomicelas al 0.5% a las mismas condiciones. Todas las muestras se leyeron a 2 longitudes de onda (273 y 360 nm) y se hicieron por triplicado (figura 40).

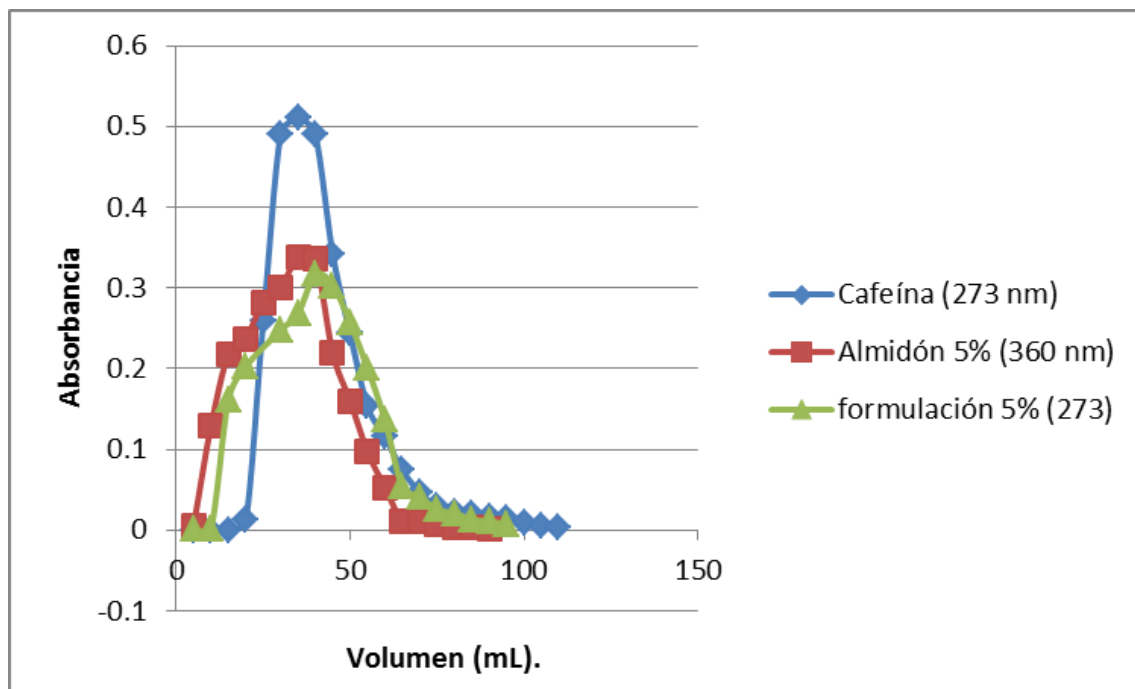


Figura 40 Interacciones entre las nanomicelas y la cafeína.

En el gráfico, las curvas obtenidas se traslapan entre si al momento de hacer la cuantificación del fármaco y la turbidez de las nanomicelas; a pesar de que se leyeron a diferentes longitudes de onda (273 y 360 nm) por lo que no se llevó a cabo una buena separación. Según (García-Lopera, 2005), la cromatografía de exclusión molecular es una buena técnica de separación para componentes que difieren tanto en propiedades químicas como peso molecular.

Además, de que es la técnica más usada para poder separar polímeros por lo tanto al formarse estructuras nanomicelares de alto peso molecular (130 nm apróx) se esperaba que estas salieran inmediatamente y finalmente la cantidad de Cafeína que no se pudo encapsular y así determinar la Eficiencia de Encapsulamiento (EE%). (Zhang, 2012).

El factor que pudo influir directamente es el tamaño de Sephadex utilizado G-50 ya que no retuvo las moléculas de Cafeína y salieron al mismo tiempo que las nanomicelas. A pesar de que según la literatura (Ruysschaert, 2005), indica que nanoestructuras de tamaño de partícula similares (100-150 nm) se pueden separar adecuadamente para este caso se pudo observar que no fue así.

Los espectros mostrados no se modifican demasiado aunque una vez presentes las nanomicelas la absorbancia disminuye por lo que se supuso que no influyen significativamente en la actividad del fármaco (Cafeína) para ello se decidió estudiar la liberación del fármaco en solución y en formulaciones mediante bolsas de diálisis.

[8.5 Liberación de la Cafeína en las nanomicelas a través de bolsas de diálisis.](#)

Para poder conocer la liberación y el comportamiento cinético de la Cafeína en las nanomicelas se utilizaron bolsas de diálisis de 14,000 Daltons, puesto que con estas dimensiones el fármaco sería capaz de atravesar dicha barrera; mientras que las nanomicelas por su alto peso molecular no; dicha técnica también es usada como medio de separación donde solamente se puede obtener respuesta del fármaco en tiempos periódicos, siempre y cuando la membrana de diálisis no sea un factor limitante (Hua, 2014).

En la figura 41, se puede apreciar el comportamiento cinético promedio de una solución de Cafeína y de las formulaciones de nanomicelas a diferentes concentraciones (0.5, 1, 3 y 5%).

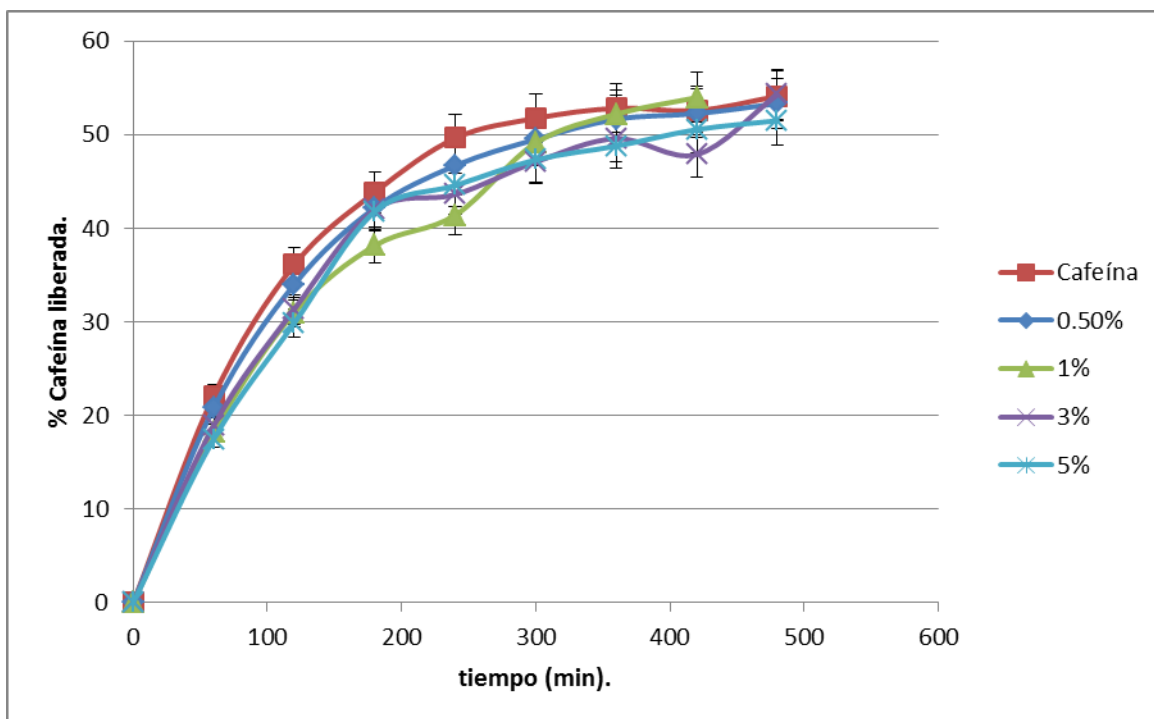


Figura 41 Liberación de la cafeína a partir de las formulaciones en bolsas de diálisis

Como se puede apreciar los perfiles no son muy diferentes entre sí de las formulaciones con respecto a la solución de Cafeína la cual libera más del 80 % a las 4 horas; sin embargo dado a que los sistemas no estaban a condiciones sink se llega a dar un equilibrio tanto dentro de la bolsa de diálisis como en el medio exterior; es decir se iguala la concentración por ello en el gráfico se llega al 50% y se mantiene constante la cantidad de fármaco liberada (D'Souza, 2014).

Según Moreno-Bautista et al 2011, a partir de partículas coloidales evaluadas por bolsas de diálisis para la liberación in vitro de fármacos se puede estimar si es rápida o lenta, si hay una liberación inmediata o modificada por lo que se puede decir que la Cafeína en las nanomicelas independientemente su concentración va dar lugar a un efecto inmediato.

Santander-Ortega et. al 2010, reportaron resultados similares con respecto a la liberación de Cafeína en sistemas nanoparticulados de almidón donde el efecto es inmediato , comparándolo con otros fármacos (ácido fluofenámico y testosterona) la Cafeína no mostró liberación modificada esto se debe a sus propiedades intrínsecas como lo es su log P -0.07, su solubilidad en medios acuosos es alta y las fuerzas intermoleculares Cafeína-almidón no son lo suficientemente fuertes para retardar su liberación además de que dicho fármaco no tiende a ionizarse dificultando un tipo de enlace químico o adhesión a la superficie; es por ello que la mayoría de las nanopartículas son empleadas para fármacos poco solubles (clase II).

8.6 Comparación entre el contenido químico de dos telas de diferente composición (Nylon, Lycra).

Ya una vez conocida la liberación de la Cafeína en las nanomicelas se prosiguió a impregnarlas en una tela. Los textiles más usados para la liberación de ciertos activos de interés cosmético son las telas de nylon, algodón o lycra. Por lo tanto se evaluaron dos (nylon y lycra) para poder conocer cuál con base a su composición química es capaz de retener mayor cantidad de nanomicelas (Marti, 2013).

Para ello, se administraron 40 µL de una solución de Cafeína y de formulación al 0.5% en cada tela y se dejó reposar hasta completa sequedad.

Tabla 9 - Contenido químico en diferentes telas a diferentes concentraciones.

	Tela1 (lycra)	Tela2 (nylon)
SIn Cáf	105.3%	79.95%
0.5%	98.76%	72.79%
1%	107.5%	79.34%
3%	94.40%	67.44%
5%	94.10%	74.56%

En la tabla 9, el contenido químico es mayor en la tela de lycra que en nylon; es decir permite mejor la deposición de las nanomicelas en su superficie, sin embargo en el caso del nylon por su composición química a base de poliamida se cree que entre las cadenas de dicho polímero se quedan cierta cantidad de nanomicelas y Cafeína entrelazada por ello la cantidad liberada es menor, ya que en la lycra se libera prácticamente todo lo administrado aunque se puede apreciar que el rendimiento disminuye conforme aumenta la cantidad de polímero y en el caso del nylon las liberaciones son alrededor del 75% además de que no hay una tendencia, es por ello que para los posteriores estudios se trabajó con la tela de nylon.

8.7 Perfil de liberación de la Cafeína en los cosmetotextiles

Ya una vez que se demostró que la tela adecuada para poder impregnar las nanomicelas era la lycra, se evaluó una solución de Cafeína y formulaciones de nanomicelas al 0.5 y 5% respectivamente; con la finalidad de conocer si la tela es un factor limitante en la liberación; sin embargo por la poca cantidad de solución que fue capaz de retener la tela, se adecuó el equipo de liberación a unos vasos de precipitados de 100 mL con buffer de fosfatos pH 7.4 a 32°C, según (Zhang, 2017) se simula las condiciones fisiológicas de la piel. La figura 42 muestra los perfiles de liberación a partir de las telas.

