



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

ESTUDIO COMPARATIVO DEL GRADO DE PENETRACION  
A TRAVES DE LA PIEL HUMANA DE UN FILTRO SOLAR,  
FORMULADO EN EMULSION, NANOEMULSION Y  
NANOCAPSULAS, INCLUYENDO PROMOTORES DE  
ABSORCION

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**SILVIA BERENICE CALDERILLA FAJARDO**

ASESOR: DRA. ADRIANA GANEM RONDERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2005

m. 340536



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio comparativo del grado de penetración a través  
de la piel humana de un filtro solar, formulado en emulsión,  
nanoemulsión y nanocápsulas incluyendo promotores de absorción

que presenta la pasante: Silvia Berenice Calderilla Fajardo  
con número de cuenta: 09305998-3 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de septiembre de 2004

PRESIDENTE QFB. Maricela Noe Martínez

VOCAL Dra. Adriana Ganem Rondero

SECRETARIO MC. Eva Molina Trinidad

PRIMER SUPLENTE QFB. Gabriela Escalante Reymoso

SEGUNDO SUPLENTE QFB. Ana Laura Vázquez Martínez

\*\*\* \*\*

**\*\* DEDICATORIAS \*\***

\*\*\* \*\*

\*\* DEDICATORIAS \*\*

*Creemos que estas verdades son evidentes...*

*Aunque muchas veces no lo son.*

*Somos, ante todo, criaturas del universo:  
completas, bellas y perfectas en cada detalle,  
siguiendo los deseos del infinito.  
Así pues, nos merecemos por derecho natural  
ser amados y respetados, y es nuestro deber  
No aceptar nada más.*

*Así como todo el océano puede verse en una  
gota de agua, también nosotros somos  
la esencia de la vida. Al igual que la marea  
sube y baja, también nosotros nos movemos  
con el flujo de la vida, aceptando que la  
única constante es el cambio y que todo es  
como tiene que ser, aunque muchas veces  
No sabemos por qué.*

*En los brazos de la debilidad esta la fuerza,  
ansiosa de poder salir. En las garras del  
dolor, el placer que espera su momento. Y  
en un camino lleno de obstáculos, la oportunidad  
que se presenta con ellos. Esto es lo que nos  
brindan estos maestros en nuestras vidas y  
debemos de estarles eternamente agradecidos.*

*Formamos parte de un gran plan  
que no depende de nosotros.  
Todos tenemos un lugar reservado  
en este gran proyecto  
y una razón para existir.*

*La experiencia no es siempre la verdad, pues  
aparece coloreada por los ojos de quien la ve.  
Sólo en el silencio de nuestra mente podremos  
oir la verdad. La dulce voz que le habla a  
nuestro corazón igual que un susurro, es la  
voz del Creador que despierta dentro de  
nosotros para que seamos conscientes de lo  
que somos en realidad, de lo que se espera  
que hagamos y de todo lo que ya sabemos.*

*Cada momento en un banquete de  
posibilidades. Cada día es una  
exquisita fruta que espera ser escogida.  
Una y otra vez, debemos de recoger la cosecha,  
comer hasta saciarnos sin derrochar, pues  
muy preciado es lo que tenemos ante nosotros.  
Y todo lo que es muy pronto será pasado.*

*Cuando caminamos por el camino  
de la Verdad, sentimos como fluye dentro  
de nosotros la belleza y la perfección de todo  
lo que somos, de lo que son los demás y  
del universo. Hemos elegido el camino de  
la ternura la amabilidad, de la compasión,  
de la aceptación y del aprecio. Nuestra  
mente se llena de todas estas cosas y tal  
plenitud crea amor en nuestro corazón que,  
a su vez, trae el amor a nuestra vida.*

*Cuando seguimos por el camino de la  
Verdad somos conscientes también de que  
lo que ocurre en nuestro interior es mucho  
más importante que lo que hemos dejado  
atrás o lo que ven nuestros ojos. Pues lo  
que sentimos en nuestro interior es nuestro  
mayor tesoro, la grandeza del universo  
en sí mismo.*

\*\*\* \*\*

### **A DIOS**

*Porque ahora he comprendido que, es necesario cuidar de mi vida, hacer buen uso de ella y saber darle el valor que me has dado para ser feliz.*

*Si se aprovecharla me dará muchas satisfacciones, como felicidad, amor y buenos amigos.*

*También debo tener presente que si algo me entristece, que si el golpe del dolor me hiere, mi pena será la tuya y así, con todo esto mi luto será más llevadero y habré de decir con agradecida humildad... Gracias por prestarme una vida!!!*

### **A MIS PADRES**

*Bertha y Jesús:*

*Por su amor, apoyo y sacrificios para ayudarme a vivir y terminar el presente trabajo.*

### **A MISOBRINA**

*Danae:*

*"amora" : Por ser uno de mis sueños ... hecho realidad!!!*

### **A MIS HERMANOS**

*Israel y Paola:*

*Por todos los momentos felices, las peleas que compartimos juntos y todo lo que seguiremos compartiendo... seguramente!!! Los quiero mucho!!!*

### **A MIS ABUELOS Y TIOS**

*Josefina y Trinidad; Amalia, Alicia, Ernesto, Trinidad y Lupita:*

*Por su cariño, su apoyo, confianza y por escuchar mis aventuras.*

*Hermana gracias por estar conmigo en cada momento e invitarme de vacaciones!!*

\*\*\* \*\*

### **A MIS VOLUNTARIOS**

*Lupita y Martín:  
Por su disposición en ayudarme a realizar el presente trabajo.*

### **A MIS ASESORES**

*┌ Dra. Adriana Ganem y Dr. David Quintanar:  
Por su paciencia, atención, confianza, por haberme brindado su amistad y parte de sus enseñanzas.*

### **A LA UNIVERSIDAD**

*Por haberme albergado durante todo este tiempo y por descubrir la profesión que satisface mi vida.*

### **A MIS COMPAÑEROS DE LABORATORIO**

*José Juan, Zazita, Chely, Beto, Alex y Luisito por compartir sus conocimientos, su ayuda, su amistad y sus comentarios.*

### **A MIS AMIGOS**

*San, Elias y Ricardo:  
Gracias por su amistad y nuestras aventuras.*

*Elvis, Miry Nurimer y Pily:  
Gracias por su amistad, aunque nuestras reuniones sean esporádicas, pero sinceras y muy divertidas.*

*También por todos mis amigos que se han preocupado por mi y por apoyarme para terminar el presente.*

### **A GUS**

*Por su apoyo y ayuda para terminar la tesis. Pero en especial por haber escogido el regalo de cumpleaños; para el cual he trabajado durante mucho, mucho tiempo y ser el más significativo hasta este momento en mi vida!!!... te quiero!!!*

\*\*\* \*\*

## *AGRADECIMIENTOS*

*Se agradece el apoyo brindado por CONACYT (J 32593-M) y PAPIIT (IN214000) para la realización de este trabajo. Así mismo hacemos extensivo nuestro agradecimiento al Ing. Draucin Jiménez del Taller de Vidrio de la FES- Cuautitlan por la elaboración de las celdas de perfusión.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

**APL:** Ácido poliláctico

**APLG:** Ácido poliláctico-co-glicólico

**CAP:** Acetato ftalato de celulosa

**CMC:** Concentración crítica micelar

**DMSO:** Dimetil sulfoxido

**DP:** Distancia de penetración

**DPA:** Distancia de penetración acumulada

**DPM:** Distancia de penetración promedio

**EM:** Emulsión

**EM CONT:** Emulsión de OMC sin promotor

**EM OL 1%:** Emulsión de OMC con oleato de sacarosa 1%

**EM LA 1%:** Emulsión de OMC con laurato de sacarosa 1%

**FPS:** Factor de protección solar

**HLB:** Balance lipofílico-hidrofílico

**LA 1%:** Laurato de sacarosa 1%

**NE:** Nanoemulsión

**NE CONT:** Nanoemulsión de OMC sin promotor

**NE OL1% :** Nanoemulsión de OMC con oleato de sacarosa 1%

**NE LA 1% :** Nanoemulsión de OMC con laurato de sacarosa 1%

**NC:** Nanocápsulas

**NC CONT :** Nanocápsulas de OMC sin promotor

**NC OL 1%:** Nanocápsulas de OMC con oleato de sacarosa 1%

**NC LA 1% :** Nanocápsulas de OMC con laurato de sacarosa 1%

**NMF:** Factor de humectación natural

**OL 1%:** Oleato de sacarosa 1%

**OMC:** Octil metoxi cinnamato

**PCL:** Poli- E- caprolactona

**PHB:** Ácido poli-β-hidroxibutarato

**PVA:** Alcohol polivinílico

**SC:** Estrato córneo

## INDICE DE FIGURAS

1	Esquema de la piel humana	Pág. 18
2	Rutas de penetración en el estrato córneo	Pág. 21
3	Estructura de los lípidos del estrato córneo	Pág. 34
4	Efecto de los promotores ac. oleico y DMSO sobre los lípidos del estrato córneo	Pág. 35
5	Representación esquemática de las nanoparticulas	Pág. 40
6	Estructura química de monoestearato de sacarosa	Pág. 46
7	Propiedades fisicoquímicas del oleato y laurato de sacarosa	Pág. 47
8	Estructura química de OMC	Pág. 48
9	Esquema preparación de emulsión control	Pág. 51
10	Esquema preparación de nanoemulsión con promotor	Pág. 53
11	Esquema preparación de nanocapsulas control	Pág. 55
12	Esquema preparación de emulsión con promotor	Pág. 57
13	Esquema preparación de nanoemulsión control.	Pág. 59
14	Esquema preparación de nanocápsulas con promotor.	Pág. 61
15	Demostración del tape stripping.	Pág. 84
16	Celda de perfusión	Pág. 84

## INDICE DE TABLAS

1	Tamaño de partícula de cada formulación	Pág. 66
2	Curva de Calibración de OMC	Pág. 67
3	Resultados de Grosor de SC para cada voluntario	Pág. 69
4	Resultados de DPA y cantidad de OMC en emulsión utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción	Pág. 70
5	Resultados de DPA y cantidad de OMC en nanoemulsión utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción	Pág. 74
6	Resultados de DPA y cantidad de OMC en nanocápsulas utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción	Pág. 78
7	Cantidad total de OMC en cada formulación	Pág. 82
8	Distancia de penetración relativa en cada formulación	Pág. 83
9	Lectura de TEWL (g/hcm <sup>2</sup> ) en tewameter TM 210 voluntario 1	Pág. 91
10	Lectura de TEWL (g/hcm <sup>2</sup> ) en tewameter TM 210 voluntario 2	Pág. 92
11	Lectura de TEWL (g/hcm <sup>2</sup> ) en tewameter TM 210 voluntario 3	Pág. 93
12	Determinación del grosor de SC en el voluntario 1 mediante la técnica del tape stripping	Pág. 94
13	Determinación del grosor de SC en el voluntario 2 mediante la técnica del tape stripping	Pág. 94
14	Determinación del grosor de SC en el voluntario 3 mediante la técnica del tape stripping	Pág. 94
15	Valores de 1/TEWL y grosor de SC	Pág. 95
16	DP de OMC en EM CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 96

<b>17</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 97
<b>18</b>	DP de OMC en EM OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 97
<b>19</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 98
<b>20</b>	DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 98
<b>21</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 99
<b>22</b>	DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 99
<b>23</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 2	Pág. 100
<b>24</b>	DP de OMC en EM OL 1% aplicada al voluntario 2	Pág. 100
<b>25</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 101
<b>26</b>	DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 101
<b>27</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 102
<b>28</b>	DP de OMC en EM CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 102
<b>29</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 103
<b>30</b>	DP de OMC en EM OL 1% aplicada al voluntario 3	Pág. 103
<b>31</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 104
<b>32</b>	DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 104
<b>33</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 105
<b>34</b>	DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 105
<b>35</b>	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 106

36	DP de OMC en NE OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 106
37	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 107
38	DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 107
39	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 108
40	DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 2	Pág. 108
41	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 2	Pág. 109
42	DP de OMC en NE OL 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 109
43	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 110
44	DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 110
45	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 111
46	DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 111
47	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 112
48	DP de OMC en NE OL 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 112
49	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 113
50	DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 113
51	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 114
52	DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 114

53	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 1	Pág. 115
54	DP de OMC en NC OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 115
55	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC OL 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 116
56	DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 116
57	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 1	Pág. 117
58	DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 2	Pág. 117
59	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 2	Pág. 118
60	DP de OMC en NC OL 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 118
61	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 119
62	DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 119
63	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 2	Pág. 120
64	DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 120
65	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 3	Pág. 121
66	DP de OMC en NC OL 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 121
67	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 122
68	DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 122
69	Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 3	Pág. 123
70	Valores DPA y cantidad de OMC promedio para cada formulación	Pág. 124

71	Valores para realizar el análisis de dos factores en cuanto a la cantidad de OMC	Pág. 124
72	Resultados del análisis de dos factores, para la cantidad de OMC	Pág. 125
73	Valores para obtener el análisis de dos factores en cuanto a la DPA	Pág. 126
74	Resultados del análisis de dos factores, para la DP	Pág. 127
75	Valores de cantidad de OMC, obtenidos en cada formulación para la Prueba de Duncan	Pág. 128
76	Valores de la Prueba de Duncan para cantidad de OMC	Pág. 129
77	Resultados de la Prueba de Duncan para cantidad de OMC	Pág. 129
78	Combinación de resultados de la Prueba de Duncan para cantidad de OMC	Pág. 130

## LISTA DE GRAFICOS

1	Espectro de absorción de OMC	Pág.68
2	Curva de calibración de OMC	Pág.68
3	Grosor de SC por voluntario, en nm	Pág.69
4	DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 1	Pág. 71
5	DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 2	Pág. 72
6	DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 3	Pág. 73
7	DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 1	Pág. 75
8	DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 2	Pág. 76
9	DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 3	Pág. 77
10	DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 1	Pág. 79
11	DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 2	Pág. 80
12	DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 3	Pág. 81
13	Cantidad total de OMC, acumulada en SC para cada una de las formulaciones	Pág.82
14	DP relativa de OMC, para cada formulación	Pág.83

## INDICE

I. Introducción.....	10
II. Objetivo General.....	12
II. I Objetivos Particulares.....	12
<b>III. Marco teórico</b>	
1. La Piel Humana.....	13
2. Los Filtros solares.....	21
3. Promotores de absorción percutánea.....	25
4. Emulsiones.....	36
5. Nanoemulsiones.....	38
6. Nanopartículas.....	39
7. Técnica del "tape stripping".....	43
8. Esteres de sacarosa.....	44
9. Propiedades de OMC.....	48
<b>IV. Parte Experimental</b>	
Materiales.....	49
Metodología.....	50
<b>V. Resultados.....</b>	<b>66</b>
<b>VI. Discusión.....</b>	<b>85</b>
<b>VII. Conclusiones.....</b>	<b>89</b>
<b>VIII. Perspectivas.....</b>	<b>90</b>
<b>IX. Anexo 1</b>	
Determinación del grosor de SC.....	91
<b>X. Anexo 2</b>	
Determinación del grado de penetración de OMC en cada formulación.....	96

**XI. Anexo 3**

Análisis Estadístico..... 124

**XII. Bibliografía..... 132**

## I. INTRODUCCIÓN

La piel como frontera activa se interpone entre el organismo y el medio ambiente. Es el órgano más grande del cuerpo, y al ser la interfase con el medio ambiente, sufre una gran variedad de cambios y daños, entre los cuales cabe destacar los producidos por la exposición a la radiación solar. La exposición solar puede tener efectos benéficos o perjudiciales sobre el cuerpo humano, dependiendo de la duración y frecuencia de la exposición, la intensidad de la luz solar y la sensibilidad del individuo considerado, en algunos casos una exposición prolongada puede ocasionar efectos crónicos como la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento de la piel.

En la actualidad ya existen suficientes reportes sobre los efectos de las radiaciones visible e infrarrojo sobre nuestra piel, lo cierto es que por el momento la preocupación máxima en este terreno se centra en los efectos biológicos producidos por las radiaciones UV. Dentro de estos efectos podemos encontrar cambios visibles, físicos, químicos e histológicos sobre nuestra piel.

Por lo anterior es necesario emplear una protección adecuada contra las radiaciones UV, que permita disminuir los daños ocasionados a la piel. Para lograr dicha protección se han empleado los filtros solares, que por definición son sustancias tóxicas que contienen compuestos químicos que absorben la luz UV evitando la penetración de ésta a la piel. Idealmente un filtro solar deberá ser efectivo, manteniendo elevada su capacidad protectora por varias horas después de su aplicación a la piel. Sin embargo se ha encontrado que el efecto protector de los filtros solares a menudo no se presenta con la eficiencia esperada. Esta deficiencia es probablemente resultado de varios factores, que llevan a eliminar el filtro solar de la superficie de la piel: abrasión, penetración de los ingredientes activos en la piel, pérdida de la uniformidad de la película aplicada del filtro solar, sudoración, etc.

El desarrollo de productos cosméticos con filtros solares exige el uso de formulaciones que cumplan con ciertos requisitos mínimos: acción rápida y durable, penetración uniforme y ausencia de irritación. Con el objetivo de cumplir con estos requerimientos y el nivel de sofisticación competitivos para estos productos cosméticos, se ha comenzado a trabajar con la ciencia de la liberación controlada dirigida a ingredientes activos a partir de formulaciones tópicas y a la selección judiciosa de los ingredientes para la formulación; lo que ha llevado a la creación de nuevos y mejores productos.

Por ello, en el presente trabajo se formuló un filtro solar utilizando la tecnología de liberación controlada, así como promotores de absorción, con los que se pretende mejorar la penetración del filtro solar al estrato córneo, asegurando un mayor tiempo de estancia y protección a la piel.

## II. OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar y comparar el grado de penetración a través de piel humana in vivo, de un filtro solar formulado en una emulsión, nanoemulsión y nanocápsulas, mediante la técnica de tape stripping, con el fin de proponer la mejor formulación.

### II. I. OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Formular un filtro solar en una emulsión, nanoemulsión y nanocápsulas, incluyendo promotores de absorción (oleato y laurato de sacarosa).
- ✓ Estudiar el grado de penetración a través de piel humana in vivo de un filtro solar a partir de cada una de las formulaciones, mediante la técnica de "tape stripping".
- ✓ Comparar el efecto de las formulaciones y de los promotores de absorción sobre la penetración del filtro solar.

### III. MARCO TEORICO

#### 1. LA PIEL HUMANA

La piel que cubre el cuerpo es el órgano más grande, constituyendo un 16 % del peso corporal, se une con la mucosa del tracto respiratorio, digestivo y urogenital formando canales internos, y es el contacto principal del cuerpo con el medio ambiente. La piel forma una barrera protectora contra la acción de agentes físicos, químicos o bacterianos sobre tejidos más profundos y contiene órganos especiales que suelen agruparse para detectar las distintas sensaciones, como sentido del tacto, temperatura y dolor. Cumple un papel importante en el mantenimiento de la temperatura corporal gracias a la acción de las glándulas sudoríparas y de los capilares sanguíneos.

Consta de dos capas principales, el epitelio superficial llamado *epidermis* y una capa de tejido conectivo, la *dermis o corion*. Por debajo de la dermis hay una capa de tejido conectivo laxo, la *hipodermis*, la cual en algunas regiones está formada principalmente por tejido adiposo. En la FIG. 1 ( a ) se muestra un esquema con las capas principales de la piel humana. (1,2)

##### 1.1 Epidermis

El espesor de esta región varía según el sitio estudiado, siendo más compleja y más gruesa en la planta del pie y en la palma de las manos, donde alcanza un espesor de 0.06 mm a 1.5 mm. Es un epitelio escamoso estratificado compuesto principalmente por *queratinocitos*. Los queratinocitos son células que proporcionan el tejido epitelial y se diferencian de las del resto de los órganos, pues a medida que se forman células nuevas, éstas se desplazan lentamente hasta la superficie del epitelio. Por la proliferación de las células de la capa basal durante este proceso las células se diferencian, agrandan, acumulan cantidades de queratina y conforme se van aproximando a la superficie mueren y sus cuerpos celulares sin vida se desprenden de forma continua. (3)

Podemos rastrear este proceso crucial si consideramos las capas individuales en el orden en que se forman, en la FIG. 1 ( b ) se muestra con detalle cada una de las capas de la piel humana (1):

1. 1 Estrato basal o *stratum germinativum*

Las células del estrato basal son nucleadas, columnares, al microscopio electrónico su citoplasma revela muchos ribosomas, mitocondrias y membranas lisas, tienen un diámetro aproximado de 6 micras y por último reposan sobre una lámina basal que limita la dermis con la epidermis. Esta unión con la dermis tiene como función dar el soporte a la epidermis y evita el paso de moléculas grandes a través de las células.