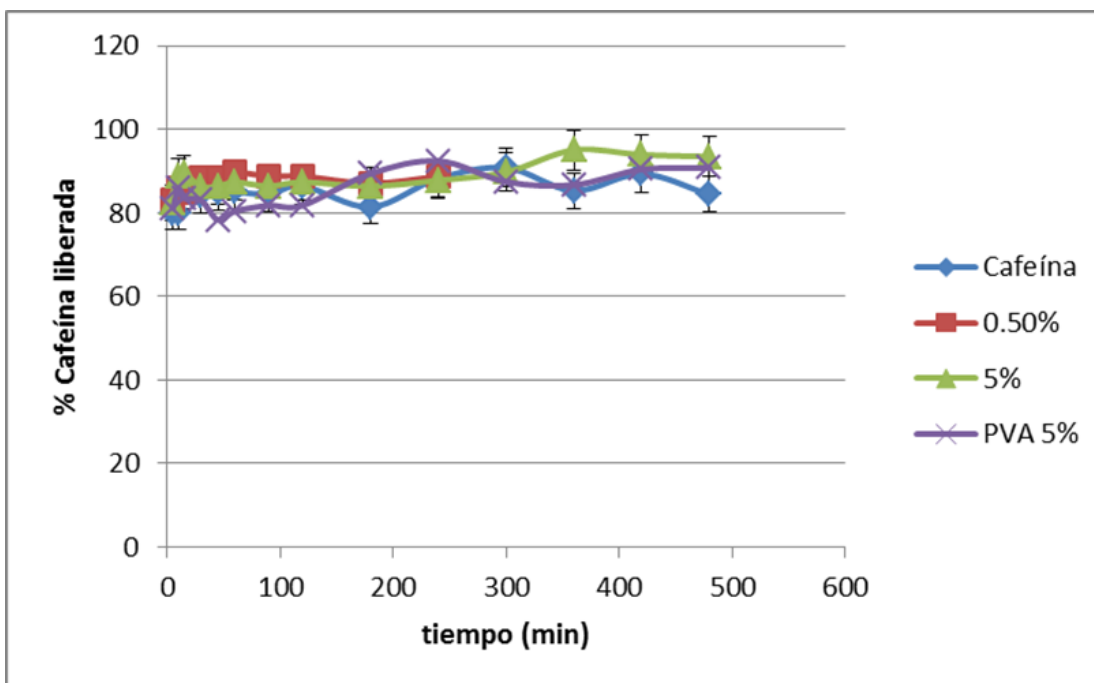


Figura 42 Liberación de la cafeína en diferentes formulaciones (nanomicelas 0.5 y 5%) dispersión de PVA 5%

Se puede apreciar, que la liberación de la Cafeína tanto en solución como en las nanomicelas se da de manera inmediata, es decir se libera alrededor de un 85% desde la tela. Se preparó una dispersión de PVA al 5%, con una cantidad equivalente al de las nanomicelas ya que es un vehículo de liberación modificada (Jensen, 2016), para así comprobar si hay diferencias significativas. Sin embargo se puede apreciar en la figura 42, que no es así; pues la liberación es inmediata, con lo que se puede concluir que la tela no influye en la difusión del fármaco al medio. Finalmente se podría inferir que una vez que la tela está en contacto con la piel, la liberación del fármaco en las nanomicelas es de manera instantánea.

8.8 Microscopía electrónica de barrida (SEM)

Una vez que se estudió el contenido y la liberación de la Cafeína, en las nanomicelas de almidón impregnadas en el cosmetotextil se estudió su morfología por medio de Microscopía electrónica de barrido; Para ello se tomaron micrografías de una tela de lycra sin tratamiento, una tela de lycra blanco con una solución de cafeína, y telas de lycra con las diferentes formulaciones de nanomicelas (F1%, F3% y F5%).

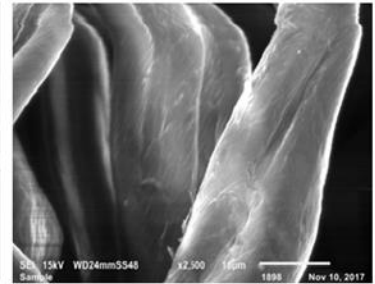
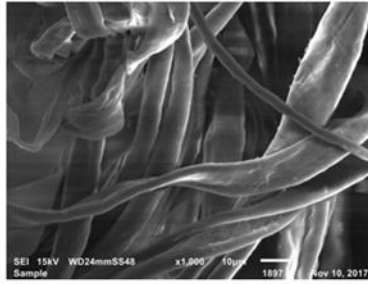
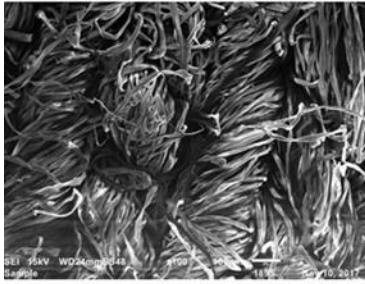
En la figura 43 se aprecian las micrografías respectivamente:

100X

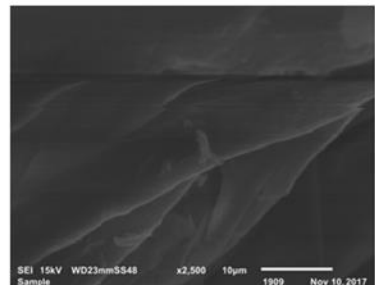
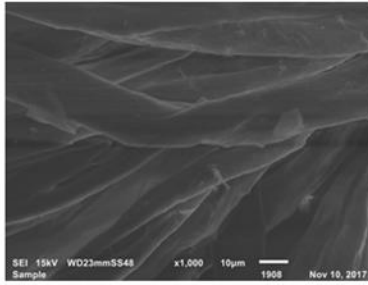
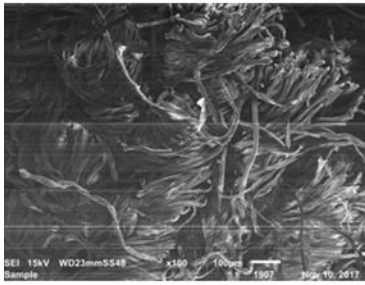
1000X

2500X

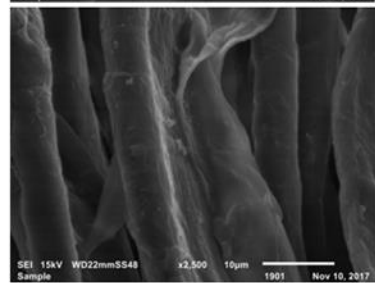
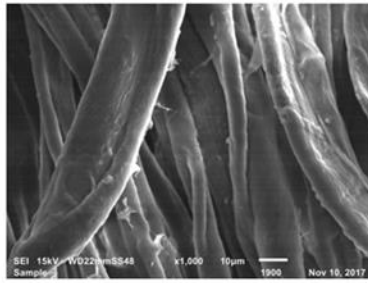
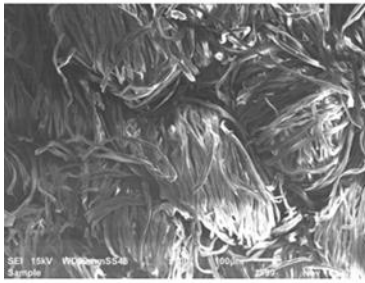
Tela sin
tratamiento



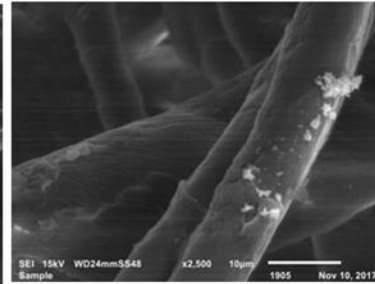
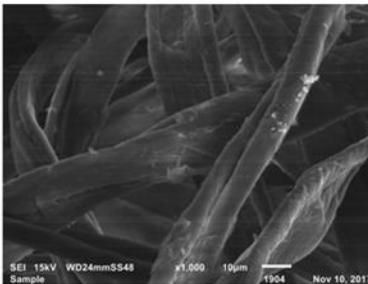
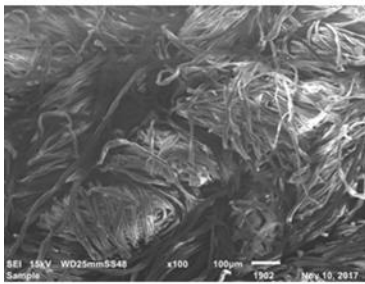
Tela blanco
solución de
cafeína.



Tela con
formulación
1%



Tela con
formulación
3%



Tela con
formulación
5%.

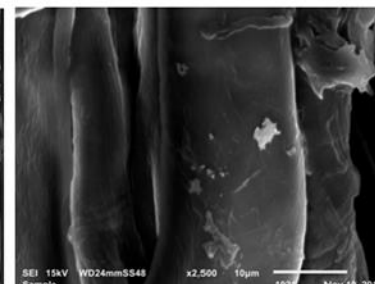
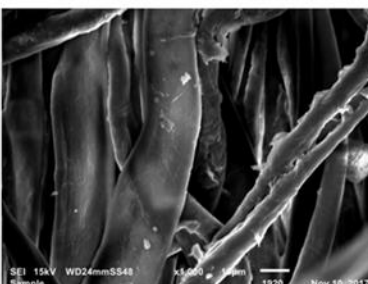
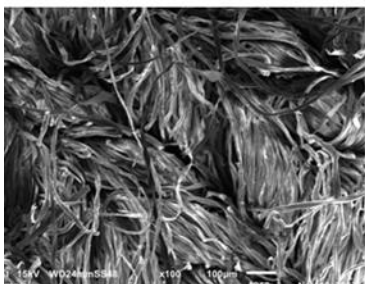


Figura 43 Micrografías de los cosmetotextiles a 100X, 1000X y 2500X

Como se puede ver, en las micrografías de los cosmetotextiles, estas difieren entre las formulaciones y la tela blanco, al igual que la que no tuvo tratamientos.

En la tela sin tratamientos, no se observan ninguna estructura sobre la superficie de las fibras de lycra, debido al tratamiento previo al que fueron sometidas las telas al enjuagarlas con un tensoactivo no iónico (tween 80) toda muestra de suciedad sería eliminada.

Sin embargo, para la tela blanco la cual contenía una solución de Cafeína a una dosis equivalente a las de las formulaciones, se puede apreciar que no hay ninguna estructura en la superficie al igual que la tela sin tratamiento.

Esto no es muy común ya que estudios (Ashok, 2016) indican que para soluciones de fármacos o de moléculas orgánicas en general, al ser observadas en el microscopio forman cristales o el hábito cristalino característico de la molécula analizada, debido que al estar en medio acuoso son sometidas al baño de oro y posteriormente calentadas; por lo que el agua tiende a evaporarse.

Se esperaba, que al estar la solución en contacto con la tela y al calor, el agua se evaporaría y los cristales se formarían; lo cual no ocurrió, esto se puede explicar por la posible degradación del fármaco a elevadas temperaturas.

En el caso de las formulaciones, se puede apreciar que conforme la concentración de nanomicelas aumenta, las estructuras pueden observarse con mayor claridad como es el caso de la formulación al 1% (F1%). En donde, en el área enfocada comienzan a verse estructuras a desnivel que no son propias de la tela.

En las formulaciones 3 y 5% (F3 y F5%) se ve claramente islotes de estructuras circulares la cuales nos indican que son las nanomicelas aglomeradas debido a la pérdida de agua en la superficie.

La formulación al 5% se puede observar los agregados micelares en forma de racimos. En la figura 44 se aprecia dicha formulación sobre el textil a 1000X y a 2500X en contraste de fases para poder observar con mayor definición la morfología de dichas estructuras.

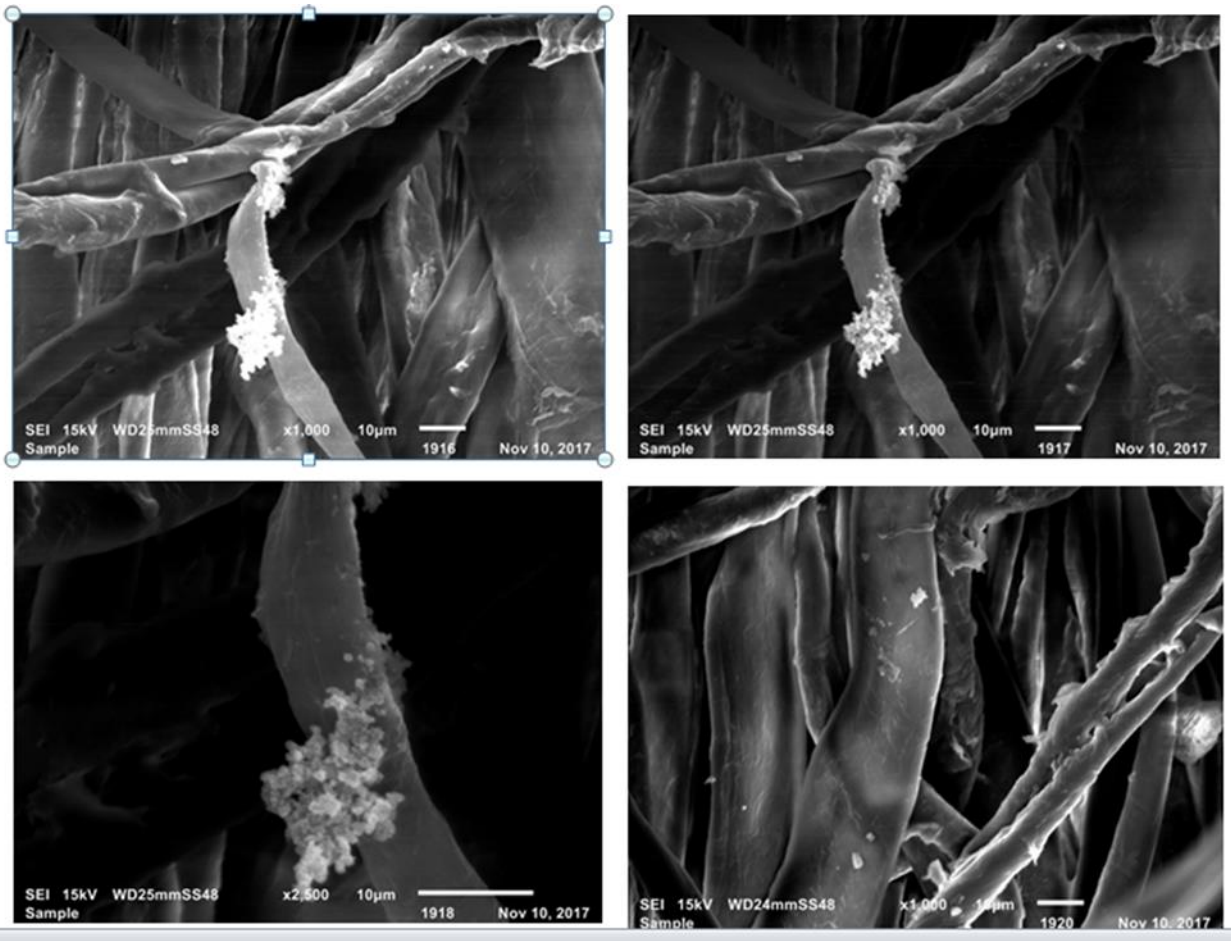


Figura 44 Micrografías de los cosmetotextiles con la formulación de nanomicelas al 5% a 1000X y 2500X con contraste de luz.

8.9 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de los cosmetotextiles

La Calorimetría diferencial de Barrido (DSC), es una técnica muy empleada para caracterizar una entidad química a través de cambios térmicos donde se pueden destacar la Transición vítrea (T_g), en caso de tratarse de polímeros, punto de fusión (T_m), temperatura de cristalización (T_c) y la degradación por lo que con esto nos da información muy completa; por ello es muy útil para la identificación y caracterización de un cosmetotextil ya que no solo las fibras dan señal sino que los acarreadores adheridos a ella también y con esto se asegura si el activo de interés va encapsulado, adsorbido o sino hubo interacción alguna.

En este caso, se analizaron los cosmetotextiles de lycra sin tratamiento, con una solución de fármaco y con las formulaciones al 5% una con Cafeína y la otra sin el fármaco, es decir solo las nanomicelas.

En la figura 45 se muestran los termogramas.

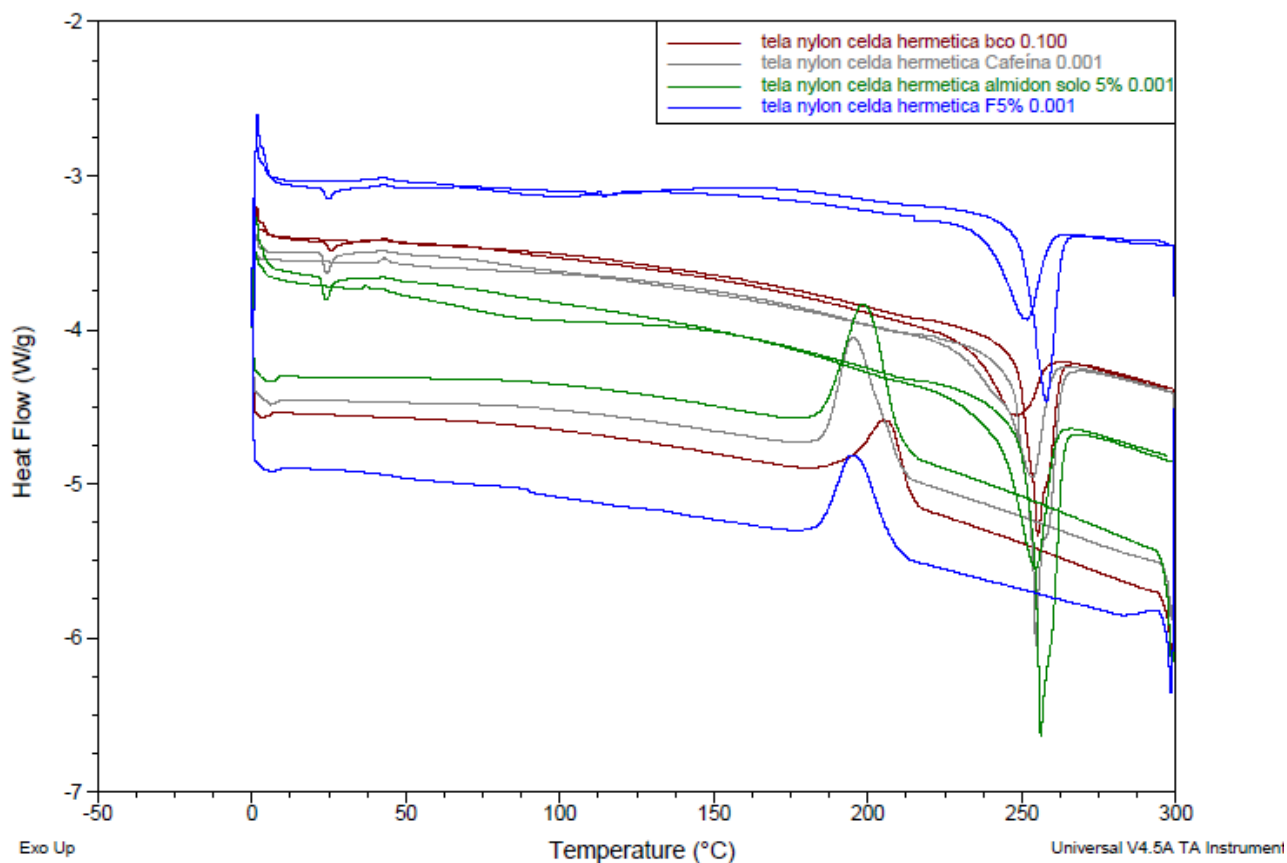


Figura 45 Termogramas de distintas formulaciones de los cosmetotextiles: tela blanco (rojo), tela con cafeina (gris), tela con nanomicelas al 5% (verde) y tela con nanomicelas 5% con cafeina (azul).

Como se puede apreciar en los termogramas, estos son muy similares entre sí; debido a la composición del textil; el cual es el elastano (spandex), estudios reportan (Gray 2011, Albitres 2017), que para poder analizar cualquier tipo de textil, estos se someten a ciclos de calentamiento, con la finalidad de conocer todas las transiciones que sufren las fibras. Por lo que, los termogramas no difieren a pesar de que en las telas hay diferentes formulaciones, las respuesta se debe únicamente a las fibras, no hay señales ni del fármaco (cafeína) ni del almidón.

A temperaturas alrededor de los 200°C, se comienza a sufrir un cambio endotérmico, esto se puede deber a la rigidez que adquieren las cadenas poliméricas presentes en el elastano, debido a los rompimientos de los enlaces.

A 257°C, comienza a haber un cambio exotérmico debido a la posible fusión de la cafeína adherida superficialmente a la tela.

Sin embargo, no se puede apreciar cambios térmicos atribuidos a las nanomicelas; esto se debe a que estos sistemas al ser de almidón su Tg es muy baja, puesto que la gelatinización se da alrededor de los 60 °C, dicho cambio no se percibe al estar impregnado en la tela, por lo tanto las nanomicelas son muy poco perceptibles al ser analizadas por DSC, ya que cambios de fusión, degradación o ionización, se dan a Temperaturas muy cercanas entre sí para estos sistemas de autoagregación ;concluyendo que no se pudieron detectar bajo las condiciones trabajadas (ciclos).

9. CONCLUSIONES

- a) Se obtuvieron nanomicelas de almidón a diferentes concentraciones (0.5,1,3 y 5%); donde se demostró que ha diversas condiciones de fabricación como lo es la técnica, la velocidad de agitación, equipo utilizado y el número de ciclos durante el proceso no modifican el tamaño de partícula ni el potencial z.
- b) Se determinó la Concentración de agregación crítica (CAC) de las nanomicelas de almidón, por dos técnicas diferentes como lo es la conductimetria y la dispersión dinámica de la luz; se apreció que las concentraciones en donde se forman dichas estructuras son muy bajas (0.041, 0.030%) respectivamente. Estadísticamente hablando hay una diferencia significativa; sin embargo dichos valores se le atribuyen a la resolución de los equipos.
- c) El método de membrana de diálisis para la evaluación *in vitro* de los sistemas resulto ser adecuado como medio de separación y de comparación entre las formulaciones ya que no hay una resistencia a la difusión del fármaco hacia el medio externo.
- d) Se evaluaron las liberaciones de las distintas formulaciones de nanomicelas por la técnica de membrana de diálisis donde se demostró que no hay diferencia significativa entre las mismas por ende la liberación es inmediata pues en todas las formulaciones se libera arriba del 85 % del fármaco.

- e) A partir de dos telas de diferente composición química (licra y nylon) se estudió el contenido químico en cada una de ellas siendo la de lycra la más efectiva para realizar estudios de liberación.
- f) A partir del cosmetotextil se realizaron liberaciones de cafeína a partir de las nanomicelas donde se compararon con una dispersión de PVA donde ninguno de dichos sistemas presento una liberación modificada; liberándose la cafeína (>80%) las primeras 4 hrs; asegurando que el efecto de estos sistemas es inmediato.
- g) Se observó la presencia y la morfología de las nanomicelas en la superficie de los cosmetotextiles además de su tendencia a agregarse.

10. PERSPECTIVAS

A continuación, se presentan las perspectivas de este trabajo, las cuales se presentan en una forma cronológica sugerida.

- Dada la robustez que presentan las nanomicelas fabricadas a diferentes condiciones, se propone usar este tipo de sistemas como vectores coloidales de activos poco solubles de interés cosmético, alimenticio y farmacéutico (clase II).
- Estudiar diferentes tipos de almidones al igual que diferentes técnicas para poder preparar sistemas nanoparticulados con diversas aplicaciones, distinta morfología y diferentes mecanismos de liberación.
- Proponer un método analítico, adecuado, sencillo y económico para poder separar las nanomicelas del fármaco y así determinar la eficiencia de entrapamiento (EE%) para una posterior validación.
- Evaluar diferentes tipos de textiles con la finalidad de conocer si hay una diferencia significativa entre la liberación y poder englobar dichos productos al mercado.

11. BIBLIOGRAFIA

Albitres, G. A., Mendes, L. C., & Cestari, S. P. (2017, 03). Polymer blends of polyamide-6/Spandex fabric scraps and recycled poly(ethylene terephthalate). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 129(3), 1505-1515. doi:10.1007/s10973-017-6298-0

Alonso, C., Martí, M., Martínez, V., Rubio, L., Parra, J. L., & Coderch, L. (2013, 05). Antioxidant cosmeo-textiles: Skin assessment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84 (1), 192-199. doi:10.1016/j.ejpb.2012.12.004

Álvarez, V. A., Muñoz, V., Gonzalez, J. S., & Martinez, M. A. (2017, 09). Functional Textiles for Skin Care by Active Substance Encapsulation. *Journal of Textile Engineering & Fashion Technology*, 2 (6). doi:10.15406/jteft.2017.02.00082

Amer, M., & Maged, M. (2009, 09). Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clinics in Dermatology*, 27(5), 428-430. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.05.004.

Angellier, H., Choisnard, L., Molina-Boisseau, S., Ozil, P., & Dufresne, A. (2004, 07). Optimization of the Preparation of Aqueous Suspensions of Waxy Maize Starch Nanocrystals Using a Response Surface Methodology. *Biomacromolecules*, 5(4), 1545-1551. doi:10.1021/bm049914u

Azizi, N., Chevalier, Y., & Majdoub, M. (2014, 01). Isosorbide-based microcapsules for cosmeo-textiles. *Industrial Crops and Products*, 52 , 150-157. doi:10.1016/j.indcrop.2013.10.027

Barel, A. (2009, 03). Anticellulite Products and Treatments. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Third Edition, 603-612. doi:10.1201/b15273-60

BELLO-PÉREZ, L. A. (1995). Caracterización molecular y funcional. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional - CINVESTAV-IPN. Irapuato, Guanajuato, México, 1995. Tesis (Doctorado en Ciencias, Biotecnología de Plantas), Recuperada de http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000135&pid=S0101-2061200800030003100003&lng=en

Bernabeú A. (2007, 04). Celulitis: Etiología, Clasificación y Tratamiento. *Dermofarmacia*, Volumen 26, número 4, 70-76.