1. 2 Estrato granuloso o *stratum granulosum*

Está formado por tres o cinco capas de células bien delimitadas y algo aplanadas. Su principal rasgo distintivo es la presencia de cuerpos de gran tamaño y forma muy irregular que se tiñen intensamente con colorantes básicos llamados gránulos de queratohialina, de ahí la denominación de estrato granuloso. Se considera que es un estrato activo pues en este proceso las células pierden su núcleo, se hacen más compactas y frágiles.

1. 3 Estrato Espinoso o *stratum spinosum*

Capa de células con apariencia espinosa, por las placas de unión de sus superficies, son estructuras laminadas. Suelen aparecer gránulos recubridores de membrana o cuerpos de Odland. Contienen mucopolisacáridos y pueden constituir el fluido intercelular.

1. 4 Estrato lúcido

Es una capa de aproximadamente seis filas de células delgadas y aplanadas. Está formado por una delgada capa de células aplanadas, eosinófilas e hialinas que se ubican por debajo de la capa córnea, aporta elasticidad en los puntos de

estrés mecánico particularmente intensos, como son la palma de las manos o la planta de los pies, donde se encuentra engrosada.

#### 1. 5 Estrato Córneo o *stratum corneum*

Su espesor es muy variable. La capa superior de la piel es un epitelio estratificado (estrato no celular de láminas planas) formadas por queratina. En las capas más externas estas células totalmente queratinizadas, se desprenden y finalmente se descaman. (4)

Dentro de la epidermis también podemos encontrar varios tipos de células por lo cual empezaremos por nombrar a:

##### 1.5.1 Células de Langerhans

Estas fueron descritas por primera vez por Langerhans en 1868, por ello se han llamado *células de Langerhans*. Suelen localizarse en las capas superiores del estrato espinoso aunque también pueden encontrarse en la dermis. Tienen una forma tridimensional discoide pero al corte parecen de tipo bacilar, y son de 15 – 50 nm de largo y cerca de 4 nm de grosor. Participan en la respuesta inmunitaria del organismo ya que poseen receptores de superficie y marcadores inmunológicos similares a los de los macrófagos. (2,4)

##### 1.5.2 Células de Merkel

Aparecen en pequeño número en las capas basales de la epidermis de todo el cuerpo, pero son más abundantes en áreas como el pulpejo de los dedos, tienen un papel esencial en la percepción sensorial. Tienen una estructura superficial parecida a los queratinocitos, a los cuales se mantiene unidos.

##### 1.5.3 Melanocitos

El color de la piel depende de tres componentes. El color amarillento es atribuible en parte a su contenido en caroteno. La presencia de hemoglobina oxigenada en el lecho capilar de la dermis imparte un tinte rojizo, y las sombras pardas o negras

son debidas a cantidades variables del pigmento melanina. De estos tres componentes solo la melanina es producida por los melanocitos los cuales son células especializadas que se localizan en la capa basal de la epidermis o en la dermis subyacente, y que emiten numerosas prolongaciones celulares arborescentes entre los queratinocitos circundantes. (2)

## **1.2 Dermis**

La dermis o *corión*, es una capa resistente de tejido conectivo que constituye la mayor parte del grosor de la piel. Tiene un espesor variable, que alcanza los 3 mm en la planta de los pies. Es tejido conectivo sobre el que descansa la epidermis y que consiste principalmente en fibras (colágenas), células de tejido conectivo (fibroblastos), fagocitos inmunológicamente activos (macrófagos) y mastocitos que median reacciones alérgicas e inflamatorias. Esta capa dérmica contiene vasos sanguíneos y linfáticos, al igual que receptores sensitivos, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas.

En la dermis se identifican dos capas. Una capa capilar superficial formada por fibroblastos y otras células del tejido conectivo. La capa reticular, más profunda, está constituida por fibras de colágeno más gruesas.

En las partes profundas de la dermis están situados los ovillos de numerosas glándulas sudoríparas, y los conductos de estas pasan a través de la dermis y epidermis en forma de canales espirales que se abren en la superficie de la piel en forma de minúsculas depresiones denominadas poros. Las células que aquí se encuentran están aplanadas y completamente llenas de queratina, en forma de haces de filamentos fijados en una superficie opaca inter-filamentosa que al parecer se transforma en el estrato intermedio en una matriz rica en azufre. (5)

### **1.2.1 Glándulas Sebáceas**

Se trata de pequeñas glándulas saculares situadas en la piel; presentan una forma de botella y se abren en folículos pilosos. Estas glándulas son más abundantes en el cuero cabelludo y en la cara, alrededor de la nariz, boca y oreja, pero no se

presentan en la piel de la palma de las manos ni en la planta de los pies. Tanto las glándulas como sus conductos están recubiertas por células epiteliales.

#### 1.2.2 Mastocitos

Proceden de las células de migración del mesénquima. Se caracterizan por un citoplasma lleno de gránulos que se tiñen con tintes básicos; contienen heparina e histamina y pueden liberarlas. La ruptura de las células, con liberación de los gránulos, se observa en muchos tipos de lesiones cutáneas, la histamina es la responsable de muchos de los incidentes asociados con inflamación, irritación y otras anomalías de la piel.

#### 1.2.3 Glándulas Sudoríparas

Las glándulas sudoríparas producen una secreción ácida que actúa como una capa protectora que no permite el crecimiento bacteriano sobre la piel. (1,5,6)

### **1.3 Hipodermis**

Está compuesta por tejido conjuntivo laxo, uniendo de manera poco firme la dermis con los órganos subyacentes y está formada por una capa variable de tejido adiposo con una función de aislamiento, que permite que la piel se modifique y proteja contra la pérdida de calor y traumatismos superficiales. (2)

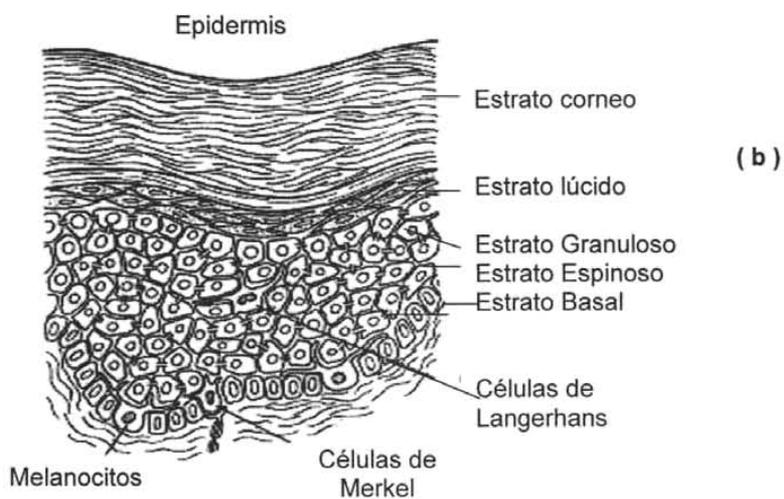
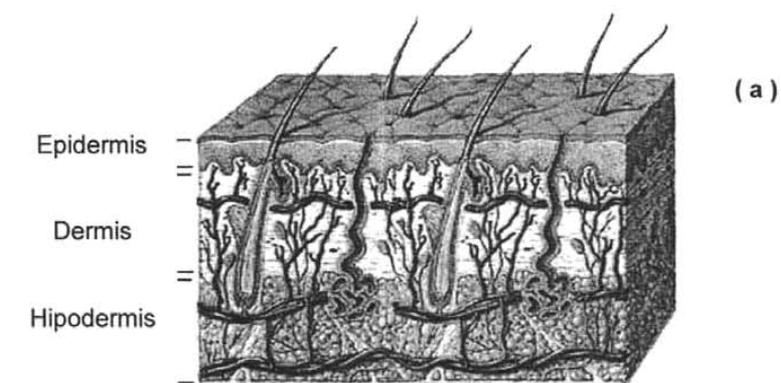


FIG. I. Esquema de la piel humana. (6)

#### **1.4 TIPOS DE PIEL**

Desde que nacemos, todos tenemos una capacidad de adaptación al sol. Este es nuestro fototipo. Cuanto más pequeña sea esa capacidad más reducida será la capacidad de resistir el sol. Por tanto la respuesta a una misma radiación será diferente según el individuo que la reciba. Los fenotipos de piel se clasifican de la siguiente manera:

- Fenotipo 1

Este tipo de piel es muy claro, con ojos azules y pecas; se consideran casi albinos. Al contacto con el sol presentan un eritema intenso, con gran descamación y no se pigmentan.

- Fenotipo 2

Tipo de piel clara, con ojos azules o claros, cabello rubio o pelirrojo. Presentan una reacción eritomatosa, descamación ligera y pigmentación al contacto con la radiación solar.

- Fenotipo 3

Tipo de piel blanca (caucasiana), con ojos y pelo castaño. Presenta un eritema moderado y pigmentación suave al contacto con el sol.

- Fenotipo 4

Este tipo de piel se le conoce como mediterránea, cabello y ojos oscuros. Presentan un ligero eritema y una pigmentación fácil al contacto con el sol.

- Fenotipo 5

Tipo de piel morena, Sudamérica indostánicos, gitanos. Al contacto con el sol el eritema es imperceptible y la pigmentación es fácil e intensa.

- Fenotipo 6

Tipo de piel negra. Al contacto con el sol no hay eritema pero si bronceado. (7)

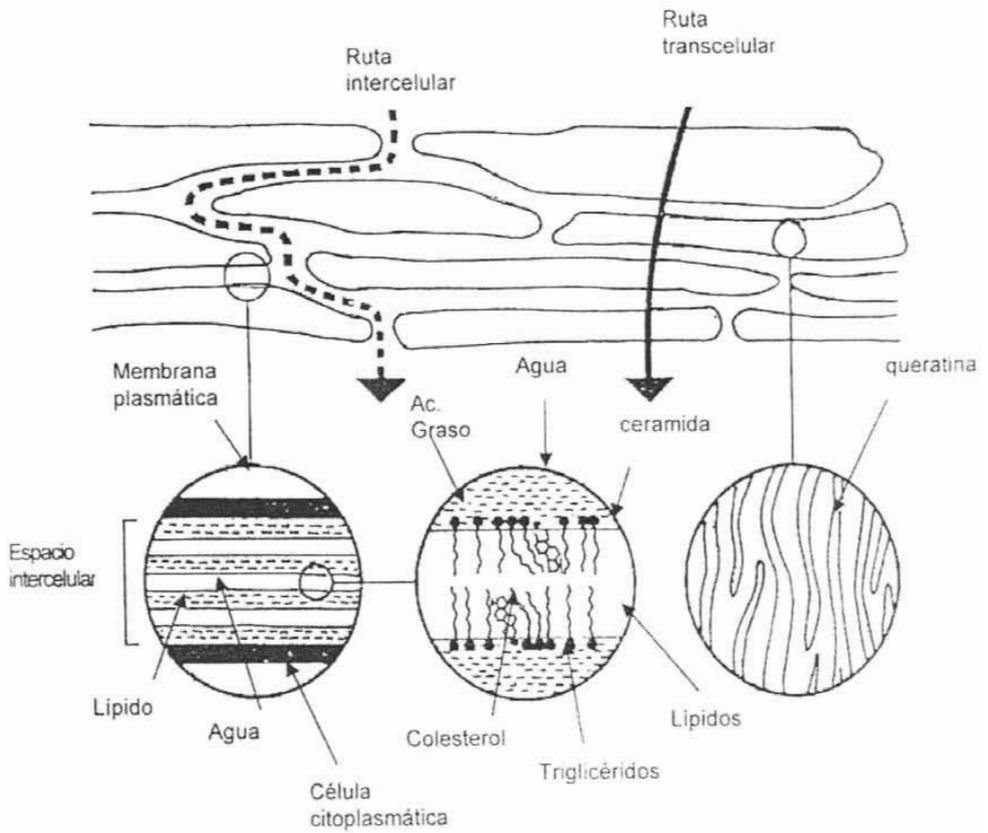


FIG. 2. Rutas de penetración en el estrato córneo. (8)

## **2. LOS FILTROS SOLARES**

El primer reporte del uso de filtros solares en el mundo fue en 1928, en los Estados Unidos con la introducción comercial de una emulsión conteniendo dos filtros solares químicos, bencil salicilato y bencil cinnamato. Alrededor de 1930, un producto que contenía 10% de salol (fenil salicilato) apareció en el mercado australiano. En Francia en 1936, fue introducido el primer filtro solar comercial fabricado por E. Schueller. El ácido para-amino benzoico fue el primer filtro solar patentado en 1943, abriendo el camino para la incorporación de varios derivados de para-amino benzoatos en las formulaciones de filtros solares. Durante la segunda guerra mundial el petrolato rojo fue usado por el ejército de Estados Unidos, lo que propició el uso extensivo de filtros solares después de la guerra. (9)

Los filtros solares son preparaciones tópicas que previenen o reducen el efecto de las radiaciones solares por absorción, reflexión o dispersión de las mismas; en algunos casos colaboran en el bronceamiento de la piel sin ningún efecto doloroso.

### **2.1 Clasificación de los filtros solares.**

Existen actualmente varias clasificaciones de filtros solares, pero en esta ocasión solo mencionaremos dos; por su modo de acción y por su estructura química.

De acuerdo a su modo de acción se dividen en:

#### **A. Bloqueadores físicos**

Son formulaciones opacas, con ingredientes que no absorben selectivamente las radiaciones ultravioleta, pero reflejan y dispersan toda la radiación ultravioleta y visible.

- No son fotosensibles.
- Evitan el eritema y la melanogénesis inducida.
- Son usados por pacientes que requieren protección solar contra todo el espectro ultravioleta y visible.
- Son usados en una diversidad de formulaciones cosméticas.

Dentro de este grupo podemos encontrar: dióxido de titanio, talco, óxido de zinc, cloruro férrico, petrolato rojo.

#### B. Absorbentes químicos

Son filtros solares que absorben la radiación ultravioleta dañina y que tienen un elevado índice de protección.

Los absorbentes químicos son clasificados como: bloqueadores UVA o UVB dependiendo de la longitud de onda donde ellos protegen:

- Absorbentes ultravioleta A

Son compuestos químicos con tendencia a absorber la radiación en la región de 320 a 360 nm del espectro UV: derivados de la benzofenona, del dibenzoilmetano y del antranilato.

- Absorbentes ultravioleta B

Son compuestos que absorben las radiaciones en la región de 290 a 320 nm del espectro de UV: derivados del cinnamato, ácido para amino benzoico, salicilatos, y del alcanfor. (10)

De acuerdo a su estructura química se clasifican en:

1. Ácido *p*-aminobenzóico y sus derivados

El (PABA) o ácido *p*-aminobenzóico fue el primer filtro solar patentado de esta familia y muy popular durante los años 1950-1960. Su absorbancia máxima puede detectarse a 296 nm. Su estructura química presenta dos grupos funcionales: amino y ácido carboxílico, sustituido en la posición *para* del anillo de benceno.

2. Salicilatos

Son usados como filtros solares y en preparaciones cosméticas. Dentro de este grupo podemos encontrar bencil salicilato, octil salicilato, trietilamino salicilato, salicilato de potasio, *p*-isopropilfenil salicilato, entre otros.

Los salicilatos se encuentran sustituidos en la posición *orto* del anillo de benceno y pueden detectarse entre 270-300nm. Algunos de ellos son solubles en agua como el trietilamino salicilato y otros salicilatos insolubles.

### 3. Cinamatos

El bencilcinnamato, es uno de los filtros solares que se siguen usando hoy en día. Existen reportes en donde se ha utilizado en combinación con el bencil salicilato. Uno de los cinnamatos más conocidos es el 2-etilhexil *p*-metoxicinnamato por su protección ante los rayos UV. Se conocen 17 compuestos dentro de este grupo de los cuales 4 se encuentran aprobados en los Estados Unidos. Presentan un grupo carbonilo y un anillo aromático; pueden detectarse a 306 nm aproximadamente. (9)

### 4. Benzofenonas

Son los únicos de su clase que pertenecen a los filtros solares gracias a una cetona aromática. Son derivados de dibencilmetano. En muchos casos las benzofenonas no se utilizan como filtros solares por diversos factores. (i) Las cetonas aromáticas son diferentes químicamente en comparación con los ésteres; metabólicamente los ésteres pueden ser hidrolizados in vivo, dando lugar a metabolitos (es decir, cuentan con un mecanismo de detoxificación). (ii) Estos productos con algunas excepciones, son sólidos generalmente con dificultades en la solubilidad. (iii) Su absorción máxima se encuentra a 330 nm.

## 2.2 Propiedades de los filtros solares

Idealmente un filtro solar debe contar con las siguientes características:

1. Absorber la luz UV en el área de 290 a 320 nm
2. Debe ser químicamente estable, no debe descomponerse en la piel para evitar la formación de metabolitos tóxicos e irritantes para la piel
3. No debe ser volátil
4. Deberá tener características físico-químicas apropiadas para su procesamiento tecnológico
5. Debe ser insípido e inodoro
6. Debe ser atóxico, no irritante, no sensibilizante y no mutagénico
7. Debe ser resistente a la transpiración y a los procesos natatorios
8. No manchar la ropa (9,10)

### **2.3 El factor de protección solar**

La determinación del Factor de Protección Solar (FPS) es la técnica preferida para estimar la eficacia de un filtro solar, ya sea en áreas con luz solar natural o en el interior de un laboratorio empleando simuladores solares.

El FPS es el índice de la capacidad protectora de un filtro solar frente a los efectos nocivos de la radiación solar sobre la piel. El FPS se obtiene de la siguiente manera:

$$\text{FPS} = \text{DEM (PP)} / \text{DEM (PNP)}$$

Donde DEM (PP) es la dosis mínima de radiación UV requerida para producir un eritema bien definido en una piel protegida por un filtro solar; DEM (PNP) es la dosis mínima de radiación UV necesaria para producir el mismo grado de eritema, en un área de piel sin aplicación de filtro solar.

El FPS indica el múltiplo de tiempo que se puede exponer una piel al sol sin experimentar un eritema, previa aplicación de un filtro solar, en relación al tiempo que se podría exponer sin necesidad de un filtro solar. Por lo tanto, si una persona puede permanecer al sol por espacio de 10 minutos sin experimentar quemadura, al aplicarse un filtro solar que tuviera un FPS de 3 podría resistir una exposición solar de 30 minutos, sin que ocurriera la aparición de eritema. (10)

### **3. PROMOTORES DE ABSORCIÓN PERCUTANEA**

En los últimos años, se ha reportado que los sistemas transdérmicos dependen de algunas habilidades del fármaco para poder penetrar al tejido en suficientes cantidades para desencadenar el efecto terapéutico. Muchos de los fármacos en investigación no poseen acción intrínseca ni una propiedad capaz de atravesar el tejido o modificar la membrana del tejido.

Debido a la falta de estas propiedades o habilidades de los fármacos se han buscado compuestos que ayuden a la absorción de dichos activos en el tejido para poder desencadenar el efecto deseado. El término de promotores de absorción se ha usado para describir la acción de aquellas sustancias químicas que incrementan la partición y difusión de agentes activos hacia y a través de la barrera de permeabilidad. (11)

Los promotores de absorción deben idealmente cumplir con las siguientes características:

1. Ser farmacológicamente y químicamente inertes
2. Químicamente estables
3. No tóxicos
4. No irritantes
5. No alergénicos
6. Iniciar su acción de manera rápida y reversible
7. Ser compatibles con los componentes de la formulación
8. Tener una absorción sistémica mínima
9. Ser inoloros, incoloros y cosméticamente aceptables

### **3.1 Clasificación de los promotores de absorción**

#### **A. 3.1.1 Solventes**

##### **1) Agua**

Aunque muchas formulaciones en parches transdérmicos contienen pequeñas cantidades de agua, no quiere decir que estos sistemas hidraten al tejido. Puede haber consecuencias no solo en el coeficiente de penetración del agente terapéutico, también puede ocurrir una irritación y la posibilidad de una infección microbiana en el parche.