Borkow, G. (2016). Cosmetotextiles - Sometimes the Simple Things Work. *Journal of Cosmetology & Trichology*, 02 (01). doi:10.4172/2471-9323.1000e103

Cawthorn, W. P., & Sethi, J. K. (2007, 11). TNF- α and adipocyte biology. *FEBS Letters*, 582(1), 117-131. doi:10.1016/j.febslet.2007.11.051

- Conti, M (2000). Phosphodiesterases and Cyclic Nucleotide Signaling in Endocrine Cells, *Molecular Endocrinology*, 14 (9), 1317-1327. doi:10.1210/mend.14.9.0534
- Corre, D. L., Bras, J., & Dufresne, A. (2010, 05). Starch Nanoparticles: A Review. *Biomacromolecules*, 11 (5), 1139-1153. doi:10.1021/bm901428y
- Cheng, S., Yuen, C., Kan, C., Cheuk, K., & Tang, J. (2010, 03). Systematic Characterization of Cosmetic Textiles. *Textile Research Journal*, 80(6), 524-536. doi:10.1177/0040517509338309
- Dangol, M., Kim, S., Li, C. G., Lahiji, S. F., Jang, M., Ma, Y., . . . Jung, H. (2017, 11). Anti-obesity effect of a novel caffeine-loaded dissolving microneedle patch in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *Journal of Controlled Release*, 265, 41-47. doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.400
- Doublier, J., & Choplin, L. (1989, 10). A rheological description of amylose gelation. *Carbohydrate Research*, 193 , 215-226. doi:10.1016/0008-6215(89)85120-1
- Dufresne, A., & Castaño, J. (2016, 04). Polysaccharide nanomaterial reinforced starch nanocomposites: A review. *Starch -Stärke*, 69 (1-2), 1500307. doi:10.1002/star.201500307
- Dufresne, A. (2014). Starch and Nanoparticle. *Polysaccharides*, 1-28. doi:10.1007/978-3-319-03751-6_72-1
- Duncan, R. E., Ahmadian, M., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., & Sul, H. S. (2007, 08). Regulation of Lipolysis in Adipocytes. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 79-101. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
- D'Souza, S. (2014). A Review of In Vitro Drug Release Test Methods for Nano-Sized Dosage Forms. *Advances in Pharmaceutics*, 2014 , 1-12. doi:10.1155/2014/304757
- Estrada Q, N. (2011) Efecto de la radiofrecuencia como tratamiento de la lipodistrofia ginecoide (celulitis). Universidad del Rosario; Bogotá. Recuperada de chrome extension://lcpogfbpbmionefhhgbamgmejggljpbhttp://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/2545/45516907-2011.pdf
- Eerlingen, R., & Delcour, J. (1995, 01). Formation, analysis, structure and properties of type III enzyme resistant starch. *Journal of Cereal Science*, 22 (2), 129-138. doi:10.1016/0733-5210(95)90042-x
- Fernandez, D. A., Waniska, R. D., & Rooney, L. W. (1999, 04). Changes in Starch Properties of Corn Tortillas during Storage. *Starch - Stärke*, 51 (4), 136-140. doi:10.1002/(sici)1521-379x(199904)51:43.0.co;2-j

Fornaguera, C., & Solans, C. (2018, 08). Analytical Methods to Characterize and Purify Polymeric Nanoparticles. *International Journal of Polymer Science*, 2018 , 1-10. doi:10.1155/2018/6387826

French D. (1984). Organization of starch granules, In Whistler LR, Bemiller NJ, Parschall FE, editors. *Starch: Chemistry and Technology*, 2nd ed. New York Academic Press. p. 184-248.

Fukuoka, M., Ohta, K., & Watanabe, H. (2002, 06). Determination of the terminal extent of starch gelatinization in a limited water system by DSC. *Journal of Food Engineering*, 53 (1), 39-42. doi:10.1016/s0260-8774(01)00137-6

Gallant, D. J.; Bouchet, B.; Baldwin, P. M. *Carbohydrate Polymers*.1997,32(3-4), 177–191.

Garcia-Lopera, R., Codoner, A., Bano, M. C., Abad, C., & Campos, A. (2005, 05). Size-Exclusion Chromatographic Determination of Polymer Molar Mass Averages Using a Fractal Calibration. *Journal of Chromatographic Science*, 43(5), 226-234. doi:10.1093/chromsci/43.5.226

Garcia-Navarro J, Corella F, Barco D (2008). Celulitis. Clínica y tratamiento. Consultado el 27 de Junio del 2017, Farmacia Espacio de Salud Sitio web: <http://http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13117885>

Ghaheh, F. S., Khoddami, A., Alihosseini, F., Jing, S., Ribeiro, A., Cavaco-Paulo, A., & Silva, C. (2017, 08). Antioxidant cosmetotextiles: Cotton coating with nanoparticles containing vitamin E. *Process Biochemistry*, 59 , 46-51. doi:10.1016/j.procbio.2017.04.020

Gray, F. M., Smith, M. J., & Silva, M. B. (2011, 04). Identification and Characterization of Textile Fibers by Thermal Analysis. *Journal of Chemical Education*, 88(4), 476-479. doi:10.1021/ed1004068

Hema U, Shahnaz J, Monika Upreti. (2016). Cosmetotextiles: Emerging Trend in Technical Textiles. *IOSR Journal of Polymer and Textile Engineering (IOSR-JPTE)*. Consultado el 25 de Mayo del 2018. Recuperada de chrome-extension://lcpogfbpbmionefhhgbamgmejggljpbh/http://www.iosrjournals.org/iosr-jpte/papers/Vol3-Issue6/B03060814.pdf

Herman, A., & Herman, A. (2013). Caffeine s Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26 (1), 8-14. doi:10.1159/000343174

Hickey, J. W., Santos, J. L., Williford, J., & Mao, H. (2015, 12). Control of polymeric nanoparticle size to improve therapeutic delivery. *Journal of Controlled Release*, 219, 536-547. doi:10.1016/j.jconrel.2015.10.006

- Hizukuri, S., Kaneko, T., & Takeda, Y. (1983, 10). Measurement of the chain length of amylopectin and its relevance to the origin of crystalline polymorphism of starch granules. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 760 (1), 188-191. doi:10.1016/0304-4165(83)90142-3
- Hoseney, R. C., Zeleznak, K. J., & Yost, D. A. (1986). A Note on the Gelatinization of Starch.- *Stärke*, 38 (12), 407-409. doi:10.1002/star.19860381203
- Hua, S. (2014, 01). Comparison of in vitro dialysis release methods of loperamide-encapsulated liposomal gel for topical drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 735. doi:10.2147/ijn.s55805
- Hubert, S., Briancon, S., Hedoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Fessi, H., & Puel, F. (2011, 11). Process induced transformations during tablet manufacturing: Phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 420 (1), 76-83. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.08.028
- Jaernstrom, L., Lason, L., Rigdahl, M., & Eriksson, U. (1995). Flocculation in kaolin suspensions induced by modified starches 2. Oxidized and hydrophobically modified oxidized starch in comparison with poly(vinylalcohol) and carboxymethylcellulose. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 104(2G3), 1207G216.
- Jenkins, P., & Donald, A. (1995, 01). The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal of Biological Macromolecules*, 17 (6), 315-321. doi:10.1016/0141-8130(96)81838-1
- Jensen, B. E., Dávila, I., & Zelikin, A. N. (2016, 03). Poly(vinyl alcohol) Physical Hydrogels: Matrix-Mediated Drug Delivery Using Spontaneously Eroding Substrate. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(26), 5916-5926. doi:10.1021/acs.jpcc.6b01381
- Jeon, Y., Lowell, A. V., & Gross, R. A. (1999, 03). Studies of Starch Esterification: Reactions with Alkenylsuccinates in Aqueous Slurry Systems. *Starch - Stärke*, 51(2-3), 90-93. doi:10.1002/(sici)1521-379x(199903)51:23.0.co;2-m
- Kainuma, K., & Frknch, D. (1971, 09). Nägeli amyloextrin and its relationship to starch granule structure. I. Preparation and properties of amyloextrins from various starch types. *Biopolymers*, 10(9), 1673-1680. doi:10.1002/bip.360100920
- Kasat, G. R., & Pandit, A. B. (2008, 05). Review on Mixing Characteristics in Solid-Liquid and Solid-Liquid-Gas Reactor Vessels. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 83(4), 618-643. doi:10.1002/cjce.5450830403
- Katz, J. (1939, 01). Stabilization of the Viscosity of Potato Starch Pastes. *Textile Research*, 9 (3), 114-119. doi:10.1177/004051753900900303

- Kaur, L., & Singh, J. (2016). Starch: Modified Starches. *Encyclopedia of Food and Health*, 152-159. doi:10.1016/b978-0-12-384947-2.00659-0
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2017). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry* . doi:10.1016/j.arabjc.2017.05.011
- Kim, H., Park, S. S., & Lim, S. (2015). Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126 , 607-620. doi:10.1016/j.colsurfb.2014.11.011
- Krstonošić, V., Dokić, L., & Milanović, J. (2011, 05). Micellar properties of OSA starch interaction with xanthan gum in aqueous solution. *Food Hydrocolloids*, 25 (3), 361-367. doi:10.1016/j.foodhyd.2010.06.014
- Lai, L. S., & Kokini, J. L. (1991, 05). Physicochemical changes and rheological properties of starch during extrusion. (A review). *Biotechnology Progress*, 7 (3), 251-266. doi:10.1021/bp00009a009
- L. Almeida, (2006) "Functionalization of textiles-future perspectives," Congr`es Int. de la Recherche Appliqu´ee aux textiles.
- Le Corre, D., Bras, J., & Dufresne, A. (2011, 10). Ceramic membrane filtration for isolating starch nanocrystals. *Carbohydrate Polymers*, 86(4), 1565-1572. doi:10.1016/j.carbpol.2011.06.064
- Leibaschoff, G. H. (1997, 12). Cellulite (Liposclerosis): Etiology and Treatment. *The American Journal of Cosmetic Surgery*, 14 (4), 395-401. doi:10.1177/074880689701400404
- Li, W., Corke, H., & Beta, T. (2007, 06). Kinetics of hydrolysis and changes in amylose content during preparation of microcrystalline starch from high-amylose maize starches. *Carbohydrate Polymers*, 69 (2), 398-405. doi:10.1016/j.carbpol.2006.12.022
- Luo, L., & Lane, M. E. (2015, 07). Topical and transdermal delivery of caffeine. *International Journal of Pharmaceutics*, 490 (1-2), 155-164. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.050
- L. Z. Wang and P. J. White. (1994). Structure and Properties of Amylose, Amylopectin, and Intermediate Materials of Oat Starches. *Carbohydrates Cereal Chemistry*. 71-(3): 263-268.
- Mamta, M., Saini, H. K., & Kaur, M. (2017, 06). Cosmetotextiles: A novel technique of developing wearable skin care. *Asian Journal Of Home Science*, 12(1), 289-295. doi:10.15740/has/ajhs/12.1/289-295.
- Martí, M., Alonso, C., Martínez, V., Lis, M., Maza, A. D., Parra, J. L., & Coderch, L. (2013). Cosmetotextiles with Gallic Acid: Skin Reservoir Effect. *Journal of Drug Delivery*, 2013 , 1-7. doi:10.1155/2013/456248

Mazel, V., Delplace, C., Busignies, V., Faivre, V., Tchoreloff, P., & Yagoubi, N. (2011, 01). Polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: A re-evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37 (7), 832-840. doi:10.3109/03639045.2010.545416

Moreno-Bautista, G., & Tam, K. C. (2011, 09). Evaluation of dialysis membrane process for quantifying the in vitro drug-release from colloidal drug carriers. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 389 (1-3), 299-303. doi:10.1016/j.colsurfa.2011.07.032

Mucklow, J. C. (2001, 12). Martindale: The Complete Drug Reference. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49 (6), 613-613. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00206.x

Nicoli, S., Amoretti, V., Colombo, P., & Santi, P. (2004). Bioadhesive Transdermal Film Containing Caffeine. *Skin Pharmacology and Physiology*, 17(3), 119-123. doi:10.1159/000077237

Nilsson, L., & Bergenståhl, B. (2007, 04). Adsorption of hydrophobically modified anionic starch at oppositely charged oil/water interfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, 308(2), 508-513. doi:10.1016/j.jcis.2007.01.024

Parfitt K. Martindale (1999). The complete drug reference, U. 32nd ed. U.S.A.: Pharmaceutical Press (PhP).

Parker, R., & Ring, S. (2001, 07). Aspects of the Physical Chemistry of Starch. *Journal of Cereal Science*, 34(1), 1-17. doi:10.1006/jcrs.2000.0402

Paul, D., & Robeson, L. (2008, 07). Polymer nanotechnology: Nanocomposites. *Polymer*, 49 (15), 3187-3204. doi:10.1016/j.polymer.2008.04.017

Peña J, Hernandez M. (2005). Lipodistrofia Ginecoide (Celulitis). Consultado 24 de Junio del 2017, de revista del centro dermatologico de Pascua Sitio web: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen>

Persico, P., & Carfagna, C. (2012, 09). Cosmeto-Textiles: State of the Art and Future Perspectives. *Advances in Science and Technology*, 80, 39-46. doi:10.4028/www.scientific.net/ast.80.39

Pinto, S. S., & Diogo, H. P. (2006, 12). Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 38 (12), 1515-1522. doi:10.1016/j.jct.2006.04.008

Pirttimäki, J., Laine, E., Ketolainen, J., & Paronen, P. (1993, 06). Effects of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine. *International Journal of Pharmaceutics*, 95 (1-3), 93-99. doi:10.1016/0378-5173(93)90394-u

Procuraduría Federal del Consumidor. (2011). Tratamientos para la celulitis: el compañero incómodo. México, DF. PROFECO. Recuperado de

<https://www.gob.mx/profeco/documentos/tratamientos-para-la-celulitis-el-companero-incomodo>.

Quintanar-Guerrero, D., Allémann, E., Fessi, H., & Doelker, E. (1998, 01). Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (12), 1113-1128. doi:10.3109/03639049809108571

Quintanar-Guerrero, D., Allémann, E., Doelker, E., & Fessi, H. (1997, 07). A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification-diffusion technique. *Colloid & Polymer Science*, 275 (7), 640-647. doi:10.1007/s003960050130

Radley, J. A. & Trip, E. Howard. (1953). *Starch and its derivatives*. London: Chapman & Hall

Raj, S., Sumod, U., Jose, S., & Sabitha, M. (2012). Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(3), 186. doi:10.4103/0975-7406.99016

Rawlings, A. V. (2006). Cellulite and its treatment. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(3), 175-190. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00318.x

Ripoll, L., Bordes, C., Etheve, S., Elaissari, A., & Fessi, H. (2010, 01). Cosmeto-textile from formulation to characterization: An overview. *E-Polymers*, 10 (1). doi:10.1515/epoly.2010.10.1.409

Robertson, J. D., Rizzello, L., Avila-Olias, M., Gaitzsch, J., Contini, C., Magoñ, M. S. Battaglia, G. (2016, 06). Purification of Nanoparticles by Size and Shape. *Scientific Reports*, 6 (1). doi:10.1038/srep27494

Romera M (2016). Ligando salsa con ciencia (II); carbohidratos. Consultado el 28 de Junio del 2017, Ilustración medica sitio web: <https://ilustracionmedica.wordpress.com/2016/04/10/ligando-salsas-con-ciencia-ii-carbohidratos/>

Ruysschaert, T., Marque, A., Duteyrat, J., Lesieur, S., Winterhalter, M., & Fournier, D. (2005). Liposome retention in size exclusion chromatography (n.d.). 18-48. doi:10.1002/9780470442876.ch2 *BMC Biotechnology*, 5(1), 11. doi:10.1186/1472-6750-5-11.

Sanchez M,J. (2007). Los tejidos inteligentes y el desarrollo tecnológico de la industria textil. *Revista Técnica Industrial*. Consultado el 24 de Junio del 2018. Recuperada de chromeextension://lcofgfbpbmionefhghbamgmejggljpbhttp://www.tecnicaindustri al.es/tiadmin/numeros/28/36/a36.pdf

Santander-Ortega, M., Stauner, T., Loretz, B., Ortega-Vinuesa, J., Bastos-González, D., Wenz, G., Lehr, C. (2010, 01). Nanoparticles made from novel starch derivatives for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 141 (1), 85-92. doi:10.1016/j.jconrel.2009.08.012

Sanz S.S. (2002) Anticelulíticos: Acción sobre la piel de naranja. Consultado 27 de Junio del 2017, Dermofarmacia Sitio web: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13028924>

Shogren, R. L., Viswanathan, A., Felker, F., & Gross, R. A. (2000, 07). Distribution of Octenyl Succinate Groups in Octenyl Succinic Anhydride Modified Waxy Maize Starch. *Starch - Stärke*, 52(6-7), 196-204. doi:10.1002/1521-379x(200007)52:6/73.0.co;2-4

Silva, A., González-Mira, E., García, M., Egea, M., Fonseca, J., Silva, R., . . . Ferreira, D. (2011, 08). Preparation, characterization and biocompatibility studies on risperidone-loaded solid lipid nanoparticles (SLN): High pressure homogenization versus ultrasound. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86 (1), 158-165. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.03.035

Singh, A. K. (2016). Experimental Methodologies for the Characterization of Nanoparticles. *Engineered Nanoparticles*, 125-170. doi:10.1016/b978-0-12-801406-6.00004-2

Singh, M. (2014, 03). Cosmetotextiles: State of art. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Fourth Edition, 525-538. doi:10.1201/b16716-52

Soest, J. J., Hulleman, S., Wit, D. D., & Vliegthart, J. (1996, 03). Crystallinity in starch bioplastics. *Industrial Crops and Products*, 5(1), 11-22. doi:10.1016/0926-6690(95)00048-8

Soest, J. V., Benes, K., Wit, D. D., & Vliegthart, J. (1996, 08). The influence of starch molecular mass on the properties of extruded thermoplastic starch. *Polymer*, 37 (16), 3543-3552. doi:10.1016/0032-3861(96)00165-6

Soni, H. (2014, 09). Martindale: The Complete Drug Reference Brayfield Alison (Ed) Martindale: The Complete Drug Reference £459 4,688pp Pharmaceutical Press 9780857111395 0857111396. *Emergency Nurse*, 22 (5), 12-12. doi:10.7748/en.22.5.12.s13

Starch: Chemistry and Technology. (1984). doi:10.1016/c2009-0-02983-3 Sun, Q. (2018). Starch Nanoparticles. *Starch in Food*, 691-745. doi:10.1016/b978-0-08-100868-3.00018-4

Sweedman, M. C., Tizzotti, M. J., Schäfer, C., & Gilbert, R. G. (2013, 01). Structure and physicochemical properties of octenyl succinic anhydride modified starches: A review. *Carbohydrate Polymers*, 92 (1), 905-920. doi:10.1016/j.carbpol.2012.09.040

Tadelech A; Gholap A.V. (2010) Characterization of caffeine and determination of caffeine in tea leaves using uv-visible spectrometer. African Journal of Pure and Applied Chemistry Vol. 5(1), pp. 1-8.

Takeda, Y., Hizukuri, S., & Juliano, B. O. (1986, 05). Purification and structure of amylose from rice starch. Carbohydrate Research, 148 (2), 299-308. doi:10.1016/s0008-6215(00)90397-5

Thomas, D. J., & Atwell, W. A. (1999). Starches . Eagan Press.

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2007). Principios de anatomía y fisiología . Editorial Médica Panamericana.

Upadhyay H. (2016) Cosmetotextiles: Emerging Trend in Technical Textiles. IOSR Journal of Polymer and Textile Engineering (IOSR-JPTE) e-ISSN: 2348-019X, p-ISSN: 2348-0181, Volume 3, Issue 6 PP 08-14 www.iosrjournals.org

Viorica C. (2016). Beauty, health and well-being with cosmetotextiles. ANNALS OF THE UNIVERSITY OF ORADEA FASCICLE OF TEXTILES, LEATHERWORK. Consultada el 21 de Marzo del 2018. Recuperada de chrome-extension://lcpogfbpbmionefhhgbamgmejggljbb/http://textile.webhost.uoradea.ro/Annals/Vol%20XV-no%20I/Art.%20nr.%207,%20pag%2035-40.pdf.

Vogelgesang, B., Bonnet, I., Godard, N., Sohm, B., & Perrier, E. (2010, 08). In vitro and in vivo efficacy of sulfo-carrabiose, a sugar-based cosmetic ingredient with anti-cellulite properties. International Journal of Cosmetic Science, 33 (2), 120-125. doi:10.1111/j.1468-2494.2010.00593.x

Whistler LR, Bemiller NJ, Paschall FE. 1984. *Starch: Chemistry and Technology*, 2nd ed. New York Academic Press. p. 1-9; 153-242.

Wu, L., Zhang, J., & Watanabe, W. (2011). Physical and chemical stability of drug nanoparticles. Advanced Drug Delivery Reviews, 63(6), 456–469. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.001>

Zesch, A., Schaefer, H., & Stettgen, G. (1979, 11). The quantitative distribution of percutaneously applied caffeine in the human skin. Archives of Dermatological Research, 266(3), 277-283. doi:10.1007/bf00418573

Zelezneck, K. J. & Hosney, R. C. (1987). The glass transition of starch. Cereal Chemistry., 64 (2), 121-124.

Zhang, Q., Murawsky, M., Lacount, T., Hao, J., Kasting, G. B., Newman, B., . . . Li, S. K. (2017, 05). Characterization of Temperature Profiles in Skin and Transdermal Delivery System When Exposed to Temperature Gradients In Vivo and In Vitro. Pharmaceutical Research, 34(7), 1491-1504. doi:10.1007/s11095-017-2171-x

Zhang, J., Haas, R. M., & Leone, A. M. (2012, 07). Polydispersity Characterization of Lipid Nanoparticles for siRNA Delivery Using Multiple Detection Size-Exclusion Chromatography. *Analytical Chemistry*, 84 (14), 6088-6096. doi:10.1021/ac3007768

Zhu, J., Li, L., Chen, L., & Li, X. (2013, 07). Nano-structure of octenyl succinic anhydride modified starch micelle. *Food Hydrocolloids*, 32 (1), 1-8. doi:10.1016/j.foodhyd.2012.11.033

Zobel, H. F. (1988). Molecules to Granules: A Comprehensive Starch Review. *Starch -Stärke*, 40 (2), 44-50. doi:10.1002/star.1988040020

ANEXO

Anexo 1.1- Pruebas estadísticas durante el proceso de fabricación de las nanomicelas.

- I) Comparación entre dos técnicas para la fabricación de las nanomicelas (Hidrolisis ácida y Homogenización simple) a diferentes concentraciones (Figura 34).

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	2	233.4	116.7	14.58
Fila 2	2	272.9	136.45	190.125
Fila 3	2	271.8	135.9	212.18
Fila 4	2	281.76	140.88	387.5328
Columna 1	4	561.2	140.3	323.853333
Columna 2	4	498.66	124.665	12.6675667

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	694.05135	3	231.35045	2.19976666	0.26701417	9.27662815
Columnas	488.90645	1	488.90645	4.64870551	0.12001736	10.1279645
Error	315.51135	3	105.17045			
Total	1498.46915	7				

H0: $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

El tamaño de partícula es el mismo

H1: $\mu_i \neq \mu_j$

Al menos un par son de diferente tamaño

H0: $a_1 = a_2 = a_3 \dots = a_8$

No hay diferencias entre la técnica usada

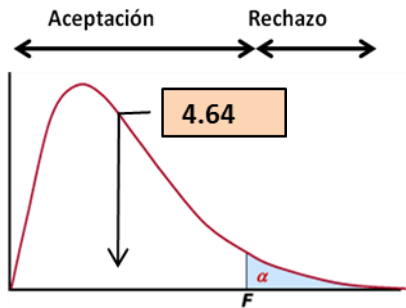
H1: $a_i \neq a_j$

Hay diferencias en la técnica usada

Variable de respuesta: tamaño de partícula = variable cuantitativa continua

Bloques: técnica empleada = variable cualitativa, 2 bloques

Factor: concentración = variable cuantitativa, cinco niveles

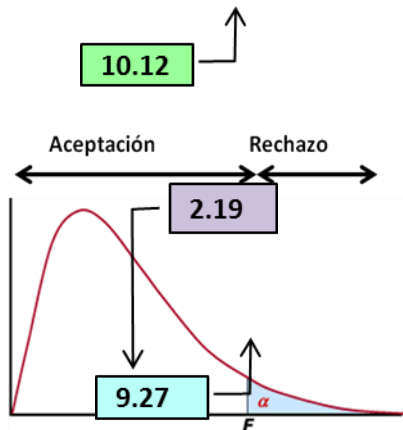


1) Respecto al tamaño de partícula

4.64 < 10.12

Conclusión:

Acepto H0: No hay diferencias en el tamaño de partícula



2) Respecto al bloque

2.17 < 9.27

Conclusión:

Acepto H0: no hay efecto en el tipo de equipo utilizado

II) Comparación entre dos equipos diferentes para la fabricación de las nanomicelas (Agitación de Velocidad Variable AVV y Ultraturrax UT) a diferentes concentraciones (Figura 35).

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

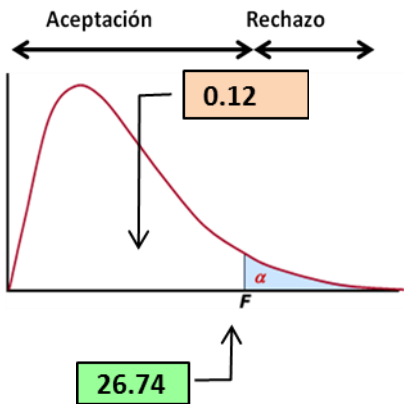
RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	2	264.12	132.06	58.32
Fila 2	2	261.22	130.61	26.645
Columna 1	2	271.72	135.86	5.12
Columna 2	2	253.62	126.81	0.045

ANÁLISIS DE VARIANZA

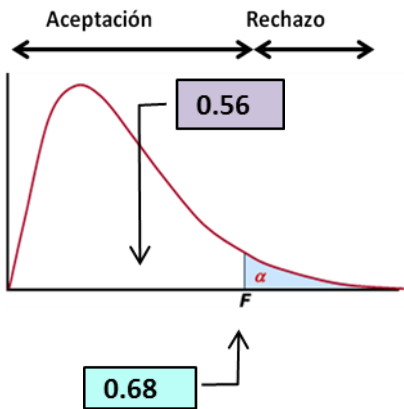
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2.1025	1	2.1025	0.68653061	0.55950917	161.447639
Columnas	81.9025	1	81.9025	26.7436735	0.12160244	161.447639
Error	3.0625	1	3.0625			
Total	87.0675	3				

$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$	El tamaño de partícula es el mismo independientemente la concentración
$H_1: \mu_i \neq \mu_j$	Al menos un par son de diferente tamaño
$H_0: a_1 = a_2 = a_3 \dots = a_8$	El equipo no tiene efecto
$H_1: a_i \neq b_j$	El equipo tiene efecto

Variable de respuesta: tamaño de partícula = variable cuantitativa continua	
Bloques: equipos = variable cualitativa, 2 bloques	
Factor: concentración = variable cuantitativa, dos niveles	



1) Respecto la concentración
 $0.12 < 26.74$
 Conclusión:
 Acepto H_0 : No hay diferencia en el tamaño de partícula



2) Respecto al bloque
 $0.56 < 0.68$
 Conclusión:
 Acepto H_0 : no hay efecto en el equipo utilizado

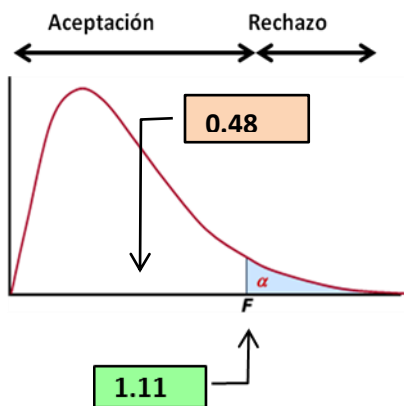
III) Comparación entre dos equipos diferentes para la fabricación de las nanomicelas (Agitación de Velocidad Variable AVV y Ultraturrax UT) a diferentes concentraciones (Figura 36).

Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Fila 1	2	264.12	132.06	58.32
Fila 2	2	268.22	134.11	0.045
Columna 1	2	271.72	135.86	5.12
Columna 2	2	260.62	130.31	26.645

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	4.2025	1	4.2025	0.15247166	0.76300598	161.447639
Columnas	30.8025	1	30.8025	1.11755102	0.48232066	161.447639
Error	27.5625	1	27.5625			
Total	62.5675	3				

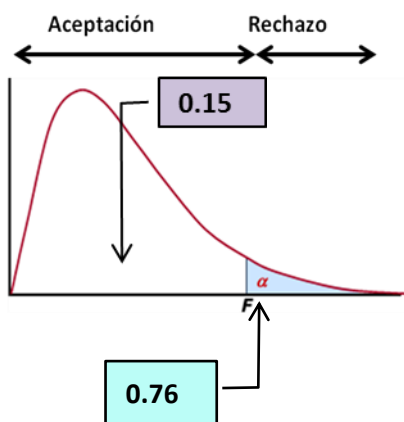


1) Respecto la concentración

$$0.48 < 1.11$$

Conclusión:

Acepto H0: No hay diferencia en el tamaño de partícula



2) Respecto al bloque

$$0.15 < 0.76$$

Conclusión:

Acepto H0: no hay efecto en el equipo utilizado

- IV) Comparación entre medias en el tamaño de partícula a diferentes concentraciones diferentes para la optimización de las formulaciones (Figura 37).

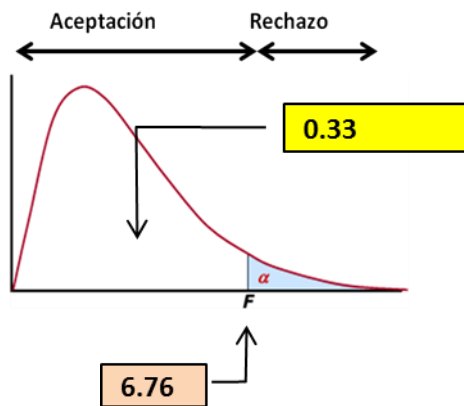
Los datos siguen una distribución normal	
Prueba F para comparar dos varianzas	
Prueba unilateral, una cola	

H0: $\sigma_1 = \sigma_2$ Las varianzas son iguales

H1: $\sigma_1 < \sigma_2$ Las varianzas no son iguales

Prueba F para varianzas de dos muestras

	0.5%	5%
Media	118.966667	127.633333
Varianza	3.10333333	9.40333333
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	0.33002481	
P(F<=f) una cola	0.24813433	
Valor crítico para F (una cola)	6.76	



$$0.33 < 6.76$$

Conclusión:

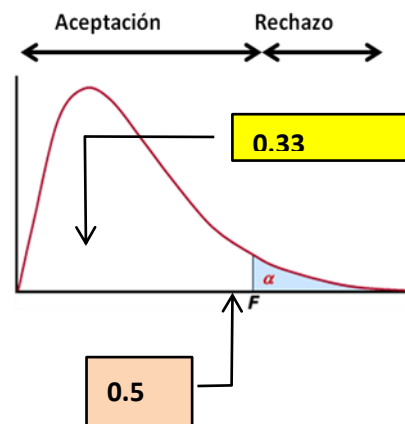
Acepto H0: las varianzas son iguales

- V) Comparación entre medias en el potencial z a diferentes concentraciones diferentes para la optimización de las formulaciones (Figura 38).

Los datos siguen una distribución normal
Prueba F para comparar dos varianzas
Prueba unilateral, una cola

Prueba F para varianzas de dos muestras

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	-4.49	1.66333333
Varianza	1E-04	0.00023333
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	0.42857143	
P(F<=f) una cola	0.3	
Valor crítico para F (una cola)	0.5	



$$0.33 < 0.5$$

Conclusión:

Acepto H_0 : las varianzas son iguales

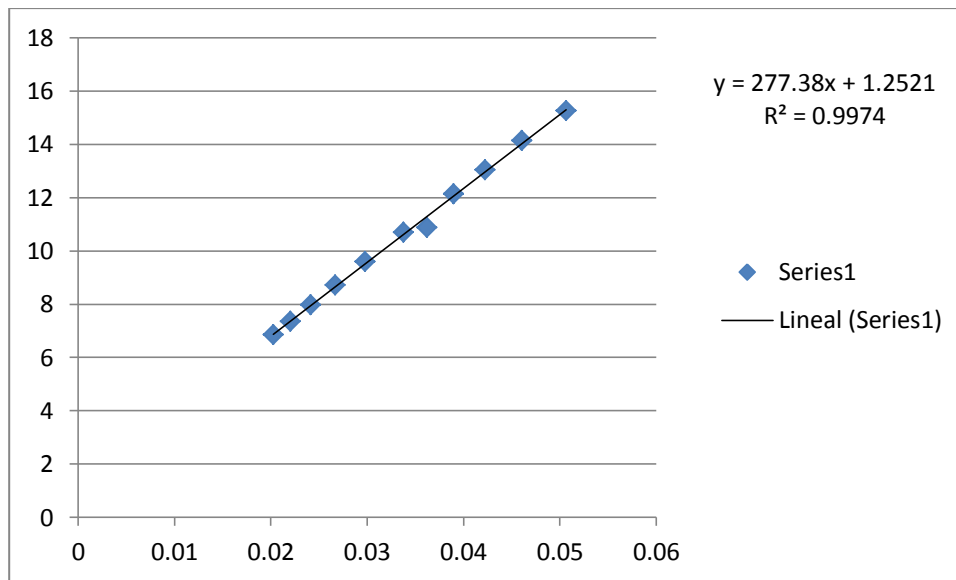
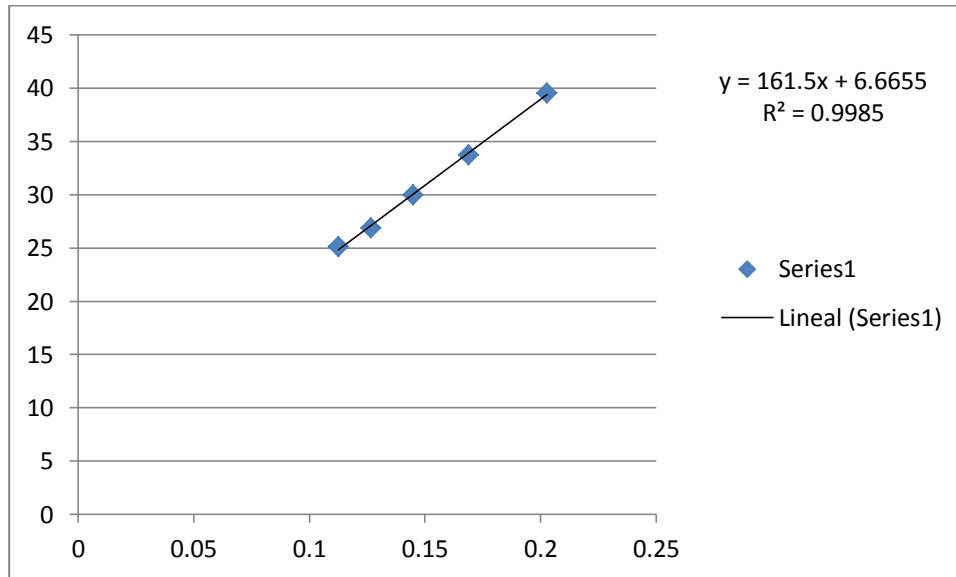
H_0 : $\sigma_1 = \sigma_2$ Las varianzas son iguales

H_1 : $\sigma_1 < \sigma_2$ Las varianzas no son iguales

Anexo 1.2 Determinación de la CAC del almidón OSA

a) Conductometría

Vol	Conc	I1	I2	I3	Ix
25	0.20264	40.1	39.6	39	39.5666667
30	0.16886667	34.1	33.7	33.4	33.7333333
35	0.14474286	29.9	30.6	29.5	30
40	0.12665	26.9	27.2	26.6	26.9
45	0.11257778	24.4	25.4	25.6	25.1333333
50	0.10132	24.4	25.4	25.6	25.1333333
55	0.09210909	23	23.4	23.3	23.2333333
60	0.08443333	21.1	21.4	21.8	21.4333333
65	0.07793846	20.1	20.5	20.3	20.3
70	0.07237143	17.98	18.4	18.24	18.2066667
75	0.06754667	16.86	17.99	17.61	17.4866667
80	0.063325	16.38		16.96	16.67
85	0.0596	15.57	17.71	16.17	16.4833333
90	0.05628889	14.79	16.89	15.5	15.7266667
95	0.05332632	14.16	15.88	14.83	14.9566667
100	0.05066	15.02	15.66	15.12	15.2666667
110	0.04605455	13.69	14.63	14.08	14.1333333
120	0.04221667	12.62	13.5	12.97	13.03
130	0.03896923	11.79	12.55	12.05	12.13
140	0.03618571	10.98	11.02	10.65	10.8833333
150	0.03377333	10.39	11.02	10.65	10.6866667
170	0.0298	9.34	9.87	9.56	9.59
190	0.02666316	8.45	8.94	8.72	8.7033333
210	0.02412381	7.76	8.18	7.99	7.9766667
230	0.02202609	7.19	7.52	7.36	7.3566667
250	0.020264	6.7	7	6.85	6.85



$$161.5x + 6.66 = 277.38x + 1.2521$$

$$161.5x - 277.38x = 1.2521 - 6.6655x$$

$$-115.88x = -5.4134$$

$$X = -5.4134 / -115.88$$

$$CAC = 0.04671557$$

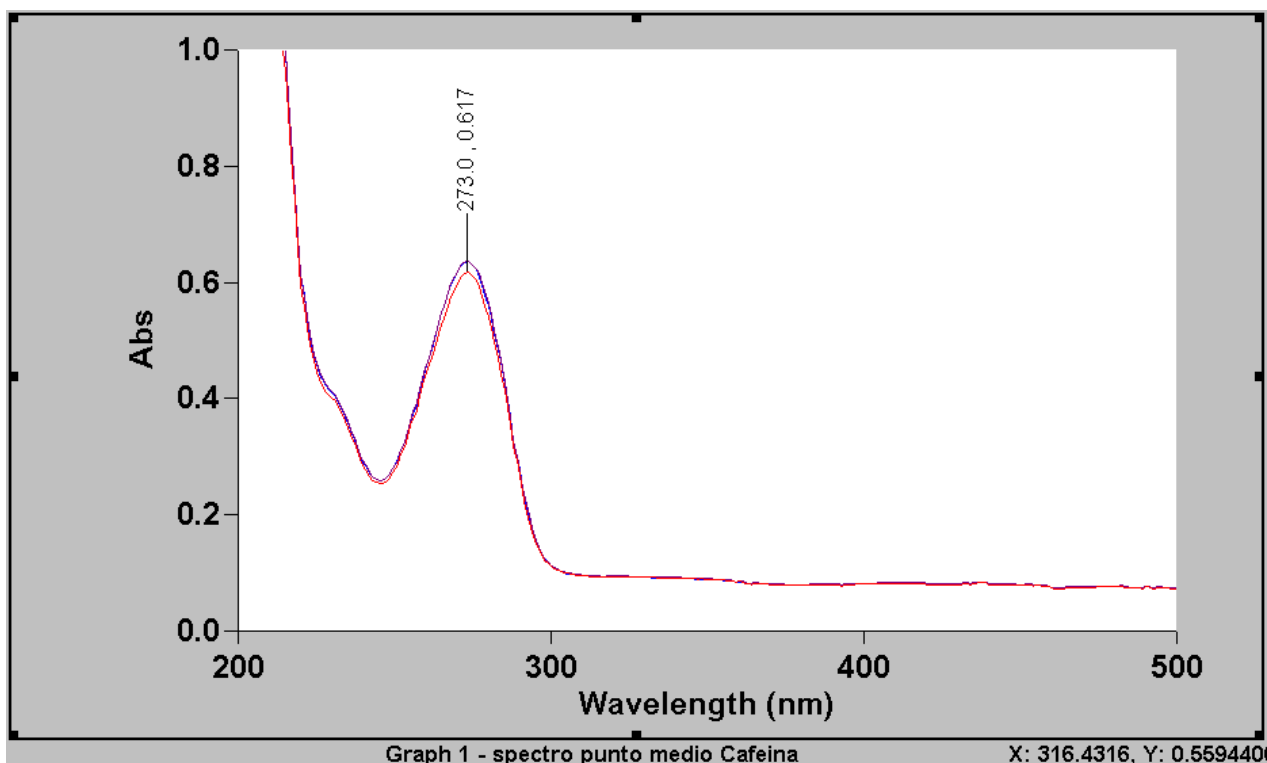
b) Dispersión dinámica de luz (DLS)