En la mayoría de los casos, la hidratación del estrato corneo disminuye su función como barrera de protección, lo cual se ha demostrado con muchos promotores incluyendo los ésteres del ácido salicílico, cafeína, ibuprofeno, entre otros. La hidratación sobre el estrato corneo provoca una solvatación acuosa entre la región polar de los lípidos de la membrana y las ceramidas. (11)

##### **2) Alcoholes**

Algunos alcoholes de bajo peso molecular son considerados promotores de absorción al tener la capacidad de atravesar la piel; como el caso del metanol y etanol. Su capacidad de promover la absorción consiste en extraer los lípidos del estrato corneo y en muchos casos incrementar el coeficiente de permeación al afectar solamente a la parte polar y no polar de los lípidos. Esta actividad puede incrementarse al utilizar un cosolvente hidrofóbico como el n-hexano, n-dodecano o n-hexadecano. La remoción de lípidos del estrato corneo da como resultado incremento en el coeficiente de penetración.

Es posible que puedan ocurrir irritaciones en el tejido al utilizarse en exceso estos promotores de absorción. (12)

##### **3) Alquimetilsulfóxidos**

El uso de los alquimetilsulfóxidos como promotores de absorción sobre la piel se observó primero con el dimetilsulfóxido. El dimetilsulfóxido es un solvente aprótico dipolar, miscible en agua y en solventes orgánicos y fácilmente incorporado en

formulaciones farmacéuticas. Tiene la capacidad de acelerar la penetración al tejido de varios compuestos incluyendo esteroides, salicilatos y antimicóticos.

Existen varias sugerencias en cuanto a su modo de acción, se incluye la extracción de lípidos, lipoproteínas y nucleoproteínas del estrato corneo; desplazamiento de agua y modificación de la estructura de los corneocitos.

Dentro de este grupo podemos encontrar tetradecilmetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, dimetilacetamida y dimetilfrnamida, entre otros.

Posiblemente aparezcan reacciones toxicológicas si se utilizan en la vía ocular o dérmica. (11)

#### 4) Pirrolidonas

La piel necesita promotores de absorción que reduzcan al mínimo su potencial toxicológico, con rápida acción, naturales y con actividad fisiológica dentro de la epidermis. La piel normal es capaz de mantener el nivel de hidratación por un lapso de tiempo largo. Esto es debido a la presencia de un grupo de compuestos conocidos como el Factor de Humectación Natural (NMF). Este factor lo pueden contener los ácidos grasos libres, la urea y las pirrolidonas.

El carboxilato de pirrolidona actúa como un humectante y es un compuesto capaz de incrementar la capacidad de humectación en el estrato corneo.

En muchas publicaciones se han estudiado la 2- pirrolidona y N-metil-2-pirrolidona en donde se muestra la capacidad para incrementar el transporte de esteroides y aspirina.

El primer sitio de acción de las pirrolidonas es la región polar y por consiguiente la hidratación de la piel, debido a una humectación intrínseca, lo que hace significativa su eficacia. (12)

#### 5) Azona y derivados

Es un promotor muy efectivo; su nombre químico es 1-dodecilazacicloheptan-2 -ona. En estudios anteriores se ha demostrado que la azona es un efectivo promotor de absorción para principios activos hidrofóbicos e hidrofílicos, tales como antibióticos, esteroides y algunos nucleótidos. La concentración de azona

depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la formulación a utilizar; se han utilizado concentraciones entre 1-5%.

El mecanismo de acción de la azona aún no está del todo comprobado, sin embargo se ha reportado que provoca remoción y fluidización de los lípidos del estrato corneo.

#### 6) Otros

La acetona es usada como solvente, en experimentos "in vitro". Aunque es un solvente, no es efectivo solubilizando lípidos, puede producir sólo una aceleración transitoria en la permeación.

El tetrahidrofurfuril es un alcohol que puede promover la permeabilidad de esteroides sobre la piel, probablemente porque actúa solubilizando a los lípidos del estrato corneo. Es irritante a la piel y a la membrana mucosal, por ello se restringe su uso.

Propilenglicol, también es un promotor de absorción y se ha empleado para diversos compuestos como estradiol, metronidazol y metotrexato. (12)

### **B. 3.1.2 Surfactantes**

Son componentes de formulaciones farmacéuticas, cosméticas y alimentos. Estas sustancias se caracterizan por la presencia de un grupo polar y no polar en su estructura. En sistemas biológicos los efectos de los surfactantes son complejos, particularmente los efectos sobre la membrana celular, los cuales pueden conducir a alteraciones en la permeabilidad. El tema común en muchas publicaciones sobre efectos biológicos de los surfactantes es la existencia de una dependencia en la concentración-acción semejante a la promoción de transporte en la membrana, esto ocurre a bajas concentraciones de surfactante, generalmente por debajo de la concentración micelar crítica (Critical Micellar Concentration CMC) de surfactante. Un incremento en el transporte a través de la membrana es atribuido

a la capacidad de la molécula de penetrar y eventualmente modificar la estructura de la membrana celular. (9)

### 1) Aniónicos

Los surfactantes aniónicos pueden penetrar e interactuar fuertemente con la piel. El aumento de la penetración está altamente influenciado por el tamaño de la cadena del surfactante, principalmente los de cadena larga. Los surfactantes más estudiados son los alquil sulfatos, pueden penetrar y destruir la integridad del estrato corneo en las horas siguientes a su aplicación.

La permeabilidad y el grado de alteración inducida de los surfactantes depende del tamaño de la cadena. Algunos investigadores han demostrado cambios en el potencial eléctrico de la piel humana, al utilizar el dodecilsulfato y el tetradecil sulfato de sodio. Estos efectos provocan la remoción de lípidos del estrato corneo, aunque esto no significa que este sea su único mecanismo de acción. Dicho de otra manera, la acción de los surfactantes puede ser directamente sobre las proteínas de la epidermis, en donde hay una separación de proteínas de la membrana como resultado de la acción de los surfactantes en los queratinocitos, posiblemente esto incremente la difusión intracelular y promueva la absorción percutánea. (13)

### 2) Catiónicos

Los surfactantes catiónicos tienen fama de ser más irritantes que los aniónicos, lo cual no es cierto; por lo tanto han sido los más estudiados como promotores de absorción para la piel. A pesar de ello, tienen la capacidad de promover la penetración de compuestos químicos, incluyendo a los iones de sodio y potasio, cromato de sodio, naloxano, entre otros. Se han realizado investigaciones en donde se simula el transporte de fármacos ionizados a través de la piel, utilizando alquil aminas de cadena larga. En el exterior, es decir en la superficie de piel la amina es capaz de formar un par ión con el fármaco. El par ión atraviesa la membrana por medio de difusión bajo su propio gradiente de concentración. Dentro de la piel a un pH= 7.4, la amina es desprotonada y libera al anión.

Entonces la amina va de regreso al exterior. Algunos investigadores reportan la permeación de cafeína por este proceso.

### 3) No iónicos

De los tres tipos de agentes surfactantes, los no iónicos se han reconocido por poseer el menor potencial de irritación. De cualquier modo tienen un efecto profundo sobre las características biológicas de la membrana, incluyendo mucosa gastrointestinal, eritrocitos y epitelio bronquial. El modo de acción de estos surfactantes, consiste en incrementar la fluidez de la membrana y solubilizar o extraer sus componentes. Aunque existen varios tipos de surfactantes no iónicos la mayoría de los estudios consideran solo a cuatro grupos o series; dentro de ellos encontramos a polisorbatos (Tween 20,40,60,65,80 y 85); alquil éter (Brij 30, 36T, 35, 52 y texofor A6); éteres aromáticos (octil fenol, nonil fenol) y poloxámeros (Pluronic F68, L62 o L64).

En estudios sobre la exposición de los surfactantes, se observó que el polisorbitán 85 incrementa el valor de penetración de agua en la piel humana y conejos. Esto es atribuido a la interacción entre el surfactante y la membrana. Cuando se utiliza propilenglicol, la acción de los surfactantes como promotores de absorción se incrementa.

Los alquil éteres se han conocido como promotores de absorción percutánea de naloxona, griseofulvina, ácido nicotínico y ácido metil nicotínico entre otros. La magnitud de penetración depende del tamaño de la cadena, los que tienen de 10-14 unidades son los más efectivos. Con estos compuestos no ocurre interacción, pero en el caso del ácido nicotínico se encontró que el efecto de penetración depende del pH, es decir la penetración de ácido nicotínico decrece cuando los valores de pH aumentan, no ocurre la partición de iones dentro de la fase de los lípidos del estrato corneo.

En el caso de los éteres aromáticos son usados como agentes solubilizantes de membrana. Para los poloxámeros el modo de acción es muy similar al anterior y son muy efectivos como promotores de absorción si se usan en combinación con otros promotores de absorción. (13)

**C. 3.1.3 Otros**

1) Urea

La urea es un promotor de absorción de varios compuestos a través de la piel, del que se tiene mayor evidencia es la hidrocortisona. Está presente en varias formulaciones dermatológicas, usualmente a una concentración de 10%. La urea es capaz de incrementar la hidratación del estrato corneo y aumentar los efectos queratolíticos, como su sugerencia a modo de acción se considera un compuesto higroscópico natural.

2) N,N-dietil-m toluamida

En los reportes que existen de N, N-dietil-m toluamida, se ha utilizado como promotor de penetración de un gran número de fármacos a través de la piel de ratón. Su uso actual es como repelente de mosquitos, por su toxicidad aún se encuentra lejana la autorización para su uso como promotor de absorción en humanos. (25)

3) Tioglicolato de calcio

Es ampliamente utilizado como depilador y se aplica a una concentración de 10 %. El mecanismo de acción probable de este compuesto es la reducción del enlace cisteína, conduciendo a la disrupción de la matriz de queratina. Se ha utilizado como promotor de absorción para teofilina y 6 carboxifluoresceína.

Muchos de estos compuestos utilizados como promotores de absorción son sustancias familiares para los químicos cosméticos y empleados como adyuvantes para mejorar las características organolépticas de la formulación, aumentar su estabilidad ó para permitir la incorporación de otros ingredientes. Sin embargo cada uno de ellos pueden actuar de diferente forma sobre los componentes de la piel, alterándolos en diferente medida. (14)

### **3.2 Mecanismos de acción de los promotores**

En la piel, se considera al estrato córneo como una barrera de resistencia a la penetración y absorción de activos. Por ello, se pueden establecer dos posibles rutas de penetración: una transcelular y otra en los lípidos intercelulares. En la figura 2 podemos observar un esquema de las rutas de penetración en la piel, principalmente en el estrato córneo.

La ruta de penetración depende en gran parte de las características fisicoquímicas del promotor de absorción, la más importante es la habilidad de partición entre cada fase de tejido. En la figura 3 se muestra la estructura de los lípidos que integran el estrato córneo y en la figura 4 se presenta el efecto de algunos promotores sobre los lípidos del estrato córneo.

La gran diversidad estructural de las sustancias hace difícil conjuntar en uno sólo los puntos de su mecanismo de acción. A continuación se describen de manera simplificada algunos de estos mecanismos (14):

#### ***I) Incremento de la fluidez de las bicapas lipídicas de la membrana***

El transporte intercelular es la ruta más probable para el pasaje de sustancias a través de la piel, la disrupción del paquete lipídico intercelular, ya sea por interacción del promotor con los lípidos o con los componentes proteicos, puede incrementar la permeabilidad cutánea. Este incremento de la fluidez puede atribuirse a que los lípidos sufren una transición de una fase rígida a una fase líquido cristalina.

#### ***II) Extracción de los lípidos intercelulares***

Ciertos promotores, pueden incrementar la permeabilidad de la piel al extraer los lípidos intercelulares que constituyen la barrera.

Este efecto es más drástico que el anterior y por lo tanto debe tenerse muy presente la reversibilidad del mismo. La remoción de los lípidos del estrato córneo

permite incrementar la velocidad de permeación tanto de sustancias polares como no polares.

### **III) Interacción con los componentes proteicos**

Algunos promotores aumentan la permeabilidad de la membrana al cambiar la conformación, desnaturalizar e incluso extraer las proteínas de la membrana.

### **IV) Alteración de la barrera enzimática**

Los inhibidores enzimáticos pueden también fungir como promotores de absorción, si se considera que la capacidad metabólica de la piel puede actuar como una barrera enzimática.

### **V) Incremento de la actividad termodinámica del soluto**

Esta puede verse afectada por la composición del vehículo, la cual va a influir directamente en la solubilidad del penetrante. Una forma de aumentar el coeficiente de partición piel/formulación, consiste en el uso de sistemas saturados, lo cual puede lograrse eligiendo adecuadamente los componentes de la formulación.

### **VI) Co-difusión del promotor y el soluto**

Se ha demostrado que ciertos promotores como el propilenglicol, transcitol, etanol y dimetilsulfoxido, son capaces de difundir a través de la piel, arrastrando junto consigo al penetrante. (11)

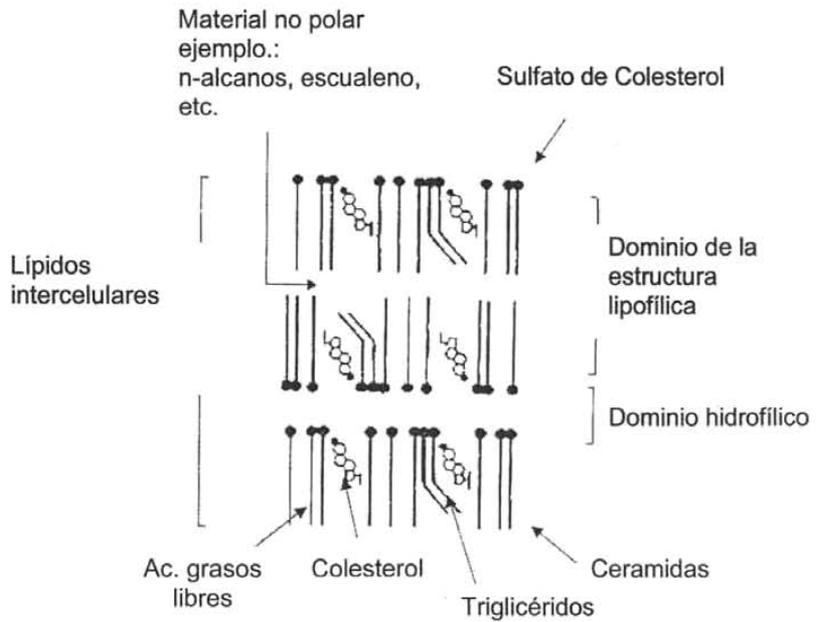


FIG. 3. Estructura de los lípidos del estrato córneo. (8)

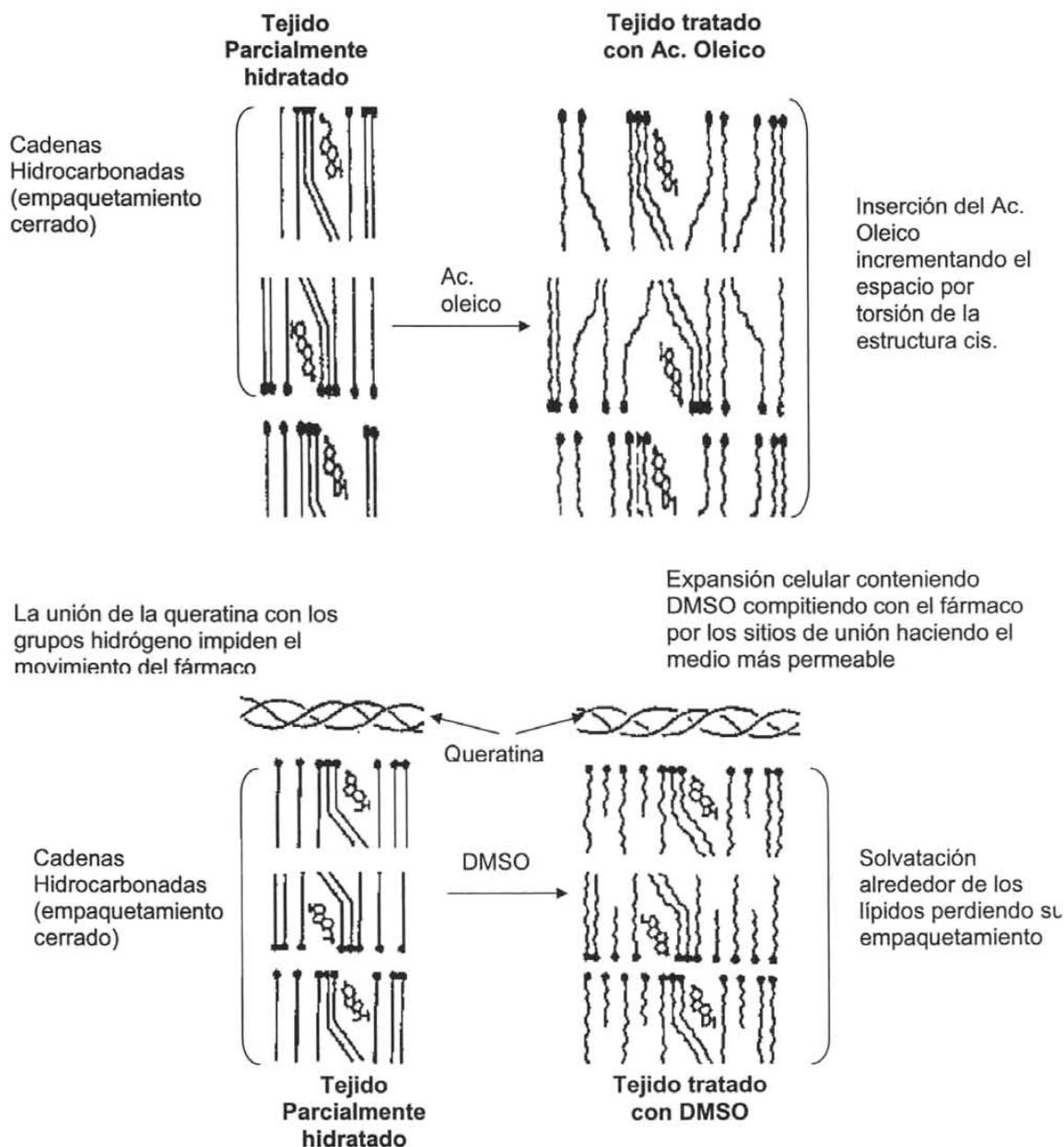


FIG. 4. Efecto de los promotores Acido Oleico y DMSO dimetilsulfoxido sobre los lípidos del estrato córneo. (8)

## 4. EMULSIONES

Una emulsión es un sistema disperso que contiene al menos dos fases líquidas no miscibles. Las emulsiones convencionales de uso farmacéutico tienen partículas dispersas cuyo tamaño se encuentra entre 0.1 – 100  $\mu\text{m}$ .

Al igual que en las suspensiones las emulsiones son termodinámicamente inestables como resultado del exceso de energía libre asociado a la superficie de las gotitas. Las gotitas dispersas tratan de unirse y reducen la superficie lo que ocasiona la destrucción de la emulsión. Para minimizar este efecto es necesario agregar un agente emulsificante, este se añade con el propósito de mejorar su estabilidad.

Una emulsión estable debe contener por lo menos tres componentes: la fase dispersa, el medio de dispersión y el agente emulsificante. Uno de los líquidos no miscibles es acuoso y el segundo es un aceite. El hecho de que la fase acuosa o la oleosa sea la fase dispersa, depende principalmente del agente emulsificante usado y de las cantidades relativas de las dos fases líquidas. Por ello una emulsión donde el aceite está disperso en gotitas en toda la fase acuosa es una emulsión *aceite en agua*. Cuando el agua es la fase dispersa y un aceite es el medio de dispersión, la emulsión es de tipo *agua en aceite*. Casi todas las emulsiones farmacéuticas destinadas a la administración oral son de tipo aceite/agua; las lociones y cremas emulsionadas son de tipo aceite/agua o agua/aceite. Las mantecas y las grasas comestibles son emulsiones agua/aceite (17, 27).

### 4.1 Propiedades

#### • 4.1.1 Tensión superficial

La reducción de la tensión interfacial es una de las formas de reducir el aumento de energía libre superficial asociado a la formación de gotitas, y por ende la

superficie de una emulsión. El sistema trata de perder este exceso de energía libre superficial cediéndolo al medio que lo rodea por coalescencia de las gotitas. Estas aumentan de tamaño y disminuyen de número hasta que se forma una sola gota grande (la fase original). Esta gota tiene una superficie mínima en contacto con la segunda fase y la energía superficial es mínima. Sin embargo, un agente emulsionante adsorbido como una monocapa a una interfase reduce la tensión superficial.

• **4.1.2 Formación de películas**

El principal requisito que debe cumplir un agente emulsificante potencial es la rápida formación de una película alrededor de cada gotita de material disperso. La función de esta película es formar una barrera que impide la coalescencia de gotitas en contacto mutuo. Para que la película sea una barrera eficiente debe poseer cierto grado de elasticidad superficial y no adelgazarse ni romperse cuando está presionada entre dos gotitas. Si se rompe debe ser capaz de volver a formarse rápidamente.

• **4.1.3 Potencial eléctrico**

En lo que se refiere a las emulsiones, la presencia de una carga bien desarrollada sobre la superficie de la gotita es importante porque promueve la estabilidad causando la repulsión entre las gotitas cercanas. Este potencial puede aumentar cuando se emplea un agente estabilizante ionizado.

• **4.1.4 Concentración del emulsificante**

El objetivo de un agente emulsificante es formar una película condensada alrededor de las gotitas de la fase dispersa. Aumentando la concentración de emulsificante más allá del nivel óptimo no se ve afectada la estabilidad, puede presentarse un aumento en la viscosidad y una formación de espuma. En la práctica lo importante es usar la cantidad mínima capaz de producir una acción satisfactoria.

Entre otras cosas un agente emulificante debe:

1. Ser tensioactivo y reducir la tensión superficial a menos de 10 dinas/cm.
2. Absorberse rápidamente alrededor de las gotas dispersas en forma de película condensada no adherente que impide la coalescencia.
3. Impartir a las gotitas un potencial eléctrico eficiente para asegurar la repulsión mutua.
4. Aumentar la viscosidad de la emulsión.
5. Ser efectivo en una concentración relativamente baja. (25)

## **5. NANOEMULSIONES**

Durante los últimos años, se han desarrollado formulaciones en dispersión y se han descrito como partículas ultra pequeñas acarreadoras de sustancias activas. Este grupo de formulaciones muestran una gran heterogeneidad y muy a menudo se han asignado varios términos o nombres comerciales nombrando los mismos o similares sistemas. (15)

Generalmente las nanoemulsiones son dispersiones acuosas, emulsiones muy finas con diámetro pequeño que va de 10 a 100 nm. A diferencia de las microemulsiones las nanoemulsiones son sistemas meta-estables que dependen de los procesos de su preparación. Pueden prepararse por emulsificación espontánea, por inversión de fases o usando dispositivos con gran fuerza de corte; lo que permite un mejor manejo del tamaño de las gotas y una variedad de composiciones. Las nanoemulsiones son sistemas muy frágiles por su naturaleza. Como son transparentes y usualmente muy fluidas la señal más clara de desestabilización es muy aparente. En ellas se pueden producir cambios muy visibles como opacarse y tener un aspecto cremoso. Se han identificado dos causas de inestabilidad de en las nanoemulsiones: una causa por la naturaleza de la fase oleosa y otra originada por la adición de polímeros para provocar la formación de gel en la nanoemulsión. (16)

Muchas formulaciones de nanoemulsiones están disponibles en patentes. Recientemente, Lancome formuló una nanoemulsión rica en ceramidas. Los estudios científicos, sin embargo son orientados a formulaciones de uso parenteral. Amselem y Friedman indicaron que los activos incorporados en emulsiones submicrónicas pueden penetrar a través de la piel en mayor extensión en comparación con formulaciones tópicas tradicionales. La eficacia de las nanoemulsiones se ha observado en antiinflamatorios y anestésicos locales.

El diazepam fue formulado en varias cremas y emulsiones submicrónicas de diferente composición. Las diferentes formulaciones fueron aplicadas vía tópica sobre ratones. La eficacia del diazepam aplicado tópicamente en emulsión depende fuertemente del tamaño de los glóbulos de aceite y en grado menor del tipo de formulación y el tipo de aceite utilizado. Las emulsiones submicrónicas como vehículos para liberación transdérmica de diazepam generan actividad sistémica significativa del activo en comparación con las cremas. La liberación de diazepam formulado en emulsión submicrónica por vía transdérmica es efectiva y su actividad puede alcanzar un rango similar que el que se obtiene por vía parenteral. (17)

## **6. NANOPARTICULAS**

Las últimas décadas se han caracterizado por un espectacular avance en la forma de administrar sustancias terapéuticas. El surgimiento de los sistemas denominados sistemas de liberación controlada, han marcado las directrices para el diseño de nuevas formas farmacéuticas.

Las nanopartículas pueden ser definidas como partículas sólidas coloidales conteniendo una sustancia activa, las cuales son producidas por medios mecánicos y químicos. En términos de talla el límite inferior es de 5-10 nm y el

superior de 1000 nm, aunque el rango generalmente obtenido, por los métodos revisados es de 100-500 nm.

El término nanopartículas es usado para describir tanto nanoesferas como nanocápsula. La diferencia entre estas dos formas radica en su morfología y arquitectura. Las nanoesferas están conformadas por una matriz polimérica. En los dos casos, el principio activo puede estar absorbido en su superficie, atrapado o disuelto dentro de la partícula o bien unido químicamente. (18)

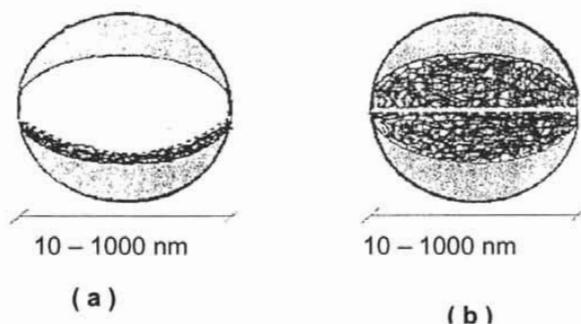


FIG. 5. Representación esquemática de las nanopartículas:  
(a) Nanocápsula; (b) Nanoesfera. (18)

## 6.1 Métodos de preparación de nanopartículas

Los materiales usados para preparar nanopartículas pueden clasificarse en dos grupos:

- Polímeros sintéticos
- Compuestos naturales

Diferentes métodos se han propuesto para preparar nanopartículas de compuestos naturales, los cuales involucran el uso de calor o sonicación, altos volúmenes de solventes orgánicos o aceites y agentes de entrecruzamiento generalmente tóxicos; estas partículas son en general no biodegradables.

Considerando las limitaciones de las nanopartículas obtenidas de moléculas naturales, se utilizan los polímeros preformados tales como: ácido poliláctico (APL) el poli-β-hidroxibutarato (PHB), ácido poliláctico-co-glicólico (APLG) y la poli-ε-caprolactona (PCL). (19)

Los métodos para preparar nanopartículas de polímeros preformados pueden clasificarse en cuatro categorías:

### a) Emulsión / Evaporación

El polímero preformado y el activo son disueltos en un solvente orgánico inmisible al agua, el cual es emulsificado en solución acuosa del estabilizante. Esta emulsión es expuesta a una fuente de alta energía como dispositivos ultrasónicos, homogenizadores, molinos coloidales o microfluidizadores, para reducir la talla del glóbulo. Posteriormente, el solvente orgánico es removido por calor, vacío o ambos, resultando en la formación de una dispersión fina de nanoesferas. La etapa de homogenización es el factor determinante para obtener partículas submicrónicas. (18,19)

### b) Desplazamiento de solvente

Esta técnica fue patentada por primera vez por Fessi (1988) este proceso, polímero, activo y opcionalmente un estabilizante lipofílico son disueltos en un

solvente semipolar acuoso, tal como acetona o etanol. Esta solución es vertida o inyectada en una solución acuosa conteniendo un estabilizante bajo agitación magnética. Las nanopartículas se forman instantáneamente por la rápida difusión del solvente hacia la fase externa. Dicho solvente es eliminado de la suspensión por destilación.

c) Inmiscibilidad por soluciones salinas ("salting out" )

Binschaedler (1988) (26) y colaboradores patentaron un nuevo procedimiento para preparar pseudolátexes, el cual fue posteriormente adaptado y optimizado por Alléman, para elaborar nanoesferas biodegradables. Este método está basado en la separación (inmiscibilidad) de un solvente originalmente acuoso debido a sus propiedades solubilizantes y su bien conocida separación de soluciones por electrolitos. El polímero y activo son disueltos en acetona y esta solución se emulsifica bajo agitación mecánica vigorosa, en un gel acuoso que contiene el electrolito y un estabilizante coloidal. Esta emulsión aceite/agua se diluye con un volumen de agua o soluciones acuosas, para permitir la difusión de la acetona hacia la fase, induciendo de esta manera la formación de nanoesferas. El solvente y el electrolito son entonces eliminados por filtración tangencial.

d) Emulsificación / difusión

Involucra el uso de solventes parcialmente miscibles con agua, los cuales son previamente saturados en agua con el objeto de asegurar el equilibrio termodinámico de ambos líquidos. El polímero es disuelto en el solvente (saturado previamente con agua) y esta fase orgánica se emulsifica bajo fuerte agitación, en una solución acuosa que contiene el estabilizante. La subsecuente adición de agua al sistema causa que el solvente difunda hacia la fase externa, resultando en la formación de nanopartículas. Dependiendo del punto de ebullición del solvente, este puede ser eliminado por destilación o filtración tangencial.

Diferentes técnicas para preparar nanopartículas biodegradables han sido desarrolladas en las últimas dos décadas. Su evolución ha estado marcada por

tres aspectos: búsqueda de ingredientes menos tóxicos, simplificación del proceso para hacerlo susceptible de escalamiento y optimización de la técnica en términos de rendimientos y eficiencia de encapsulamiento. Es claro que se requieren esfuerzos adicionales en el campo de las nanopartículas, sobre todo para el desarrollo de sistemas terapéuticos de uso cotidiano. (19)

## **7. TÉCNICA DE "TAPE STRIPPING"**

Desde el punto de vista práctico y teórico es difícil escribir conclusiones válidas sobre los mecanismos de absorción de diversos compuestos a través de la piel. Se han desarrollado diversas técnicas variando los siguientes aspectos: especies animales, localización anatómica, duración de la aplicación, dosis aplicada y vehículo usado. Considerando las diferentes propuestas de mecanismos de acción sobre la absorción percutánea se ha establecido como una barrera principal el estrato córneo, el cual también actúa como un reservorio típico para algunas moléculas.

Después de conocer que el estrato córneo es una barrera para la absorción percutánea, se desarrolló la presente técnica con el supuesto de que también es un depósito en la aplicación de compuestos.

La técnica de "tape stripping" consiste en tratar una área definida de la piel con la sustancia o formulación a estudiar, durante un periodo predeterminado, para posteriormente ir retirando consecutivamente las capas del estrato córneo (considerado la primera barrera de permeación de la piel) con una cinta adhesiva. El supuesto es que en cada cinta se retira una capa de estrato córneo, considerando que las capas de la piel se encuentran una sobre de otra y la capa más externa es el estrato córneo.

Dependiendo de las características fisicoquímicas del activo y de la formulación en que se encuentren algunas moléculas logran atravesar el estrato córneo y otras no. En este sentido una forma de saber qué cantidad de sustancia quedó retenida

en esta zona es retirando de manera consecutiva capas de estrato córneo y determinando la cantidad de activo en cada una. (20)

## **8. ESTERES DE SACAROSA**

Los ésteres de sacarosa son surfactantes no iónicos que contienen sacarosa como grupo hidrofílico y ácidos grasos como grupo lipofílico.

Desde 1954 se vienen realizando pruebas sobre nuevas aplicaciones de sacarosa y de otros edulcorantes; se descubrió la nueva aplicación de la sacarosa como surfactante. En el proceso de síntesis de los ésteres de sacarosa se utilizan dimetilformamida, dimetilsulfoxido o dimetilpirrolidona.

Los ésteres de sacarosa fueron aprobados en 1959 en Japón, desde entonces son empleados como aditivos para alimentos y cosméticos. En 1969 aprobados por la FAO y finalmente en 1983 por USA. (21)

### **8.1 Estructura y propiedades**

Están compuestos de sacarosa y derivados de ácidos grasos.

La sacarosa tiene un total de 8 grupos hidroxilos, pueden producirse desde mono hasta octa grupos de ésteres. Se utiliza una mezcla de ésteres de sacarosa para obtener varios grados de esterificación. Cuando varía el grupo de ácidos grasos, los valores de HLB (Balance lipofílico-hidrofílico) también; lo que permite un rango amplio de estos valores. (21)

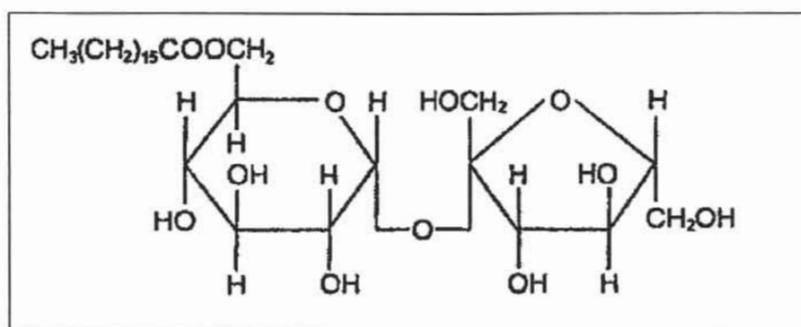


FIG. 6. Estructura química de Monoestearato de Sacarosa. (21)

- Son inodoros, insípidos y no tóxicos.
- No son irritantes para la piel ni para los ojos y son compatibles no sólo con los alimentos sino también con medicamentos y cosméticos.
- Son biodegradables.
- Poseen un rango amplio de HLB aproximadamente de 0-18.

Existen diversos tipos de ésteres dependiendo del tipo de ácido graso utilizado como:

- Oleato
- Palmitato
- Miristato
- Laurato

En el presente estudio sólo se trabajó con dos de ellos de los cuales presentamos a continuación su composición.

FIG. 7. Propiedades fisicoquímicas del oleato y laurato de sacarosa. (21)

TIPO	OLEATO DE SACAROSA	LAURATO DE SACAROSA
HLB	15	15
% Purificación de ácidos grasos	70 %	70 %
% Monoésteres	70 %	70 %
% Poliésteres	30 %	30 %
Presentación	Pasta	Pasta
Solubilidad	Propilenglicol, glicerina y etanol a 75°C, agua	Propilenglicol, glicerina y etanol a 75°C, agua
Temperatura de descomposición	227°C	235°C
Tensión superficial (dinas/cm <sup>3</sup> )	34.5	31.7

En comparación con otros emulsificantes, los ésteres de sacarosa tiene funciones características que los hacen ser efectivos en la industria de los alimentos y cosméticas, como las siguientes:

➤ Emulsificación

Presentan un poder de emulsificación muy amplio gracias a los valores de HLB. Los ésteres de sacarosa con valores de HLB 1 a 4 pueden formar emulsiones agua-aceite y los restantes aceite-en agua.

➤ Acción antibacterial

Anteriormente se tenían reportes de que el monolaurato de sacarosa presentaba un efecto inhibitorio contra *Escherichia coli*. Ahora en recientes investigaciones los ésteres de sacarosa tienen efecto inhibitorio contra: *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus coagulans*, algunas esporas típicas como los de *Clostridium*, entre otras.

➤ Lubricación

Los ésteres de sacarosa con valores bajos de HLB pueden usarse como lubricantes en el proceso de fabricación de dulces en tabletas y tabletas para uso farmacéutico. Ellos proveen un mejor flujo de polvos y como consecuencia mejor mezclado y compactación. Son también efectivos en el proceso de tableteado, ya que evita la adherencia de las tabletas en los punzones, así como brillo en ellas. En la fabricación de chocolates, mezclas de grasas con azúcar, son necesarios los agentes de baja viscosidad como lo son los ésteres de sacarosa.

## 8.2 Aplicaciones

Su uso más generalizado hasta ahora es como emulsificante en la industria de alimentos. Por ejemplo: en panificación, aumenta la resistencia de la masa, lo que nos da como resultado pan más esponjoso, blando, muy uniforme y con poco contenido de aceite. En los caramelos previene la separación del aceite y previene la adherencia del producto final en el papel. En las jaleas y mermeladas previene la cristalización del azúcar. Para las margarinas produce emulsiones con bajo contenido de grasas. (21,30)

## 9. PROPIEDADES DE OCTILMETOXICINAMATO

El OMC es un filtro solar sintético, por su modo de acción se clasifica como absorbente ultravioleta B. Absorbe radiaciones en la región de 300 a 310 nm (20).

Fue desarrollado originalmente en 1950 y ha sido uno de los filtros solares más utilizados por varias décadas; actualmente se utiliza en cremas, bloqueadores, y filtros solares (21).

Derivado del ácido cinámico, tiene un grupo metoxi en la posición para y es esterificado con 2 etilhexanol.

Formula química: 2-etilhexyl-3-(4-metoxifenil)-2 propenato (51).

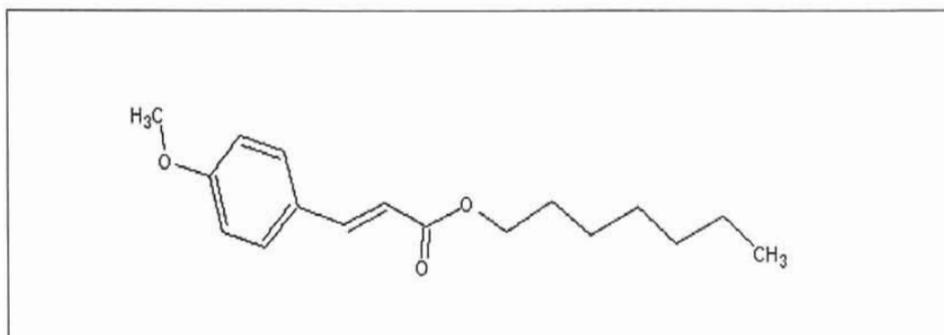


FIG. 8 Estructura de OMC. (23)

## PARTE EXPERIMENTAL

### Materiales:

#### Aparatos.

- Agitador de velocidad variable (Caframo Wiarton, Canadá )
- Medidor de tamaño de partícula Nanosizer Coulter N4 Plus (U.S.A.)
- Balanza analítica (Baeco Modelo BBC32 Alemania )
- Rotavapor (Heildoph Laborota 4000 Alemania )
- Espectrofotómetro (Varian Cary 50 U.S.A )
- Medidor de agua transepidermal Tewameter TM 210 (13000759 V29 Alemania )

#### Reactivos.

- Metanol PA (Fermont U.S.A.)
- Acetato de etilo (HPLC Fermont U.S.A.)
- Butanona GR (Productos Monterrey México)
- Alcohol polivinilico (Hoechst 4/8 U.S.A.)
- Acetato ftalato de (celulosa CAP U.S.A.)
- Octil Metoxi Cinamato (Multiquim U.S.A.)
- Laureato y Oleato de Sacarosa (Ryoto Sugar Ester Japón)

#### Materiales especiales.

- Cinta adhesiva (Scotch 3M 845 U.S.A.)
- Celda de Perfusión
- Tres voluntarios ambos sexos ( dos mujeres y un hombre)  
22 – 28 años, fenotipo de piel 5.

## **METODOLOGIA**

### **Preparación de la emulsión control (sin promotores de absorción)**

1. Preparar una solución al 5% de PVA con agua destilada y tomar 20 mL de esta solución.
2. Agitar durante 10 minutos en el agitador de velocidad variable Caframo.
3. Durante la agitación: adicionar 100  $\mu$ L de filtro solar OMC, previamente dispersos en 10 mL de agua destilada.
4. Concentrar la emulsión hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8 mL) en el Rotavapor Heidolph Laborota 4000.
5. Determinar la talla de partícula de la emulsión control en el Nanosizer Coulter N4 Plus.