C	I	I	I	I	tp	tp	tp	tp x
0.01	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
0.02	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
0.03	250.7	257	286.1	264.6	111.1	113.3	110.3	111.6
0.04	291.4	291.9	291.1	291.5	113	111.1	107.1	110.4
0.05	255	251.6	260.9	255.8	121	117.2	111	116.4
0.06	280.3	307.7	298.4	295.5	119	107.2	113.1	113.1
0.07	278	279.1	276	277.7	113.3	112.2	107.7	111.1
0.08	293.9	297.6	298.1	296.5	107	110.7	121	112.9
0.09	290.8	287.8	280.4	286.3	112	111	103	108.7

Anexo 2.1 Validación del sistema analítico

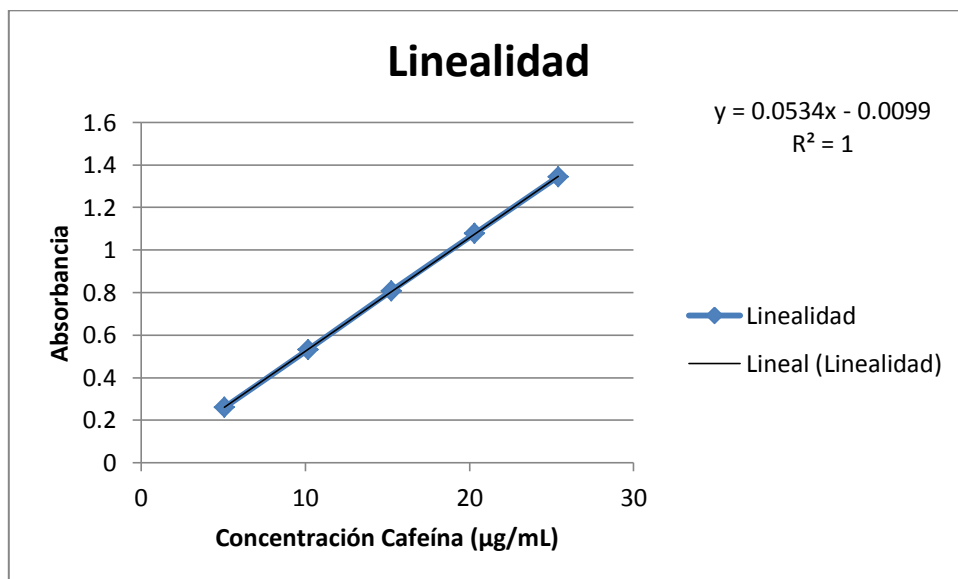
a) Selectividad de la Cafeína

Se llevó a cabo un barrido espectrofotométrico por triplicado a 273 nm de una solución de cafeína al 10 µg/ mL y una dispersión de almidón al 5%, con la finalidad de conocer si no hay interferencias.



b) Linealidad del sistema

Una vez obtenida la lambda máxima de absorción, por triplicado se construyó una curva patrón de cinco puntos con las siguientes concentraciones: 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL . Se calculó el coeficiente de correlación de cada curva así como el coeficiente de variación de la curva promedio.



Conc (µg/mL)	A1	A2	A3	A prom	e
5.08	0.2566	0.2569	0.257	0.25683333	0.05055774
5.08	0.2658	0.265	0.2649	0.26523333	0.05221129
5.08	0.2597	0.2596	0.2592	0.2595	0.05108268
10.16	0.5351	0.5354	0.5352	0.53523333	0.05268045
10.16	0.5296	0.5301	0.5305	0.53006667	0.05217192
10.16	0.5291	0.529	0.5289	0.529	0.05206693
15.24	0.814	0.8138	0.8142	0.814	0.05341207
15.24	0.7991	0.7995	0.8	0.79953333	0.05246282
15.24	0.8112	0.811	0.8106	0.81093333	0.05321085
20.32	1.0825	1.082	1.0823	1.08226667	0.05326115
20.32	1.0784	1.0787	1.0791	1.07873333	0.05308727
20.32	1.0713	1.0704	1.0703	1.07066667	0.05269029
25.4	1.3398	1.3393	1.3394	1.3395	0.05273622
25.4	1.3394	1.3392	1.3394	1.33933333	0.05272966
25.4	1.3562	1.3562	1.3558	1.35606667	0.05338845
				x	0.05251665
				s	0.00081875
				CV	1.55903766

c) Precisión del sistema

La precisión del sistema se llevó a cabo preparando una concentración por sextuplicado una concentración de 15.75 µg/ml de cafeína. Se calculó el promedio, la desviación estándar y el % CV. El % CV debe ser menor a 1.5%

repetición	Conc(µg/mL)	A1	A2	A3	A prom
1	15.75	0.77203333	0.77736667	0.778	0.7758
2	15.75	0.76346667	0.77316667	0.7722	0.76961111
3	15.75	0.7836	0.7797	0.78056667	0.78128889
4	15.75	0.77856667	0.7628	0.76326667	0.76821111
5	15.75	0.7845	0.78403333	0.78263333	0.78372222
6	15.75	0.78753333	0.7728	0.77146667	0.77726667
	x	0.77828333	0.77497778	0.77468889	0.77598333
	s	0.00906811	0.00729836	0.00715081	0.00617629
	CV	1.16514207	0.94175101	0.92305562	0.79593021

d) Repetibilidad del sistema

Para el estudio de repetibilidad se obtuvo el coeficiente de variación (%CV) de tres concentraciones de la curva preparadas por sextuplicado. El criterio de aceptación establecido fue de un % CV menor a 2.0.

Conc (µg/mL)	A	Conc (µg/mL)	A	Conc (µg/mL)	A
5.08	0.2628	15.24	0.8304	25.4	1.3596
5.08	0.2631	15.24	0.8296	25.4	1.3581
5.08	0.2633	15.24	0.8287	25.4	1.3577
5.08	0.2634	15.24	0.8292	25.4	1.3575
5.08	0.2634	15.24	0.8292	25.4	1.3579
5.08	0.2636	15.24	0.8296	25.4	1.3575
x	0.26326667	x	0.82945	x	1.35805
s	0.00028048	s	0.00057184	s	0.00079436
CV	0.10653676	CV	0.06894197	CV	0.05849233

e) Adecuabilidad del sistema

La adecuabilidad del sistema de medición de la respuesta analítica se evaluó al leer por sextuplicado una solución de Cafeína a una concentración de 15 µg/mL, obteniendo la respuesta del analito y el coeficiente de variación.

Conc (µg/mL)	A
15.24	0.05341207
15.24	0.05246282
15.24	0.05321085
15.24	0.05342082
15.24	0.05338801
15.24	0.05501312
x	0.05348462
s	0.00083355
CV	1.55848376

f) Límite de Detección (LD) y Cuantificación (LC)

La determinación tanto del límite de cuantificación como de detección se llevó a cabo mediante la respuesta analítica del blanco (buffer de fosfatos pH=7.4) y la concentración de cafeína a la cual se obtiene una respuesta analítica similar al blanco (0.25 µg/ml). Ambos límites son un cálculo en el que se utiliza la desviación estándar de la concentración obtenida del blanco donde:

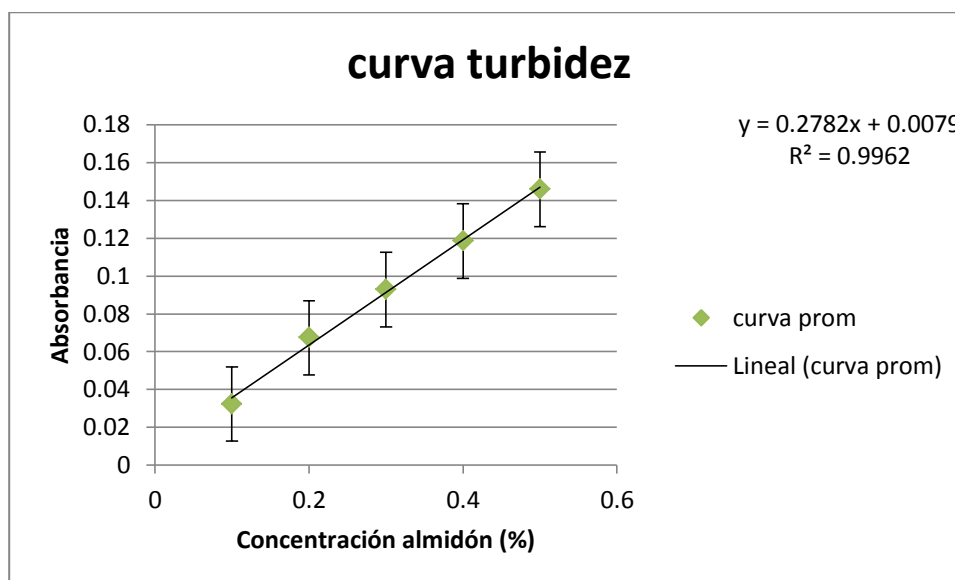
$$LD = (\text{Concentración con respuesta similar al blanco}) + 3 \text{ DE}$$

$$LC = (\text{Concentración con respuesta similar al blanco}) + 10 \text{ DE}$$

Concentración experimental del blanco (µg/mL)	DE blanco(µg/mL)	Concentración con respuesta parecida al blanco(µg/mL)	LD(µg/mL)	LC(µg/mL)
0.008	0.06	0.39	0.588	0.99

Anexo 2.1 Cuantificación de la Turbidez

Se preparó una curva de calibración por triplicado a una longitud de onda de 360 nm, a unas concentraciones de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5%. Se calculó el coeficiente de correlación de cada curva así como el coeficiente de variación de la curva promedio.



Concentración	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia3	Absorbancia prom	Coefficiente
0.1	0.03168667	0.03196667	0.03333333	0.03232889	0.32328889
0.2	0.0671	0.0693	0.0656	0.06733333	0.33666667
0.3	0.09066667	0.09423333	0.09353333	0.09281111	0.30937037
0.4	0.11443333	0.1206	0.1206	0.11854444	0.29636111
0.5	0.14036667	0.14856667	0.14856667	0.14583333	0.29166667
				x	0.31147074
				s	0.01870439
				CV	6.0051843