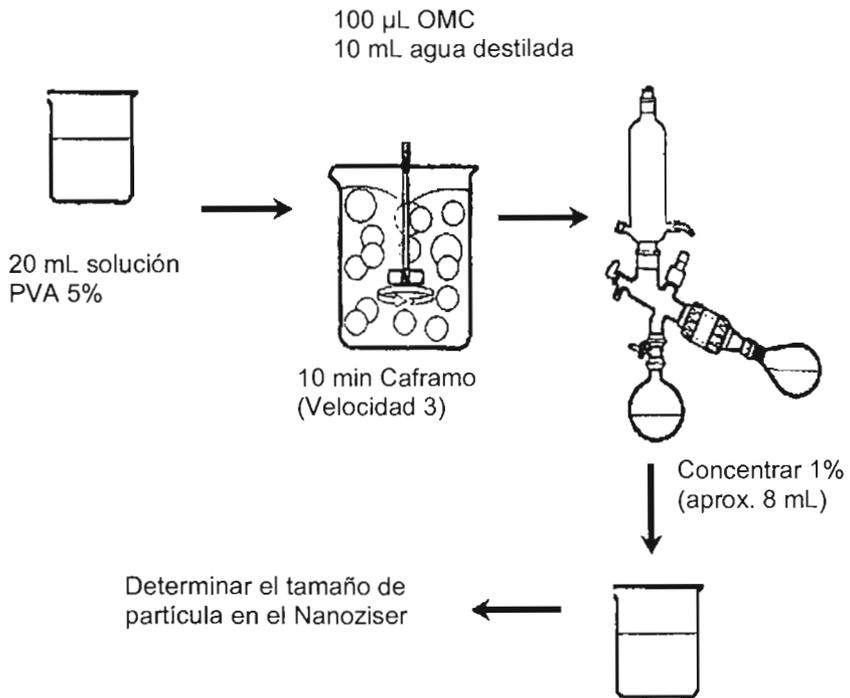


FIG. 9. Esquema preparación de emulsión control.

**Preparación de la nanoemulsión control (sin promotores de absorción)**

1. Adicionar en un recipiente con tapa de rosca 250 mL de agua destilada y 250 mL de butanona; agitar vigorosamente y dejar saturar durante 48 horas (con esta mezcla se obtiene butanona y agua saturada, con la que se preparan las soluciones a utilizar para la elaboración de nanoemulsión y nanocápsulas).
2. Preparar una solución al 5% de PVA con agua saturada, de esta solución tomar 20 mL.
3. Agitar durante 10 minutos en un agitador de velocidad variable Caframo.
4. Durante la agitación: adicionar lentamente 50 mL de agua saturada y 100  $\mu$ L del filtro solar OMC, previamente disueltos en 10 mL de butanona saturada.
5. Evaporar el solvente en un Rotavapor Heidolph Laborota 4000 y concentrar la nanoemulsión hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8 mL).
6. Determinar el tamaño de partícula de la nanoemulsión control en el Nanosizer Coulter N4 Plus.

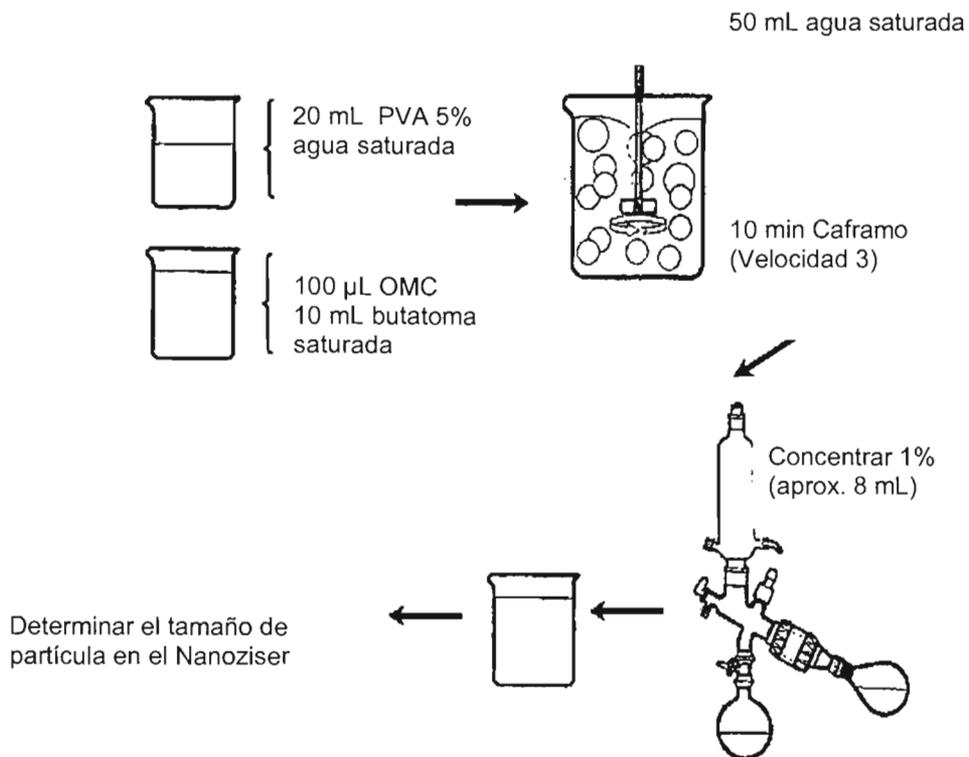
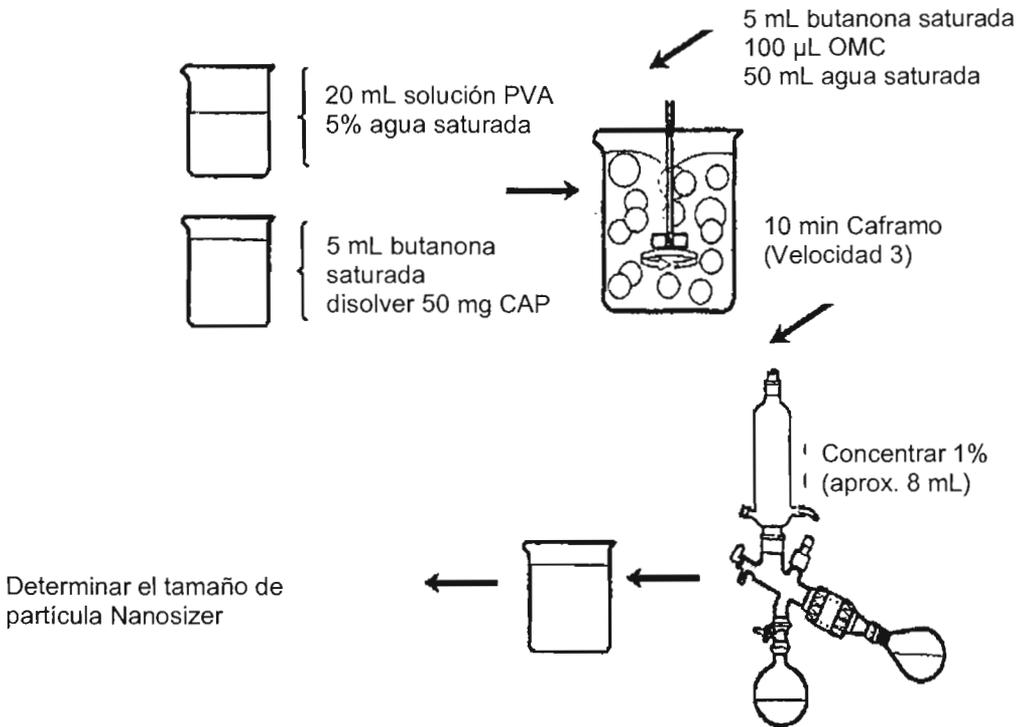


FIG. 10. Esquema preparación de nanoemulsión control.

**Preparación de las nanocápsulas control (sin promotores de absorción)**

Utilizaremos el método de *Emulsificación-difusión* el cual involucra el uso de un solvente orgánico (butanona) previamente saturado de agua.

1. Adicionar en un recipiente con tapa de rosca 250 mL de agua destilada y 250 mL de butanona; agitar vigorosamente y dejar saturar durante 48 horas (con esta mezcla se obtiene butanona y agua saturada, con la que se preparan las soluciones a utilizar en esta técnica).
2. Preparar una solución al 5% de PVA con agua saturada, de esta solución tomar 20 mL..
3. Pesar 50 mg de polímero (CAP) y disolver en 5 mL de butanona saturada.
4. Disolver 100  $\mu$ L del filtro solar OMC en 5 mL de butanona saturada.
7. Agitar durante 10 minutos en un agitador de velocidad variable Caframo.
5. Durante la agitación: adicionar el polímero (CAP), posteriormente la solución de OMC y por último 50 mL de agua saturada. La adición de 50 mL de agua a la solución formada, provoca que el solvente difunda hacia la fase externa y se formen las nanocápsulas.
6. Evaporar el solvente en un Rotavapor Heidolph Laborota 4000 y concentrar las nanocápsulas hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8mL).
7. Determinar el tamaño de partícula de las nanocápsulas control en el Nanosizer Coulter N4 Plus.



**FIG. 11.** Esquema preparación de nanocápsulas control

### **Preparación de la emulsión con promotor de absorción**

1. Preparar una solución al 5% de PVA con agua destilada. En 20 mL de esta solución disolver 83 mg de promotor de absorción (Oleato o Laurato de Sacarosa).
2. Agitar durante 10 minutos en el agitador de velocidad variable Caframo.
3. Durante la agitación: adicionar 100  $\mu$ L de filtro solar OMC, previamente dispersados en 10 mL de agua destilada.
4. Concentrar la emulsión hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8 mL) en el Rotavapor Heidolph Laborota 4000.
5. Determinar el tamaño de partícula de la emulsión con promotor de absorción en el Nanosizer Coulter N4 Plus.

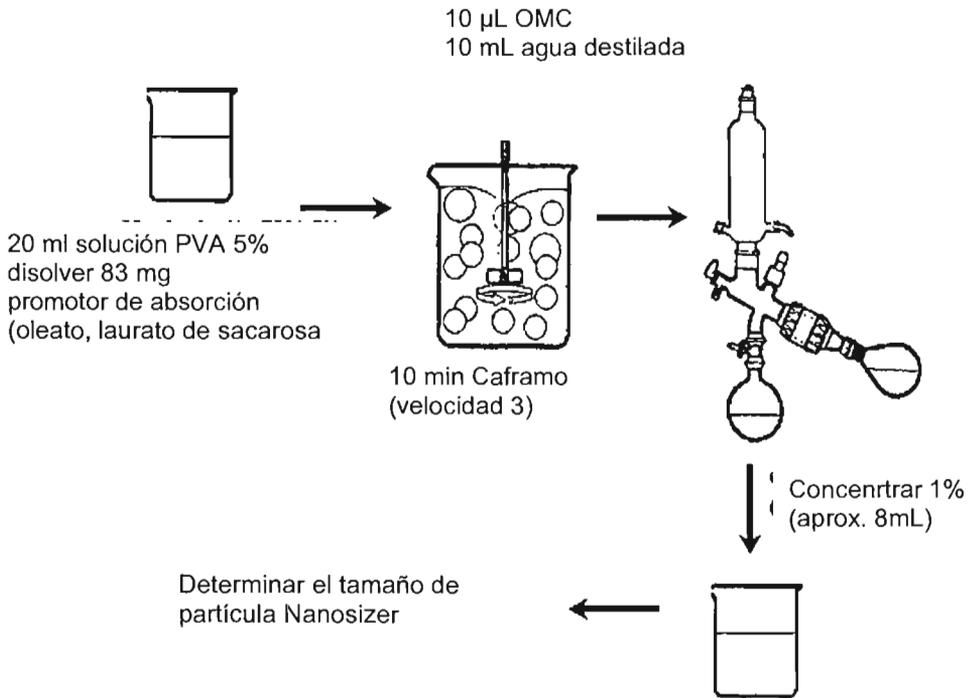
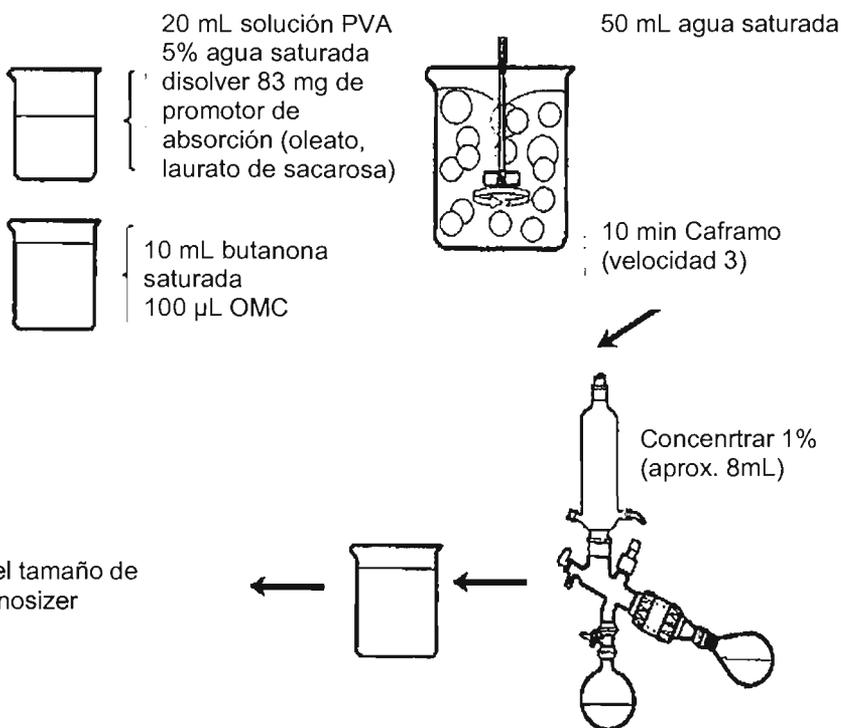


FIG. 12. Esquema preparación de emulsión con promotor

### **Preparación de la nanoemulsión con promotor de absorción**

1. Adicionar en un recipiente con tapa de rosca 250 mL de agua destilada y 250 mL de butanona; agitar vigorosamente y dejar saturar durante 48 horas (con esta mezcla se obtiene butanona y agua saturada, con la que se preparan las soluciones a utilizar para la elaboración de nanoemulsión y nanocápsulas).
2. Preparar una solución al 5% de PVA con agua saturada, de esta solución tomar 20 mL y disolver 83 mg de promotor de absorción (Oleato o Laurato de Sacarosa).
3. Agitar durante 10 minutos en un agitador de velocidad variable Caframo.
4. Durante la agitación: adicionar lentamente 50 mL de agua saturada y 100  $\mu$ L del filtro solar OMC, previamente disueltos en 10 mL de butanona saturada.
5. Evaporar el solvente en un Rotavapor Heidolph Laborota 4000 y concentrar la nanoemulsión hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8 mL).
6. Determinar el tamaño de partícula de la nanoemulsión con promotor de absorción en el Nanosizer Coulter N4 Plus.



**FIG. 13.** Esquema preparación de nanoemulsión con promotor.

### **Preparación de las nanocápsulas con promotor de absorción**

Utilizaremos el método de *Emulsificación-difusión* el cual involucra el uso de un solvente orgánico (butanona) previamente saturado de agua.

1. Adicionar en un recipiente con tapa de rosca 250 mL de agua destilada y 250 mL de butanona; agitar vigorosamente y dejar saturar durante 48 horas (con esta mezcla se obtiene butanona y agua saturada, con la que se preparan las soluciones a utilizar en esta técnica).
2. Preparar una solución al 5% de PVA con agua saturada, de esta solución tomar 20 mL y disolver 83 mg de promotor de absorción (Oleato o Laurato de Sacarosa).
3. Pesar 50 mg de polímero (CAP) y disolver en 5 mL de butanona saturada.
4. Disolver 100  $\mu$ L del filtro solar OMC en 5 mL de butanona saturada.
5. Agitar durante 10 minutos en un agitador de velocidad variable Caframo.
6. Durante la agitación: adicionar el polímero (CAP), posteriormente la solución de OMC y por último 50 mL de agua saturada. La adición de 50 mL de agua a la solución formada, provoca que el solvente difunda hacia la fase externa y se formen las nanocápsulas.
7. Evaporar el solvente en un Rotavapor Heidolph Laborota 4000 y concentrar las nanocápsulas hasta obtener 1 % de OMC (aproximadamente 8 mL).
8. Determinar el tamaño de partícula de las nanocápsulas con promotor de absorción en el Nanosizer Coulter N4 Plus.

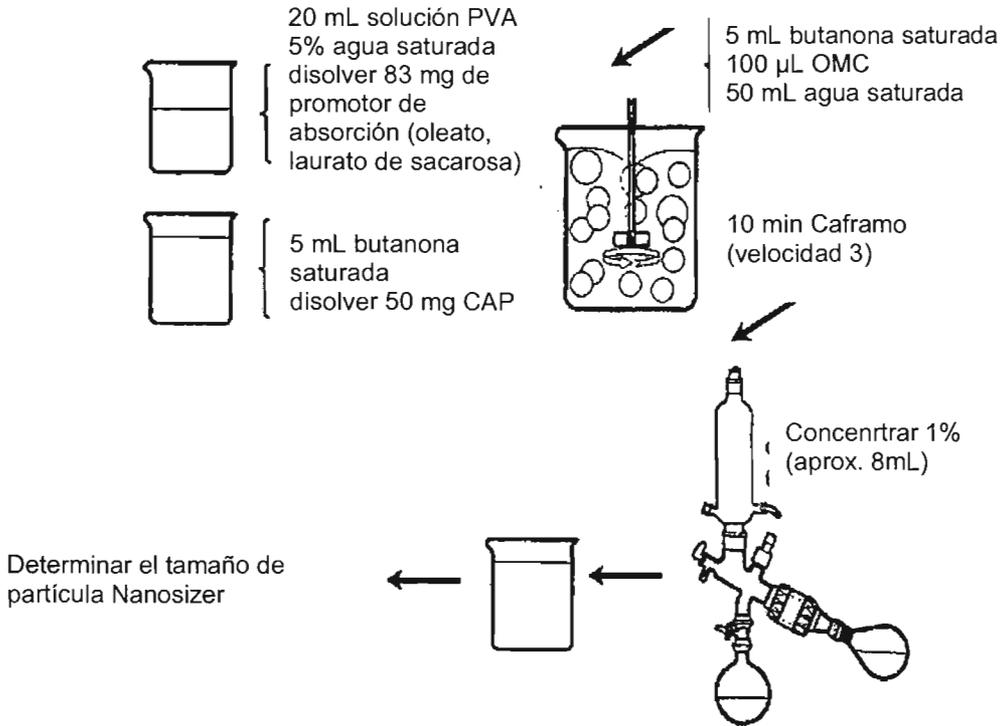


FIG. 14. Esquema preparación de nanocápsulas con promotor

### **Estudio del grado de penetración**

1. Se realizó una selección de voluntarios sanos, sin antecedentes de alergias o enfermedades en la piel. Se les informó acerca del proyecto, primero dándoles a conocer el procedimiento y segundo pidiendo su consentimiento por escrito.
2. Se pidió a los sujetos que no aplicaran ningún medicamento o cosmético en la región del antebrazo al menos 8 horas antes del estudio.
3. Limpiar con agua destilada el antebrazo de cada voluntario.
4. Se aplicaron las formulaciones ( 5 mL de cada formulación) en el antebrazo de 3 voluntarios sanos ( 2 mujeres y 1 hombre) entre 22-28 años, durante 1 hora, mediante una celda de perfusión.  
La celda se fijó en una área aproximada de 5 cm<sup>2</sup> en la parte interna del antebrazo, empleando grasa de silicón para asegurar el contacto con la piel y se envolvió con plástico autoadherible.

Posteriormente se determinó el grado de penetración por medio de la técnica del "tape stripping" que se describe a continuación.

Se aplica una cinta adhesiva (aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> considerando que cubra el área de la celda de perfusión) y se retira.

La cinta se aplica y se retira (repetidamente en la misma zona en promedio 20 veces, con una cinta nueva cada vez). Las cintas así obtenidas deben pesarse antes y después de aplicarlas, para adquirir el peso de estrato córneo retirado.

### **Grosor de estrato corneo**

El grosor de SC se determina midiendo la pérdida de agua transepidermal; con el Tewameter obteniendo los valores de TEWL cada vez que se retira una cinta adhesiva al practicar la técnica del tape stripping (15 cintas). Pesando las cintas antes y después del stripping pueden obtenerse datos de distancias, haciendo las siguientes consideraciones:

La densidad del SC ( $\rho_{SC}$ )  $\sim 1g/cm^3$

$$W_f - W_i = W_{SC}$$

Donde:

$W_f$  = Peso de la cinta después del stripping

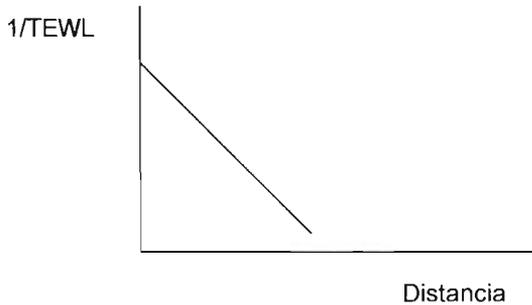
$W_i$  = Peso de la cinta antes del stripping

$W_{SC}$  = Peso de SC removido

$$\frac{W_{SC}}{\rho_{SC}} = \text{Volumen}_{SC}$$

$$\frac{\text{Volumen}_{SC}}{\text{Area cinta}} = \text{Distancia}$$

Graficando distancia vs  $1/TEWL$  se obtiene un grafico como el que a continuación se muestra:



La extrapolación hacia el eje de las X corresponde al grosor de SC. La descripción de la técnica es la siguiente:

1. Limpiar con agua destilada el antebrazo de cada voluntario.
2. Realizar una medición en Tewameter, durante 60 segundos.
3. Aplicar una cinta adhesiva y retirarla (previamente pesada y considerando el área de la celda de perfusión).
4. Repetir los pasos 3 y 4 aproximadamente 10 veces.

### **Cuantificación del filtro solar**

1. Se prepara una Curva Calibración del filtro solar OMC, utilizando como sistema una mezcla de solventes (50:50) de metanol-acetato de etilo; la cual se pone en contacto con 20 cintas provenientes de un "tape stripping" sin formulación. Partiendo de una solución stock de concentración 8 mcg/mL de OMC. El barrido se realizó en un rango de 250 a 350 nm, en el espectrofotómetro Varian Cary 50.

Los sistemas a utilizar son los siguientes:

- 0.048 mcg OMC
- 0.121 mcg OC
- 0.24 mcg OMC
- 0.48 mcg OMC
- 0.96 mcg OMC
- 1.44 mcg OMC

2. El filtro solar OMC se extrae de cada cinta obtenida en el "tape stripping" en 5 mL de una mezcla de solventes (metanol-acetato de etilo 50:50) dejando reposar las cintas por aproximadamente 12 horas.

3. Se realiza la lectura de los sistemas a una longitud de onda de 308 nm en el espectrofotómetro Cary 50.

4. Con las lecturas de absorbancia se interpolan los datos en la Curva de Calibración.

**RESULTADOS**

- **Talla de partícula de cada formulación**

En la siguiente Tabla aparecen los resultados de la talla de partícula obtenidos para cada formulación.

Tabla 1. Resultados de la talla de partícula de cada formulación; obtenidos con el Nanosizer Coulter N4 Plus.

	nm	PROMEDIO
<b>EM CONT</b>	2579.4	2707.9
	2652.26	
	2892.1	
<b>NE CONT</b>	150	161.67
	146	
	189	
<b>NC CONT</b>	452.1	458.3
	436.2	
	486.6	
<b>EM OL 1%</b>	2846.2	2644
	2450.3	
	2635.5	
<b>NE OL 1%</b>	142.5	127.77
	122.4	
	118.4	
<b>NC OL 1%</b>	460.2	417.3
	389.2	
	402.5	
<b>EM LA 1%</b>	2945.4	2889.1
	2876.6	
	2845.2	
<b>NE LA 1%</b>	110.5	124.37
	122.4	
	140.2	
<b>NC LA 1%</b>	316.5	362.83
	388.3	
	383.7	

• **Curva de Calibración de OMC**

Tabla 2. Curva de Calibración de OMC: por triplicado mostrando los datos estadísticos correspondientes para cada concentración.

mcg OMC	Absorbancia	Absorb/mcg OMC	Promedio	Desviación Estandar	C.V.
0.048	0.051	1.0625	1.159	0.0234	1.9604
	0.0576	1.2			
	0.0583	1.2145			
0.12	0.1443	1.2025	1.1761	0.0478	4.0717
	0.1345	1.1208			
	0.1446	1.205			
0.24	0.2867	1.1945	1.1430	0.0491	4.3007
	0.2731	1.1379			
	0.2632	1.0966			
0.48	0.5736	1.195	1.1864	0.0140	1.1866
	0.5732	1.194			
	0.5617	1.170			
0.96	1.1415	1.1890	1.2021	0.0136	1.1327
	1.1676	1.2162			
	1.1532	1.2012			
1.44	1.771	1.2298	1.2253	0.0079	0.6528
	1.7713	1.2300			
	1.7512	1.2161			
			1.1733	0.01634	3.0839

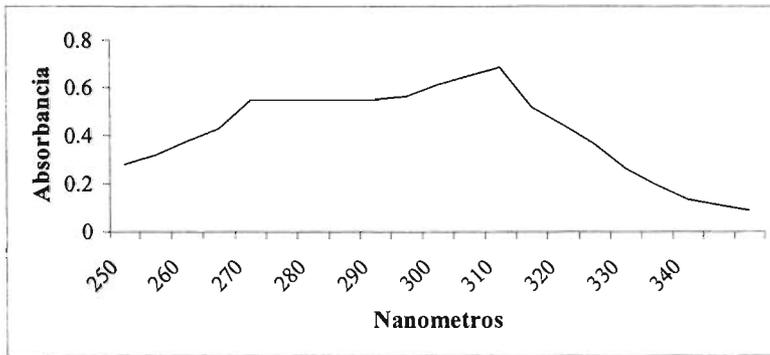


Grafico 1. Espectro de absorción de OMC a partir de una solución stock de 8 mcg/ml utilizando como sistema una mezcla de solventes (50:50 Metanol-Acetato de etilo); la cual previamente se puso en contacto con 20 cintas provenientes de un "tape stripping" sin formulación.

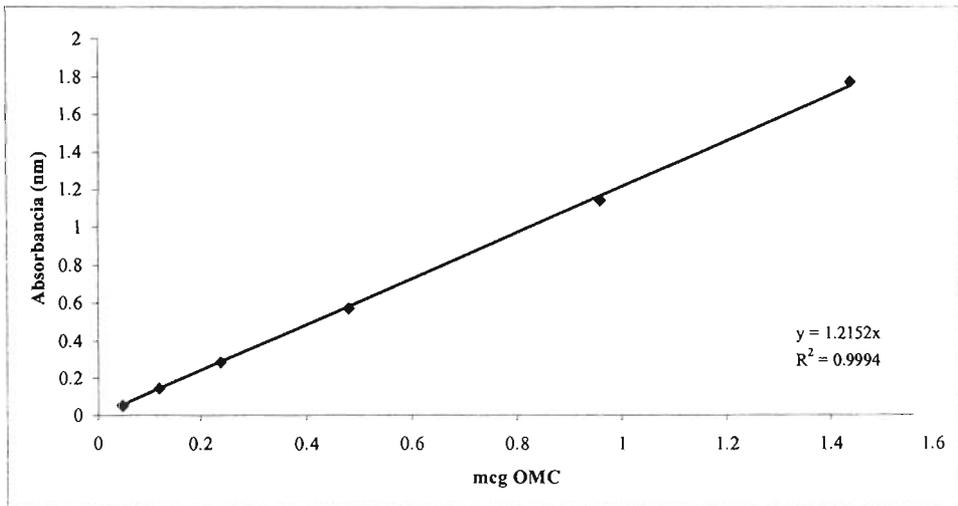


Grafico 2. Curva de Calibración de OMC utilizando como sistema una mezcla de solventes (50:50 Metanol-Acetato de etilo); la cual previamente se puso en contacto con 20 cintas provenientes de un "tape stripping" sin formulación.

• **Grosor de SC para cada voluntario**

El procedimiento para la obtención del grosor de SC se encuentra descrito en el Anexo 1.

Tabla 3. Resultados de Grosor de SC para cada voluntario; utilizando la modalidad estadística de Regresión Lineal.

Voluntario 1		Voluntario 2		Voluntario 3	
1/TEWL	Grosor Acum	1/TEWL	Grosor Acum	1/TEWL	Grosor Acum
1663.01150	0.2009	2702.3936	0.03979	1559.0732	0.0416
12368.6480	0.0397	14863.1653	0.01397	13615.9067	0.0154
15012.9251	0	21445.4648	0	20736.0301	0

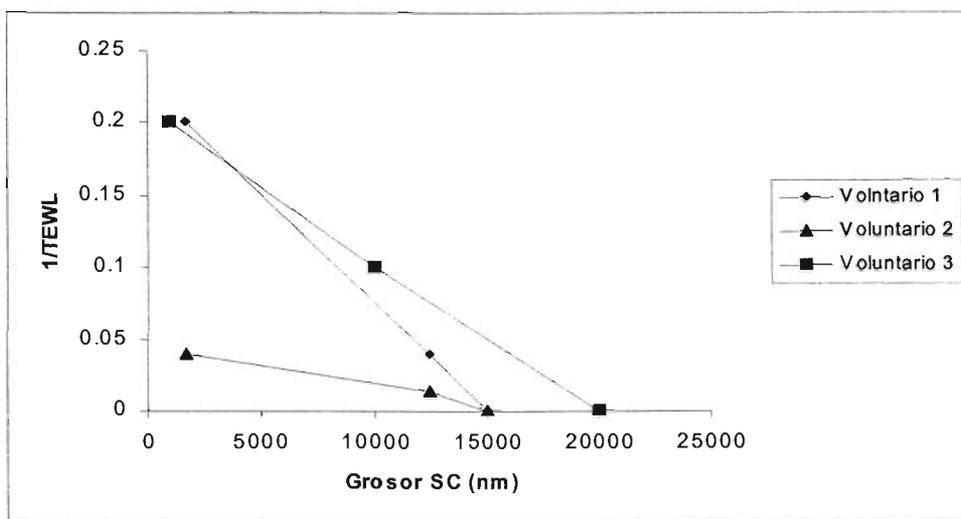


Gráfico 3. Grosor de SC por voluntario, en nm obtenidos al extrapolar los valores de 1/TEWL y Grosor acumulado en la modalidad estadística de Regresión lineal.

- **Emulsiones**

El procedimiento para la obtención de estos resultados se encuentra descrito en el Anexo 2.

Tabla 4. Resultados de Distancia de Penetración Acumulada (DPA) y cantidad de OMC en emulsión, utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción. EM CONT: Emulsión Control; EM OL 1%: Emulsión con Oleato 1% de concentración; EM LA 1%: Emulsión con Laurato 1% de concentración.

<b>VOLUNTARIO 1</b>					
<b>EM CONT</b>		<b>EM OL 1%</b>		<b>EM LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC.</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC.</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.07615	0.3159	0.07615	0.4409	0.1315	1.1086
0.16615	0.3882	0.1661	0.5092	0.1592	0.2608
0.2492	0.2764	0.2561	0.6528	0.2700	0.1090
0.3184	0.3506	0.3253	0.3658	0.3115	0.1864
0.4292	0.3960	0.4292	0.1518	0.4361	0.1477
0.5053	0.2900	0.4846	0.1748	0.5815	0.1351
0.5607	0.2427	0.5330	0.0713	0.6369	0.1105
0.5815	0.2427	0.5884	0.1536	0.6992	0.0948
0.5884				0.7615	0.3629
				0.8169	
<b>VOLUNTARIO 2</b>					
<b>EM CONT</b>		<b>EM OL 1%</b>		<b>EM LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.0872	0.5737	0.0969	0.4001	0.0533	0.4030
0.2132	0.4856	0.1696	0.5437	0.1987	0.6270
0.2714	0.1992	0.2471	0.1812	0.2568	0.2955
0.3344	0.3614	0.3101	0.2598	0.2956	0.2887
0.4119	0.3507	0.4410	0.2537	0.4265	0.4558
0.4895	0.2356	0.5476	0.3006	0.4846	0.3216
0.5767	0.1792	0.6639	0.1340	0.5476	0.2921
0.6058	0.1591	0.6882	0.1251	0.6155	0.2426
0.6155	0.1090	0.7124		0.6688	0.1558
0.6349		0.7602		0.6833	0.1406
<b>VOLUNTARIO 3</b>					
<b>EM CONT</b>		<b>EM OL 1%</b>		<b>EM LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.0050	0.5407	0.08019	0.9487	0.0751	0.6317
0.0601	0.2093	0.1453	0.6190	0.1253	0.4427
0.1102	0.2334	0.1904	0.5638	0.1704	0.6007
0.1754	0.1040	0.2405	0.4578	0.2004	0.2557
0.2556	0.2554	0.3207	0.0958	0.2957	0.0839
0.2957	0.1601	0.4410	0.0171	0.5012	0.0172
0.3859	0.1157	0.5313		0.5363	
0.3959		0.5764		0.5563	
0.4310		0.6065		0.5814	
0.4461		0.6265		0.5914	

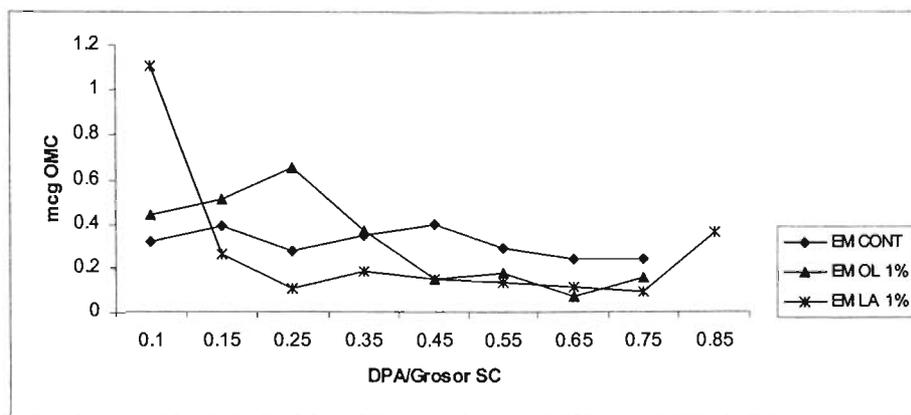


Gráfico 4. DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 1; después de realizar la técnica "tape stripping".

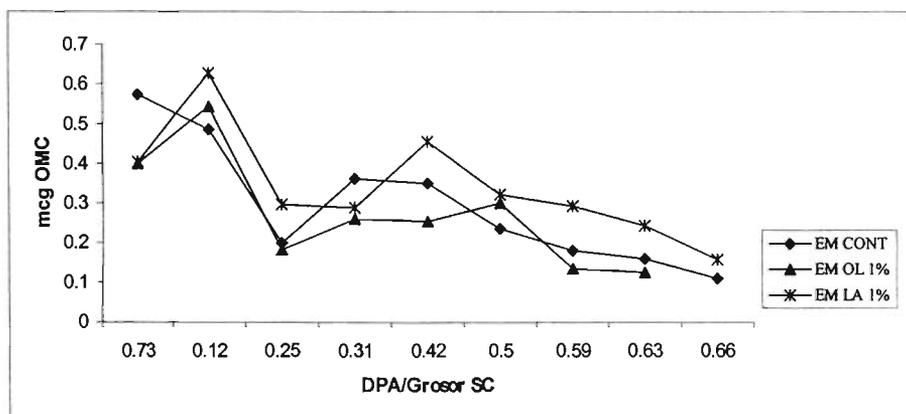


Gráfico 5. DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 2; después de realizar la técnica "tape stripping".

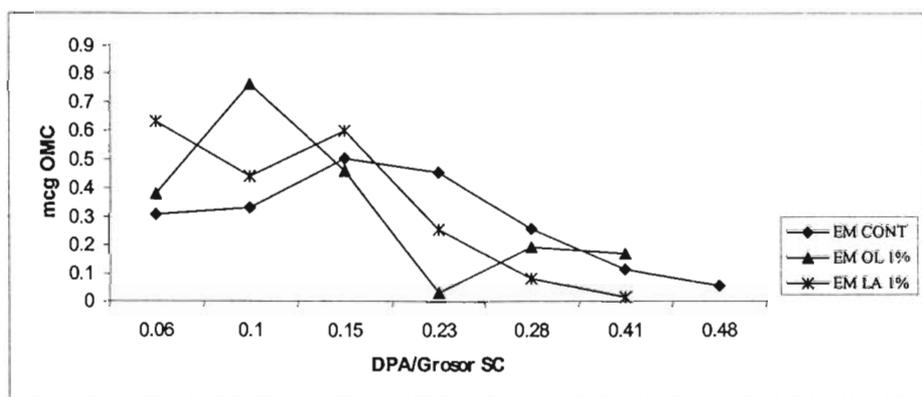


Gráfico 6. DPA de OMC en emulsión aplicada al Voluntario 3; después de realizar la técnica "tape stripping".

- Nanoemulsión**

Tabla 5. Resultados de DPA y cantidad de OMC en nanoemulsión utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción. NE CONT: Nanoemulsión control; NE OL: Nanoemulsión con Oleato al 1% de concentración; NE LA: Nanoemulsión con Laurato al 1% de concentración.

<b>VOLUNTARIO 1</b>					
<b>NE CONT</b>		<b>NE OL 1%</b>		<b>NE LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.1038	0.8691	0.0761	0.6652	0.1938	1.3646
0.1453	0.4658	0.1661	0.5493	0.2215	0.7638
0.2284	0.2650	0.2561	0.6946	0.3323	0.3895
0.2838	0.2725	0.3253	0.1424	0.3738	0.5545
0.4015	0.3653	0.4292	0.3988	0.5123	0.5039
0.4846	0.0326	0.4846	0.1226	0.6438	0.3328
0.5261	0.2823	0.5330	0.1555	0.7892	0.2725
0.5953	0.0067	0.5884	0.0992	0.8584	0.1932
0.6300		0.6438		0.9207	0.0588
0.6369		0.7130		0.9623	0.0392
<b>VOLUNTARIO 2</b>					
<b>NE CONT</b>		<b>NE OL 1%</b>		<b>NE LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.2035	0.4392	0.0533	0.4409	0.1550	1.0525
0.3004	0.6939	0.1163	0.5092	0.1744	0.4183
0.3198	0.5210	0.1793	0.6528	0.2520	0.4054
0.3538	0.0916	0.2277	0.3658	0.2811	0.3630
0.4555	0.2682	0.3004	0.3518	0.4410	0.4776
0.5282	0.1543	0.3392	0.2668	0.5815	0.47643
0.5719	0.1213	0.3731	0.2713	0.6300	0.4635
0.6106	0.1188	0.4119	0.1536	0.7706	0.2843
0.6155	0.0526	0.4507	0	0.8093	0.3319
0.6252	0	0.4992	0	0.8336	0.3778
<b>VOLUNTARIO 3</b>					
<b>NE CONT</b>		<b>NE OL 1%</b>		<b>NE LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.1125	0.8653	0.0484	0.9720	0.1453	1.1203
0.1859	0.4959	0.1260	0.8202	0.16478	0.6962
0.2349	0.33488	0.1599	0.1812	0.2423	0.6320
0.2887	0.2316	0.1938	0.2661	0.2714	0.4646
0.3866	0.2436	0.2374	0.3661	0.4798	0.5546
0.4796	0.1312	0.2859	0.3396	0.5864	0.3335
0.5579	0.0627	0.3586	0.1315	0.6882	0.2726
0.6215	0.1114	0.40711	0.0289	0.7463	0.1303
0.6509	0.0456	0.41681	0.0091	0.78030	0.1964
0.6705	0	0.47012	0	0.7851	0.2765

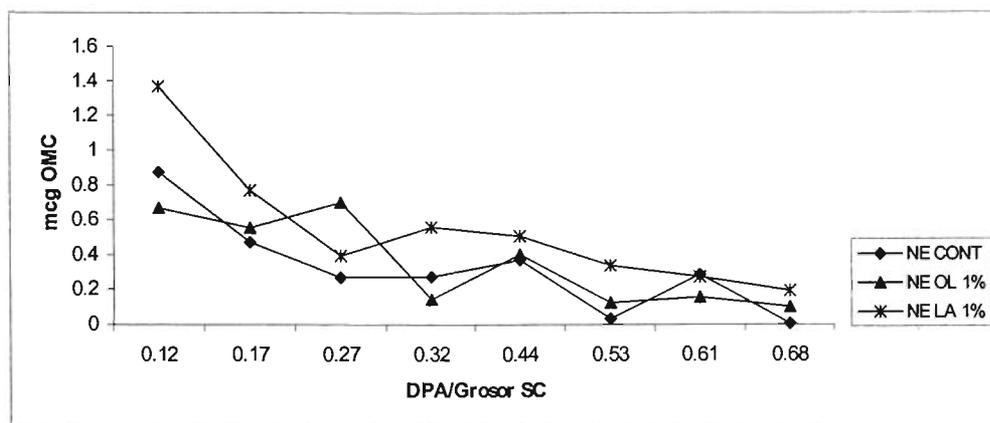


Gráfico 7. DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 1; después de realizar la técnica "tape stripping".