Anexo 2.2 Liberación de la Cafeína a partir de las nanomicelas por el método de Diálisis

a) Solución de cafeína

Cafeína								
tiempo (min)	A1	A2	A3	A prom	g liberados	% liberado	DE	% DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0.2036	0.2036	0.2036	0.2036	0.020878632	20.8161839	0	0
120	0.3325	0.3325	0.3325	0.3325	0.034100285	33.99829	0	0
180	0.4125	0.4124	0.4123	0.4124	0.042295157	42.1686507	1E-04	0.01
240	0.4568	0.4568	0.457	0.45686667	0.046837607	46.6975143	0.00011547	0.01154701
300	0.4843	0.4842	0.4844	0.4843	0.049651282	49.5027737	1E-04	0.01
360	0.5055	0.5052	0.5054	0.50536667	0.051811966	51.6569948	0.00015275	0.01527525
420	0.5112	0.5114	0.5109	0.51116667	0.052406838	52.2500873	0.00025166	0.02516611
480	0.5214	0.5219	0.5215	0.5216	0.053476923	53.3169722	0.00026458	0.02645751
600	0.5095	0.5093	0.509	0.50926667	0.052211966	52.0557984	0.00025166	0.02516611
1320	0.485	0.485	0.4851	0.48503333	0.049726496	49.5777624	5.7735E-05	0.0057735

b) Nanomicelas al 0.5%

nanomicelas 0.5%								
tiempo(min)	A1	A2	A3	A prom	g liberados	% liberado	desv	% desv
0	0.0001	0.0001	0.0003	0.00016667	0	0	0	0
60	0.217	0.2166	0.2161	0.21656667	0.022191453	22.1250778	0.00045092	0.0450925
120	0.3531	0.353	0.3534	0.35316667	0.036201709	36.0934291	0.00020817	0.02081666
180	0.4289	0.429	0.4286	0.42883333	0.043962393	43.8309005	0.00020817	0.02081666
240	0.4852	0.4855	0.4859	0.48553333	0.049777778	49.6288911	0.00035119	0.03511885
300	0.5065	0.5064	0.5058	0.50623333	0.051900855	51.7456178	0.00037859	0.03785939
360	0.5163	0.517	0.517	0.51676667	0.052981197	52.8227284	0.00040415	0.04041452
420	0.5142	0.5144	0.5146	0.5144	0.052738462	52.5807194	0.0002	0.02
480	0.5289	0.5294	0.5298	0.52936667	0.054273504	54.1111708	0.00045092	0.0450925

c) Nanomicelas al 1%

nanomicelas 1%								
tiempo (min)	A1	A2	A3	A prom	g liberados	% liberado	DE	%DE
0	0.0001	0.0001	0.0003	0.00016667	0	0	0.00011547	0.01154701
60	0.1779	0.1781	0.1786	0.1782	0.01405087	13.9393569	0.00036056	0.03605551
120	0.3031	0.3031	0.3033	0.30316667	0.02404821	23.8573464	0.00011547	0.01154701
180	0.373	0.3734	0.3735	0.3733	0.02965887	29.4234839	0.00026458	0.02645751
240	0.4054	0.4051	0.4049	0.40513333	0.03220554	31.9499389	0.00025166	0.02516611
300	0.4805	0.4805	0.4806	0.48053333	0.03823754	37.9340659	5.7735E-05	0.0057735
360	0.5103	0.5108	0.5109	0.51066667	0.04064821	40.3256003	0.00032146	0.0321455
420	0.5279	0.5278	0.5283	0.528	0.04203487	41.7012617	0.00026458	0.02645751

d) Nanomicelas al 3%

nanomicelas 3%								
tiempo (min)	A1	A2	A3	A prom	g liberados	% liberado	DE	%DE
0	0.0001	0.0001	0.0003	0.00016667	0	0	0.00011547	0.01154701
60	0.1779	0.1781	0.1786	0.1782	0.01405087	13.9393569	0.00036056	0.03605551
120	0.3031	0.3031	0.3033	0.30316667	0.02404821	23.8573464	0.00011547	0.01154701
180	0.373	0.3734	0.3735	0.3733	0.02965887	29.4234839	0.00026458	0.02645751
240	0.4054	0.4051	0.4049	0.40513333	0.03220554	31.9499389	0.00025166	0.02516611
300	0.4805	0.4805	0.4806	0.48053333	0.03823754	37.9340659	5.7735E-05	0.0057735
360	0.5103	0.5108	0.5109	0.51066667	0.04064821	40.3256003	0.00032146	0.0321455
420	0.5279	0.5278	0.5283	0.528	0.04203487	41.7012617	0.00026458	0.02645751

e) Nanomicelas al 5%

nanomicelas 5%								
timepo (min)	A1	A2	A3	A prom	g liberados	% liberado	DE	%DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0.1702	0.16573333	0.18073333	0.17222222	0.17643305	175.905332	0.00628846	0.6288457
120	0.2901	0.28886667	0.30273333	0.2939	0.30123077	300.32978	0.00626637	0.62663712
180	0.4111	0.41173333	0.41063333	0.41115556	0.42149288	420.232181	0.00045079	0.04507881
240	0.42533333	0.44846667	0.44233333	0.43871111	0.44975499	448.409756	0.0097853	0.97853001
300	0.4637	0.46346667	0.46996667	0.46571111	0.47744729	476.019236	0.00301064	0.30106396
360	0.48383333	0.46913333	0.48736667	0.48011111	0.49221652	490.744291	0.00789535	0.78953495
420	0.48176667	0.50453333	0.50613333	0.49747778	0.51002849	508.502981	0.01112862	1.11286195
480	0.4983	0.5187	0.5034	0.5068	0.51958974	518.035637	0.00866833	0.86683332

Anexo 3.1 Contenido químico en telas

Contenido Químico en telas

	Tela1 (nylon)	Tela2 (lycra)
SIn Cáf	105.3%	79.95%
0.5%	98.76%	72.79%
1%	107.5%	79.34%
3%	94.40%	67.44%
5%	94.10%	74.56%

SIn Cafeína				
	Muestra1	Muestra2	Muestra3	A prom
A1	0.8970	0.9038	0.8915	0.89743333
A2	0.8968	0.9038	0.8911	0.89723333
A3	0.8963	0.9033	0.8909	0.89683333

Tela1 (nylon)

X= 105.3%

SIn Cafeína				
	Muestra1	Muestra2	Muestra3	A prom
A1	0.6969	0.6845	0.6471	0.67616667
A2	0.6961	0.6840	0.6476	0.6759
A3	0.6964	0.6844	0.6478	0.6762

Tela2 (lycra)

X=79.95%

F1 (0.5%)				
	A1	A2	A3	A prom
Muestra1	0.8333	0.8250	0.8494	0.8359
Muestra2	0.8336	0.8250	0.8484	0.83566667
Muestra3	0.8337	0.8245	0.8485	0.83556667

Tela1 (nylon)

X= 98.67%

F1 (0.5%)				
	A1	A2	A3	A prom
Muestra1	0.6383	0.5327	0.6710	0.614
Muestra2	0.6388	0.5329	0.6705	0.61406667
Muestra3	0.6385	0.5332	0.6701	0.61393333

Tela2 (lycra)

X= 72.79%

Anexo 4.1 Liberación de cafeína en los cosmetotextiles a partir de las nanomicelas

a) Solución de cafeína

Cafeína										
tiempo	A1	A2	A3	A prom	C	Q	Q aliq	Suma aliq	Q total	%
5	0.3744	0.3741	0.3742	0.37423333	7.19350811	359.675406	28.7740325	28.7740325	359.675406	86.2944831
10	0.3585	0.3585	0.3589	0.35863333	6.90137328	345.068664	27.6054931	56.3795256	373.842697	89.6935453
15	0.3331	0.3331	0.3324	0.33286667	6.41885144	320.942572	25.6754057	82.0549313	377.322097	90.5283343
30	0.2937	0.2938	0.2937	0.29373333	5.68601748	284.300874	22.7440699	104.799001	366.355805	87.8972661
45	0.2665	0.2665	0.2675	0.26683333	5.18227216	259.113608	20.7290886	125.52809	363.912609	87.3110867
60	0.2427	0.2431	0.2434	0.24306667	4.7372035	236.860175	18.948814	144.476904	362.388265	86.945361
90	0.238	0.2379	0.2381	0.238	4.6423221	232.116105	18.5692884	163.046192	376.593009	90.353409
120	0.1972	0.1974	0.1975	0.19736667	3.88139825	194.069913	15.525593	178.571785	357.116105	85.6804474
180	0.1901	0.1898	0.1895	0.1898	3.73970037	186.985019	14.9588015	193.530587	365.556804	87.7055672
240	0.1915	0.1917	0.1918	0.19166667	3.77465668	188.732834	15.0986267	208.629213	382.263421	91.7138725
300	0.1747	0.1742	0.174	0.1743	3.4494382	172.47191	13.7977528	222.426966	381.101124	91.4350105
360	0.1926	0.1922	0.1922	0.19233333	3.78714107	189.357054	15.1485643	237.575531	411.78402	98.7965499
420	0.1708	0.1704	0.17	0.1704	3.37640449	168.820225	13.505618	251.081149	406.395755	97.5037801
480	0.1593	0.1589	0.1583	0.15883333	3.15980025	157.990012	12.639201	263.72035	409.071161	98.145672

b) Nanomicelas al 0.5%

nanomicelas 0.5%										
tiempo	A1	A2	A3	A prom	C	Q	Q aliq	suma aliq	Q total	%
5	0.3335	0.334	0.3341	0.33386667	6.43757803	321.878901	25.7503121	25.7503121	321.878901	77.2262239
10	0.3488	0.3482	0.3474	0.34813333	6.70474407	335.237203	26.8189763	52.5692884	360.987516	86.6092888
15	0.3249	0.3243	0.3248	0.32466667	6.26529338	313.264669	25.0611735	77.6304619	365.833958	87.7720628
30	0.3008	0.2898	0.2896	0.2934	5.67977528	283.988764	22.7191011	100.349563	361.619226	86.7608508
45	0.2656	0.2651	0.2647	0.26513333	5.15043695	257.521848	20.6017478	120.951311	357.871411	85.8616628
60	0.2394	0.2391	0.2384	0.23896667	4.66042447	233.021223	18.6416979	139.593009	353.972534	84.9262318
90	0.2119	0.2115	0.2117	0.2117	4.14981273	207.490637	16.5992509	156.19226	347.083645	83.2734274
120	0.2187	0.2185	0.2176	0.21826667	4.27278402	213.639201	17.0911361	173.283396	369.831461	88.7311566
180	0.1901	0.1898	0.1895	0.1898	3.73970037	186.985019	14.9588015	188.242197	360.268414	86.4367597
240	0.173	0.1729	0.1735	0.17313333	3.42759051	171.379526	13.710362	201.952559	359.621723	86.2816034
300	0.1641	0.164	0.1637	0.16393333	3.25530587	162.765293	13.0212235	214.973783	364.717853	87.5042833
360	0.1678	0.1688	0.1684	0.16833333	3.33770287	166.885144	13.3508115	228.324594	381.858926	91.6168249
420	0.1483	0.1488	0.1482	0.14843333	2.9650437	148.252185	11.8601748	240.184769	376.576779	90.3495151
480	0.1494	0.1495	0.1498	0.14956667	2.98626717	149.313358	11.9450687	252.129838	389.498127	93.4496467

c) Nanomicelas al 5%

nanomicelas 5%										
tiempo	A1	A2	A3	A prom	C	Q	Q aliq	suma aliq	Q total	%
5	0.3626	0.3614	0.3616	0.36186667	6.9619226	348.09613	27.8476904	27.8476904	348.09613	83.5163459
10	0.3608	0.3604	0.3601	0.36043333	6.93508115	346.754057	27.7403246	55.588015	374.601748	89.8756593
15	0.3304	0.3306	0.3306	0.33053333	6.37515605	318.757803	25.5006242	81.0886392	374.345818	89.8142557
30	0.2793	0.2788	0.2786	0.2789	5.4082397	270.411985	21.6329588	102.721598	351.500624	84.3331632
45	0.2627	0.2624	0.2629	0.26266667	5.10424469	255.212235	20.4169788	123.138577	357.933833	85.8766393
60	0.2606	0.2602	0.2596	0.26013333	5.056804	252.8402	20.227216	143.365793	375.978777	90.2060404
90	0.2187	0.2185	0.2176	0.21826667	4.27278402	213.639201	17.0911361	160.456929	357.004994	85.6537893
120	0.2091	0.2088	0.2088	0.2089	4.09737828	204.868914	16.3895131	176.846442	365.325843	87.6501542
180	0.1805	0.1796	0.1797	0.17993333	3.55493134	177.746567	14.2197253	191.066167	354.593009	85.0750981
240	0.1667	0.1661	0.166	0.16626667	3.29900125	164.950062	13.196005	204.262172	356.01623	85.4165618
300	0.1747	0.1739	0.1741	0.17423333	3.44818976	172.409488	13.7927591	218.054931	376.67166	90.3722794
360	0.1787	0.1792	0.1795	0.17913333	3.53995006	176.997503	14.1598002	232.214732	395.052434	94.7822539
420	0.1591	0.1604	0.1604	0.15996667	3.18102372	159.051186	12.7240949	244.938826	391.265918	93.8737806
480	0.124	0.1241	0.1243	0.12413333	2.50998752	125.499376	10.0399501	254.978777	370.438202	88.876728

d) Dispersión de PVA al 5%

PVA 5%										
tiempo	A1	A2	A3	A prom	C	Q	Q aliq	suma aliq	Q total	%
5	0.3352	0.3347	0.3355	0.33513333	6.46129838	323.064919	25.8451935	25.8451935	323.064919	77.5107771
10	0.3209	0.3208	0.3207	0.3208	6.1928839	309.644195	24.7715356	50.6167291	335.489388	80.4916958
15	0.2931	0.2932	0.2934	0.29323333	5.67665418	283.832709	22.7066167	73.3233458	334.449438	80.2421877
30	0.2836	0.2844	0.2844	0.28413333	5.5062422	275.31211	22.0249688	95.3483146	348.635456	83.6457427
45	0.2586	0.2582	0.2582	0.25833333	5.02309613	251.154806	20.0923845	115.440699	346.503121	83.1341461
60	0.2424	0.2415	0.2419	0.24193333	4.71598002	235.799001	18.8639201	134.304619	351.2397	84.2705615
90	0.2248	0.2245	0.2248	0.2247	4.39325843	219.662921	17.5730337	151.877653	353.967541	84.9250337
120	0.195	0.1947	0.1944	0.1947	3.83146067	191.573034	15.3258427	167.203496	343.450687	82.4017962
180	0.18	0.1794	0.1793	0.17956667	3.54806492	177.403246	14.1922597	181.395755	344.606742	82.6791606
240	0.1623	0.163	0.1625	0.1626	3.23033708	161.516854	12.9213483	194.317104	342.912609	82.272699