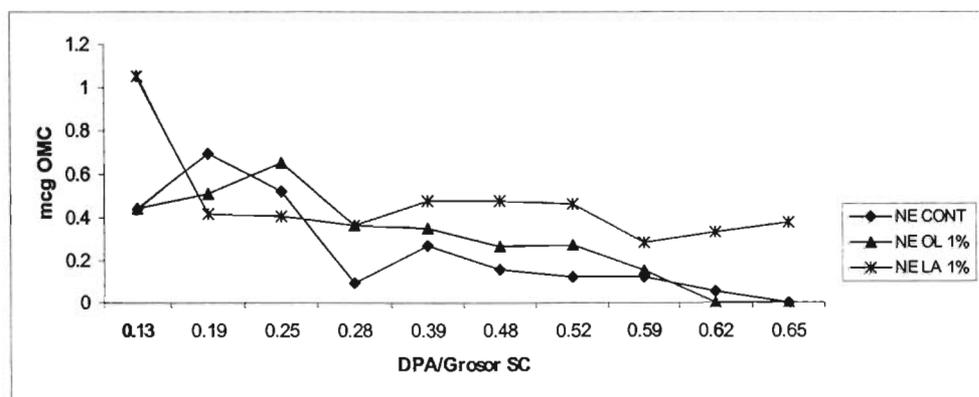


Gráfico 8. DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 2; después de realizar la técnica "tape stripping":

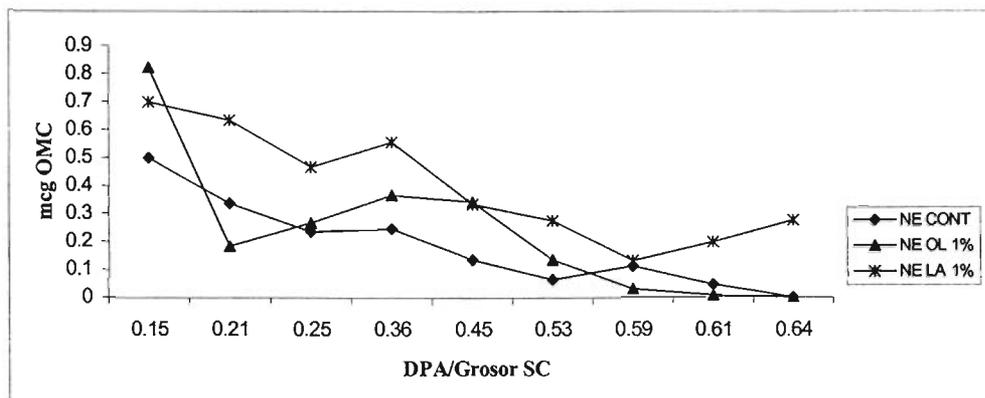


Gráfico 9. DPA de OMC en nanoemulsión aplicada al Voluntario 3; después de realizar la técnica de "tape stripping".

- Nanocápsulas**

Tabla 6. Resultados de Distancia de Penetración Acumulada y cantidad de OMC en nanocápsulas utilizando los ésteres de sacarosa como promotores de absorción. NC CONT: Nanocápsulas control; NC OL 1%: Nanocápsulas con Oleato 1% de concentración; NC LA 1%: Nanocápsulas con Laurato 1% de concentración.

<b>VOLUNTARIO 1</b>					
<b>NC CONT</b>		<b>NC OL 1%</b>		<b>NC LA 1%</b>	
<b>DPA/GROSOR SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/GROSOR SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/GROSOR SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.1107	0.4236	0.1800	0.9958	0.1592	0.7211
0.2769	0.3673	0.2769	0.3190	0.2976	0.5515
0.3669	0.2318	0.3503	0.2621	0.4846	0.5429
0.4569	0.2208	0.4057	0.1321	0.5192	0.0787
0.5953	0.1322	0.5649	0.1652	0.6300	0.1754
0.6923	0.1093	0.6964	0.1994	0.7615	0.2207
0.7200	0.0181	0.8141	0.1734	0.8584	0.1708
0.7754	0.0141	0.8280	0.0586	0.9346	0.1559
0.8169		0.8557		0.9761	0.1057
<b>VOLUNTARIO 2</b>					
<b>NC CONT</b>		<b>NC OL 1%</b>		<b>NC LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.1260	0.5277	0.0726	0.3047	0.07754	0.3886
0.2277	0.4547	0.1647	0.3349	0.1890	0.9488
0.3004	0.2107	0.2277	0.3372	0.2859	0.6923
0.3586	0.2438	0.2859	0.1892	0.3538	0.6551
0.4798	0.3199	0.3877	0.2948	0.4599	0.1979
0.5573	0.2383	0.4798	0.0974	0.5665	0.1016
0.6397		0.5476	0.0815	0.6731	0.0444
<b>VOLUNTARIO 3</b>					
<b>NC CONT</b>		<b>NC OL 1%</b>		<b>NC LA 1%</b>	
<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>	<b>DPA/Grosor SC</b>	<b>mcg OMC</b>
0.0751	0.3915	0.08019	0.5418	0.1152	0.8641
0.1904	0.4105	0.1503	0.3360	0.1704	0.7558
0.2606	0.2016	0.2004	0.1713	0.2105	0.5244
0.3107	0.2131	0.2806	0.1367	0.2806	0.1193
0.3959	0.1450	0.3358	0.1386	0.3458	0.0426
0.5212	0.1031	0.3859			

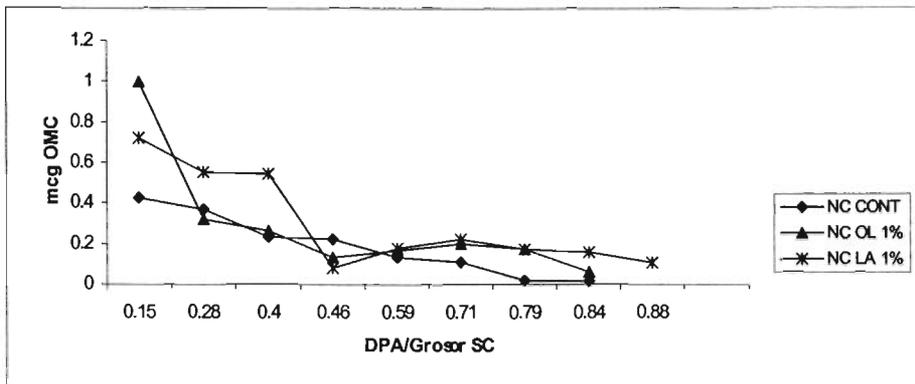


Gráfico 10. DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 1; después de realizar la técnica de "tape stripping".

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

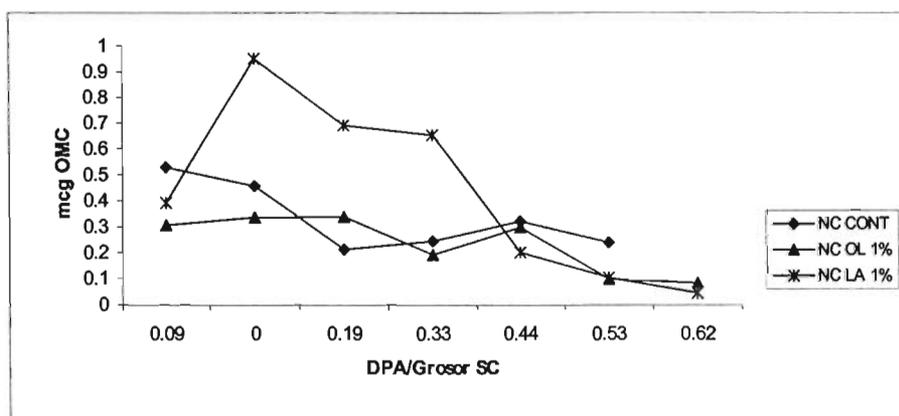


Gráfico 11. DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 2; después de utilizar la técnica de "tape stripping".

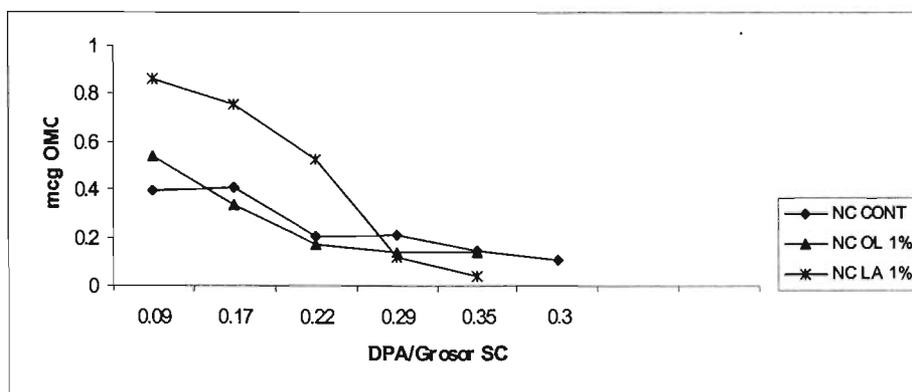


Gráfico 12. DPA de OMC en nanocápsulas aplicada al Voluntario 3; después de realizar la técnica de "tape stripping".

Tabla 7. Cantidad total mcg de OMC en el SC en cada formulación. EM: Emulsión, NE: Nanoemulsión, NC: Nanocápsulas, CONT: Control, OL 1: Oleato 1%, LA 1%: Laurato 1%.

	CONT	OL 1%	LA 1%
EM	2.2588	2.4741	2.5908
NE	2.5148	2.9855	4.6010
NC	1.6595	1.7571	2.6864

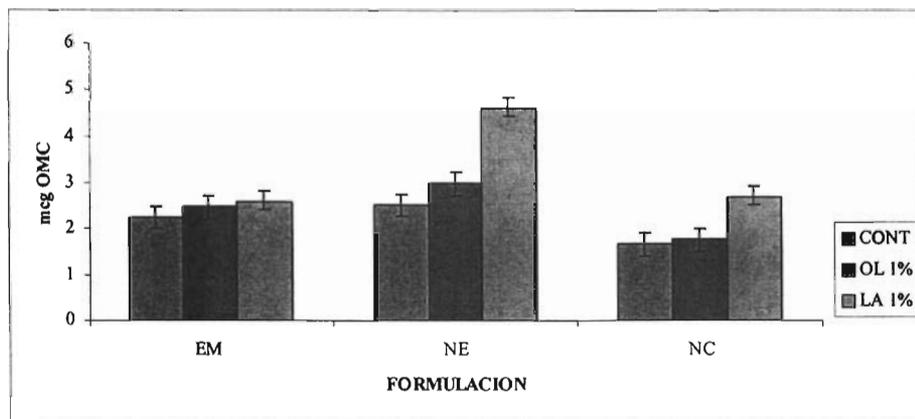


Gráfico 13. Cantidad total de OMC, acumulada en SC para cada una de las formulaciones.

Tabla 8. Distancia de penetración relativa de OMC en cada formulación.

	CONT	OL 1%	LA 1%
EM	0.5299	0.4687	0.5619
NE	0.6206	0.4724	0.8603
NC	0.6180	0.5705	0.6650

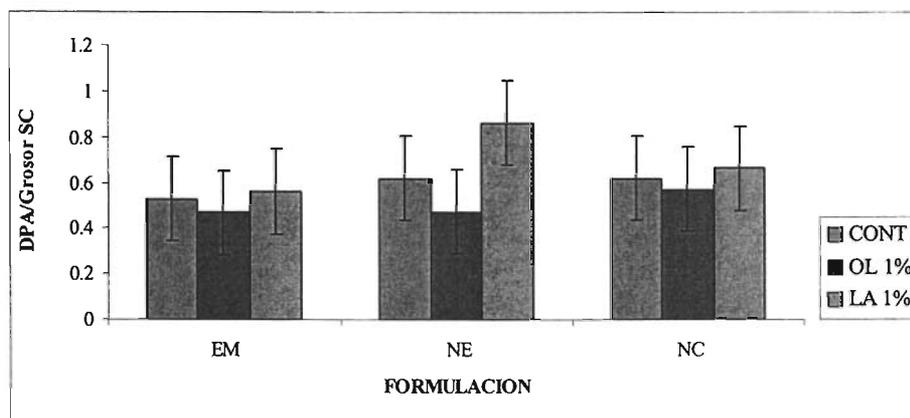


Gráfico 14. La distancia de penetración relativa de OMC, para cada formulación.



**(d) Cinta adhesiva con estrato corneo.**

1 2 3 4 5



**(e) Cinco citas adhesivas con estrato corneo.**

**FIG. 15.** Demostración del tape stripping



**(a) Adicionar grasa silicona**



**(b) Colocar la celda de perfusión**

**FIG. 16.** Celda de perfusión.

## **DISCUSION**

El OMC es uno de los filtros solares más utilizados en formulaciones cosméticas gracias a su fácil manipulación y compatibilidad. Recientemente se han propuesto formulaciones novedosas conteniendo este filtro solar por ejemplo, se han logrado formular NC de OMC utilizando polímeros biodegradables (50), así como nanopartículas sólidas lipídicas también de OMC (48) y también, NC en emulsiones y emulsiones convencionales (51).

En este trabajo se prepararon tres sistemas (emulsión, nanoemulsión y nanocápsulas) cargadas con un filtro solar (OMC) y empleando dos ésteres de sacarosa como promotores de absorción. El tamaño de partícula obtenidos para cada sistema fueron: EM 2400-2900 nm, NE 110-189 nm y NC de 316 - 480 nm (Tabla 1). La presencia de los promotores como puede observarse no parece influir en la tamaño de partícula.

La cuantificación de OMC se realizó por espectrofotometría. En el Gráfico 1 se muestra la longitud de onda de máxima absorción para el OMC siendo de 310 nm. El coeficiente de variación global para la curva fue de ~ 3 % (Tabla 2). Este coeficiente se consideró adecuado por la presencia de SC en las cintas empleadas para preparar la curva de calibración. El coeficiente de determinación cercano a uno ( $r^2= 0.9994$ ) y un intercepto de cero, nos indican que la curva de calibración es adecuada para la cuantificación del OMC. (24,27)

Como se explica en la metodología el grosor de SC se obtiene midiendo la pérdida de agua transepidermal (TEWL) junto con la técnica del tape stripping y como resultado final la extrapolación que corresponde al grosor de SC.

La determinación del grosor es necesaria por la variación interindividual, pudiendo normalizar los datos de penetración del filtro solar en función del grosor de SC de cada individuo, obteniendo de este modo una distancia de penetración relativa

(3,8). En el presente estudio encontramos que para el voluntario 1, el grosor de SC es de 15,000 nm y para el voluntario 2 y 3 aproximadamente de 20,000 nm.

El efecto del tipo de formulación (emulsión, nanoemulsión y nanocápsulas), así como la presencia de los promotores (oleato y/o laureato de sacarosa), en el grado de penetración del OMC a través del estrato corneo se muestra en los resultados.

Las Tablas 16 a 69 muestran en detalle los datos obtenidos de Distancia de Penetración Acumulada y Grosor de SC de cada voluntario, así como las cantidades permeadas con cada una de las formulaciones. Estos mismos datos aparecen esquemáticamente en los Gráficos 4 a 12.

En cuanto a las cantidades totales permeadas de OMC que se muestran en la Tabla 7 y Gráfico 13 se ve en todos los casos un incremento en la cantidad total permeada cuando se incluyen los promotores de penetración. En el caso del oleato (OL 1%) este aumento es poco importante en relación al control (formulación sin promotor). Por otro lado el incremento es de 1.83 con respecto al control en comparación a la NE LA1%. Efectivamente, el análisis de varianza (Tabla 72, anexo 4) muestra que sí hay diferencias en cuanto al tipo de formulación (EM, NE, y NC), la presencia de promotores (OL 1% y LA 1%) y además, que hay una interacción entre el tipo de formulación y el promotor. Por lo que ambos influyen en la cantidad permeada.

En cuanto a las formulaciones con las NC la cantidad permeada es siempre menor al comparar respectivamente los controles, las formulaciones con OL 1% y con LA 1%, en relación a la EM y la NE.

En la Tabla 8 y Gráfico 14 se puede observar la distancia de penetración/ grosor de SC para cada formulación. Al observar los resultados se aprecia en los casos de la EM y las NE un aparente aumento en la distancia de penetración al incluir el laurato de sacarosa. No obstante, debido a la alta variabilidad interindividual se tiene una dispersión importante de los datos. (1,47)

Para determinar si existían diferencias entre las distancias de penetración con las diferentes formulaciones se realizó un análisis de varianza de dos factores. La Tabla 73 muestra los datos con los que se llevó a cabo este análisis y la Tabla 74 los resultados del análisis de varianza. Debido a que las F calculadas fueron menores a los valores de F críticos (Tabla 74), se concluye que no hay diferencias entre el tipo de formulación (EM, NE, y NC), y entre los promotores (OL 1% y LA 1%), así como ninguna interacción entre el tipo de formulación y la presencia de promotores. Es decir el tipo de formulación y de promotor no influyen en la distancia de penetración/ grosor de SC del filtro solar.

Para determinar entre qué valores hay diferencias se llevó a cabo una Prueba de Duncan, para la cantidad de OMC.

En el caso de la cantidad de OMC encontramos que no existe diferencia en utilizar las siguientes formulaciones: EM LA 1% y NC LA 1%, EM LA1% y NE CONT, EM OL1% y EM CONT. Sin embargo existen diferencias entre NE LA 1%, al compararla con las demás formulaciones. (28)

Este análisis permite presuponer que se logra una mayor cantidad permeada y mayor penetración del filtro solar con la nanoemulsión incluyendo laurato de sacarosa 1% (NE LA1%). Esta mayor penetración puede atribuirse por un lado a la talla de los glóbulos que para la NE oscilaron entre 110-189 nm (Tabla 1), siendo mucho menores que para la EM (2400-2900 nm) y para la NC (316-480 nm). A pesar de la talla tan pequeña de las NC, el hecho de que haya sido el sistema que menos penetró está relacionado a la rigidez de su estructura, lo cual no ocurre con la NE y la EM. No obstante es claro que el tamaño, aún en el caso de estos dos últimos sistemas, juega un papel fundamental en el transporte a través del SC.

Por otro lado es evidente que la presencia de laurato de sacarosa en combinación con los sistemas de talla submicrónica (NE y NC) aumenta la cantidad permeada.

En estudios recientes (51) sobre la penetración de OMC en tejido de cerdo, formulado en NC; se observa un ligero decremento en la penetración del filtro solar en comparación con una emulsión. En este caso las NC se depositan en la parte superficial del tejido formando una capa fina de protección de OMC. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos en el presente trabajo. Aunque las NC son sistemas muy sofisticados y eficientes al emplearlas como acarreadores, es importante considerar el tamaño de las partículas, la naturaleza de cada uno de los polímeros a utilizar en la preparación de dichos sistemas y la vía de administración.

Estudios previos realizados en el Laboratorio de Posgrado en Farmacia de esta Facultad han demostrado que el LA es altamente efectivo para favorecer el transporte de sustancias a través de la piel; combinado con transcutool se han obtenido efectos favorables en la penetración de diversos activos. (32,43,44,45)

Podemos considerar al laurato de sacarosa como un promotor de penetración; perteneciente al grupo de los surfactantes no iónicos. Debido a que sus propiedades promotoras no han sido hasta ahora estudiadas más que por nuestro grupo de trabajo, no se conoce con certeza su mecanismo de acción, sin embargo a partir de estudios previos (43,44) se puede proponer el siguiente mecanismo de acción: el LA incrementa la fluidez de los lípidos de la membrana y solubiliza o extrae sus componentes; esto lo hace gracias a su cadena hidrocarbonada la cual se inserta entre los lípidos intercelulares del SC permitiendo que el anillo de sacarosa interactúe en la parte polar de los lípidos creando regiones de desorden a través de las cuales se favorece la penetración de los activos (32,43,44,45).

La formulación del OMC en una nanoemulsión con laurato de sacarosa el 1% se presenta como una opción cosmética interesante, aunque esto también sienta las bases para formular otros activos cosméticos o farmacéuticos susceptibles de ser administrados por una vía tópica o transdérmica.

## VII. CONCLUSIONES

En este trabajo se consiguió formular el OMC en emulsión, nanoemulsión y nanocápsulas, incluyendo oleato y laurato de sacarosa como promotores de penetración.

Los estudios de penetración y el análisis de varianza correspondiente mostraron que el tipo de formulación y la presencia de promotores no influyen en la distancia de penetración de OMC.

La cantidad total permeada si se vio afectada por el tipo de formulación y la presencia de promotores, encontrando la mayor cantidad permeada para la nanoemulsión con laurato de sacarosa.

De todas las formulaciones estudiadas la nanoemulsión con laurato de sacarosa se ofrece como un sistema prometedor para la formulación de activos cosméticos, pero también para activos farmacéuticos de aplicación tópica o transdérmica.

La técnica del tape-stripping in vivo es excelente para estudiar la penetración de sustancias a través de la piel.

Las pruebas in vivo realizadas en este trabajo reflejan fielmente lo que ocurrirá en una aplicación real del producto por parte del usuario, lo que no siempre es posible con estudios in vitro o in vivo con modelos animales.

## VIII. PERSPECTIVAS

- Realizar el estudio con un número mayor de voluntarios.
- Evaluar la penetración de otras sustancias formuladas en nanoemulsión, utilizando laurato de sacarosa como promotor.
- Realizar un estudio de estabilidad para cada una de las formulaciones involucradas en el presente trabajo.
- Considerar un tiempo de contacto mayor entre la formulación y el voluntario.
- Determinar el efecto del lavado sobre el tiempo de estancia del filtro solar formulado en nanoemulsión con laurato de sacarosa.
- Realizar pruebas de fotoprotección utilizando nanoemulsión con laurato de sacarosa 1%.

## IX. ANEXO 1

**Determinación del grosor de SC para cada voluntario**

Las Tablas 9, 10 y 11 se elaboraron con los valores obtenidos en cada lectura en el Tewameter TM 200 para cada voluntario.

Tabla 9. Lectura TEWL (g/hcm<sup>2</sup>) en Tewameter TM 210, voluntario 1.

Tiempo (seg)	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	TEWL5	TEWL6	TEWL7	TEWL8
0	3	1.1	4.3	6.5	3.6	3.8	3.7	4.2
2	4.3	1.9	4.2	1.1	4.3	3.6	4.2	4.8
4	4.9	3.4	4.3	0.1	6.5	4.9	5.1	4.5
6	4.4	4.9	4	1	5.7	6.4	5.1	2.6
8	4.2	5.3	4.1	3.1	6.6	5	5	4.1
10	5.6	5.1	5	2.1	6.8	5.6	5.1	5.5
12	7.8	4.9	5.2	4.3	6.4	5.5	5.1	7.2
14	7.9	4.7	5.5	4.2	6.8	5	5.7	7.8
16	8.4	4.3	6.8	4	5.7	5	6.4	7.5
18	8.8	3.7	4.8	3.1	5.8	3.5	7.7	8
20	9	3.9	4.6	3	6.5	4.2	5.8	9.6
22	7.9	4.2	6.2	3.9	5.5	5	5.6	9.8
24	6.9	4.9	6.5	4.3	5.8	4.6	5.9	7.7
26	5.5	5.4	6.1	7.2	6.8	3.9	6.1	6.7
28	6.9	4.8	5.4	8.3	9.5	5.3	6.1	7.4
30	6.4	5	8.5	7.5	8.2	7.9	6	5.5
32	4.9	6.7	6.3	6.9	10.6	7.3	6.4	6
34	6.5	7.5	2.8	8.2	8.8	6.1	5.8	7.1
36	6.8	6.8	5.1	8.8	7.5	5.2	7.7	9.3
38	6.4	7.1	7.4	7	6.6	5.5	11.7	9.1
40	5.8	7.3	5.1	9.3	5.3	6.3	9.6	7.6
42	6.5	6.8	6.2	9.6	7.8	8.6	7.9	8.1
44	9.3	6.3	6.7	8.6	9.5	10.2	7.4	8.4
46	8.9	6.1	7.3	9.5	8.2	11.3	78.6	8.4
48	5.5	6.5	6.1	8.6	10.6	9.9	7.4	7.1
50	5.6	6.1	5.3	8.9	8.8	8.3	8	7.8
52	5.3	6.8	7.8	4.5	6.5	9.4	8.1	7.1
54	5.6	5.8	9	2.4	7.1	8.5	7.3	9
56	5.8	5	9.1	7	6.3	6.5	7.4	11
58	6	5.3	8	6.8	7.2	6.1	6.5	10.2
60	6.3	5.8	8.2	5.6	9	5.9	7	9.8
Promedio	6.35806	5.27097	5.99677	5.65806	7.10645	6.26774	8.88387	7.38387

Tabla 10. Lectura TEWL (g/hcm<sup>2</sup>) en Tewameter TM210, voluntario 2.

Tiempo (seg)	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	TEWL5	TEWL6	TEWL7	TEWL8
0	3	6	3.4	3.8	3.8	6.6	5.6	5.2
2	4.3	7.8	5.4	6.1	6.1	6.1	5.9	7.6
4	4.9	7.5	5.1	6	8	6	6.3	7
6	4.4	7.1	5.8	6.3	8.4	7.4	6.2	7.7
8	4.2	7	7.7	5.7	8.1	10.1	6.4	6.6
10	5.6	6.3	9.5	6.2	8.6	9.9	7	9
12	7.8	7.1	9.4	8.1	10	10.1	7.1	11.4
14	7.9	7.2	9.4	6.8	11.1	11.5	8.6	12.2
16	8.4	8.3	8.7	6.1	12.1	11.8	9.1	11.3
18	8.8	9.3	8.1	6.6	11.9	13.1	9	12.6
20	9	10.6	6.5	8	11.8	12.9	9.5	12.5
22	7.9	11.1	7.2	8.3	12.8	12.2	10.9	13.5
24	6.9	12	10	7.9	12.4	10.7	11	12.3
26	5.5	10.6	13.7	7.9	12	10.8	9.5	11
28	6.9	9.9	13.5	7.1	13.6	12.8	9	11.2
30	6.4	10.1	12.5	7.3	13.2	13.9	8.1	12.6
32	4.9	11.8	11.3	8.2	12.8	13.8	9.3	13.7
34	6.5	13.6	10.4	9.2	13.3	12.6	11.3	12.8
36	6.8	15.1	10.3	10.6	14.3	11.5	11.5	12.9
38	6.4	14.6	8.7	12	13.8	13.1	14	14.8
40	5.8	11.3	9.2	11.9	14.5	13.6	13.3	15.4
42	6.5	11.9	10.8	11.6	13.8	14.1	12.9	15.1
44	9.3	10	11.1	10.8	14.1	15.5	12.2	12
46	8.9	11.1	10.8	9.5	12.3	15	13.8	8.8
48	5.5	11.6	10.6	9.6	12	14.6	13.5	13
50	5.6	11	13.3	11.5	14.8	17	11.6	18.8
52	5.3	9	13.8	11.3	14.8	19.9	10.7	16.6
54	5.6	9.2	11.3	11.7	15.8	19.1	11.5	15.1
56	5.8	12.5	12.3	9.5	16.7	16.7	11.2	16.8
58	6	12.8	11.9	9.4	16.4	14.2	10.7	17.7
60	6.3	15	10	8.9	16.6	12.2	12.6	19.6
Promedio	6.35806	10.271	9.73226	8.5129	12.2548	12.5419	9.97742	12.4774

Tabla 11. Lectura TEWL ( $\text{g}/\text{hcm}^2$ ) Tewameter TM 210, voluntario 3.

Tiempo (seg)	TEWL1	TEWL2	TEWL3	TEWL4	TEWL5	TEWL6	TEWL7	TEWL8
0	11.3	10	10.7	9.4	7.9	12	17.3	8.8
2	11.9	10.4	11.2	9.9	9	12.6	0	10.5
4	12.8	11.7	10.1	11.3	9.1	14.2	15	12.2
6	19.6	13.1	10	15.3	11.2	14.5	14.3	14.6
8	16.6	13.6	11.1	15.6	11.6	14.5	18.4	16.7
10	16.5	14.1	12.6	17.3	14.2	15.7	19	17.1
12	15.7	12.5	12.8	16.8	16.3	17.1	17.7	18.6
14	16.2	12.8	13	17.3	19.7	17.6	17.4	20.1
16	17	13.1	14.9	15.3	16.7	18.3	16.9	19.1
18	15.8	13.1	14.5	14.2	15	18	20.1	16.2
20	15	13.5	15	14.5	15	16.8	21.8	15.4
22	14.3	14.4	14.2	18.1	20.3	18.3	19.5	14.9
24	14	14.7	13.4	19	21	21.5	18.3	15.9
26	14.3	14.5	13.4	17.7	20.8	21	18.7	17.1
28	14.5	15.7	13.8	15.7	20	22.6	18.3	18.1
30	14.1	16.2	14.9	16.3	18.4	0	18.5	18.8
32	14.4	15.3	16.8	16	19.1	18.5	18.7	17.1
34	14	16	17.3	14.3	18.3	17.8	17.6	16.3
36	13.1	16.8	16.5	14.6	18.3	19.4	17	17
38	13.5	19	15.8	16.2	18.7	20.3	17.6	16.4
40	13.8	20.1	16.2	15.6	19.1	19	19.4	18.1
42	13.9	17.1	16.6	16.3	19.1	17.5	18.5	18.6
44	14.1	15.9	14.3	16.6	19	17.3	16.6	21.1
46	15.5	17.1	12.9	16.2	18.5	16.6	16.2	21
48	15.1	16.1	12.9	17.1	17.5	15.8	16.8	20
50	14.6	16	14	17	16.4	16.4	16	19.8
52	13.8	16.5	15.1	16	15.5	16.6	19.8	17.1
54	14	16.9	15.6	15.1	15.5	16.4	19	17.1
56	14.5	16.5	14.1	14.5	18.4	16.5	17.8	17.7
58	14.9	16.1	14	15.1	18.4	17.9	16.5	18.1
60	16	16	15.5	16.6	17.8	18	15.6	19.5
Promedio	14.671	14.9935	13.9742	15.5129	16.6387	16.7323	17.2355	17.0645

Las Tablas 12, 13 y 14, muestran los resultados del "tape stripping" para cada voluntario en donde obtenemos el grosor de SC.

El Peso de SC se obtiene al restar el peso de la cinta antes y después del "tape stripping".

Para poder convertir los gramos en  $\text{cm}^3$  se considera el supuesto de la densidad del SC es igual a  $1\text{g}/\text{cm}^3$  y por último realiza una conversión de cm a nm para obtener el grosor de SC.

Tabla 12. Determinación del grosor de estrato córneo en el voluntario 1, mediante la Técnica del "tape stripping".

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	Peso SC (g)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	Grosor SC (cm)	Grosor SC (nm)	Grosor Acum
1	0.1724	0.1733	0.0009	0.0009	17.48	5.14874E-05	514.8741	514.8741
2	0.1576	0.158	0.0004	0.0004	17.48	2.28833E-05	228.8329	743.7070
3	0.1793	0.1796	0.0003	0.0003	17.48	1.71625E-05	171.6247	915.3318
4	0.1613	0.1618	0.0005	0.0005	17.48	2.86041E-05	286.0411	1201.3729
5	0.1436	0.144	0.0004	0.0004	17.48	2.28833E-05	228.8329	1430.2059
6	0.1734	0.1738	0.0004	0.0004	17.48	2.28833E-05	228.8329	1659.0389
7	0.1458	0.1461	0.0003	0.0003	17.48	1.71625E-05	171.6247	1830.6636
8	0.148	0.1481	0.0001	0.0001	17.48	5.72082E-06	57.2082	1887.8718

Tabla 13. Determinación del grosor de estrato córneo en el voluntario 2, mediante la Técnica del "tape stripping".

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	Peso SC (g)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	Grosor SC (cm)	Grosor SC (nm)	Grosor Acum
1	0.1448	0.1455	0.0007	0.0007	17.48	4.00458E-05	400.4576	400.4576
2	0.1593	0.1599	0.0006	0.0006	17.48	3.43249E-05	343.2494	743.7070
3	0.1625	0.1626	1E-04	1E-04	17.48	5.72082E-06	57.2082	800.9153
4	0.1508	0.151	0.0002	0.0002	17.48	1.14416E-05	114.4164	915.3318
5	0.1535	0.1542	0.0007	0.0007	17.48	4.00458E-05	400.45766	1315.7894
6	0.1563	0.1569	0.0006	0.0006	17.48	3.43249E-05	343.2494	1659.0389
7	0.1485	0.1487	0.0002	0.0002	17.48	1.14416E-05	114.4164	1773.4553
8	0.1507	0.1509	0.0002	0.0002	17.48	1.14416E-05	114.4164	1887.8718

Tabla 14. Determinación del grosor de estrato córneo en el voluntario 3, mediante la Técnica del "tape stripping".

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	Peso SC (g)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	Grosor SC (cm)	Grosor SC (nm)	Grosor Acum
1	0.1439	0.1447	0.0008	0.0008	16.72	4.78E-05	4.78E+02	478.4688
2	0.1435	0.1443	0.0008	0.0008	16.72	4.78E-05	4.78E+02	956.9377
3	0.1444	0.1448	0.0004	0.0004	16.72	2.39E-05	2.39E+02	1196.1722
4	0.1427	0.1431	0.0004	0.0004	16.72	2.39E-05	2.39E+02	1435.4066
5	0.1418	0.1421	0.0003	0.0003	16.72	1.79E-05	1.79E+02	1614.8325
6	0.1453	0.1454	1E-04	1E-04	16.72	5.98E-06	5.98E+01	1674.6411
7	0.1426	0.143	0.0004	0.0004	16.72	2.39E-05	2.39E+02	1913.8755
8	0.141	0.1416	0.0006	0.0006	16.72	3.59E-05	3.59E+02	2272.7272

Con el valor promedio de cada lectura de TWEL se elaboró la Tabla 15, en donde relacionamos los valores del 1/TWEL con el Grosor de SC. En la bibliografía se encontró el supuesto de que 1/ TEWL es inversamente proporcional al grosor de SC.

Tabla 15. Valores de 1/TEWL y grosor de SC.

Voluntario 1		Voluntario 2		Voluntario 3	
1/TEWL	Grosor Acum	1/TEWL	Grosor Acum	1/TEWL	Grosor Acum
0.1798	514.8741	0.1775	400.4576	0.1166	478.4688
0.1623	743.7070	0.1400	743.7070	0.0833	956.9377
0.1592	915.3318	0.1108	800.9153	0.0776	1196.1722
0.1312	1201.3728	0.0948	915.3318	0.0724	1435.4066
0.1176	1430.2059	0.0878	1315.7894	0.0642	1614.8325
0.1140	1659.0389	0.0773	1659.0389	0.0539	1674.6411
0.1039	1830.6636	0.0752	1773.4553	0.0522	1913.8755
0.1027	1887.8718	0.0662	1887.8718	0.0501	2272.7272

Utilizando la modalidad estadística de Regresión Lineal, extrapolamos los valores de la tabla anterior considerando la suma total del grosor de SC. Obteniendo la Tabla 3 y Gráfico 3 (pág. 69), donde se muestran los valores de Grosor de SC para cada voluntario.

## X. ANEXO 2

## Determinación del grado de penetración de OMC en cada formulación

## • Emulsión

La Tabla 16 muestra los resultados del "tape stripping" para el voluntario 1 después de aplicar la emulsión; obteniéndose los valores de DP.

Tabla 16. DP de OMC en EM CONT, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1443	0.1454	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
2	0.1444	0.1457	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
3	0.1457	0.1469	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
4	0.1464	0.1474	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
5	0.1462	0.147	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
6	0.1452	0.146	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
7	0.1459	0.1463	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
8	0.1436	0.1443	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
9	0.1475	0.1477	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
10	0.1443	0.1449	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
11	0.1485	0.1487	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1468	0.1469	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
13	0.1423	0.1424	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
14	0.1438	0.1438	0	0	9.6211	0	0
15	0.1465	0.1466	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.147	0.147	0	0	9.6211	0	0

Peso cinta (g): peso de cada cinta

Peso cinta con SC: (g): peso en g de la cinta después de tape stripping

Peso SC (g): se obtiene de restar el peso de la cinta antes y después del tape stripping

SC (cm<sup>2</sup>): se considera el supuesto de la densidad del SC es igual a 1/gcm<sup>3</sup>

Área de la celda: área de la celda de aplicación

DP (cm): se obtiene de multiplicar el SC por el área de la celda y por último se realiza una conversión de cm a nm para obtener la última columna DP (nm).

En la Tabla 17 se obtiene la DPA (distancia de penetración acumulada) y se relaciona: con el grosor de SC obtenido en este caso para el voluntario 1, con los datos de absorbancia y por consiguiente de concentración de OMC; después del tratamiento de extracción.

Tabla 17. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP nm	DPA nm	DPA/Grosor SC	Absorb. nm	OMC mcg
1	1143.3204	1143.3204	0.0761	0.3092	0.3159
2	1351.1968	2494.5172	0.1661	0.3815	0.3882
3	1247.2586	3741.7758	0.2492	0.2697	0.2764
4	1039.3821	4781.1580	0.3184	0.3439	0.3506
5,6	1663.0115	6444.1695	0.4292	0.3893	0.3960
7,8	1143.3204	7587.4899	0.5053	0.2833	0.2900
9,10	831.5057	8418.9957	0.5607	0.236	0.2427
11,12	311.8146	8730.8104	0.5815		
13,14	103.9382	8834.7486	0.5884		
15,16	103.9382	8938.6868	0.5953		

Tabla 18. DP de OMC en EM OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1731	0.1742	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
2	0.1817	0.183	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
3	0.1726	0.1739	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
4	0.1724	0.1734	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
5	0.1686	0.1696	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1767	0.1772	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
7	0.1828	0.1835	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
8	0.18	0.1801	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
9	0.1563	0.1568	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
10	0.1779	0.1781	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
11	0.1597	0.1599	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1596	0.1602	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
13	0.145	0.1451	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
14	0.156	0.1567	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
15	0.1614	0.1617	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
16	0.1577	0.1584	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675

Tabla 19. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1143.3204	1143.3204	0.0761	0.4342	0.4409
2	1351.1968	2494.5172	0.1661	0.5025	0.5092
3	1351.1968	3845.7141	0.2561	0.6461	0.6528
4	1039.3821	4885.0962	0.3253	0.3591	0.3658
5,6	1559.0732	6444.1695	0.4292	0.1451	0.1518
7,8	831.5057	7275.6753	0.4846	0.1681	0.1748
9,10	727.5675	8003.2428	0.5330	0.0646	0.0713
11,12	831.5057	8834.7486	0.5884	0.1469	0.1536
13,14	831.5057	9666.2543	0.6438		
15,16	1039.3821	10705.6365	0.7130		

Tabla 20. DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1548	0.1567	0.0019	0.0019	9.6211	0.000197483	1974.8261
2	0.1698	0.1702	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
3	0.15	0.1516	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
4	0.156	0.1566	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
5	0.1553	0.1563	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1547	0.1555	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
7	0.1545	0.1552	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
8	0.1582	0.1596	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
9	0.1576	0.158	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
10	0.1531	0.1535	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
11	0.1674	0.168	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
12	0.1648	0.1651	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
13	0.1543	0.1548	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
14	0.1576	0.158	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
15	0.1505	0.1509	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
16	0.1575	0.1579	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528

Tabla 21. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1974.8261	1974.8261	0.1315	1.1019	1.1086
2	415.7528	2390.5790	0.1592	0.2541	0.2608
3	1663.0115	4053.5905	0.2700	0.1023	0.1090
4	623.6293	4677.2198	0.3115	0.1797	0.1864
5,6	1870.8879	6548.1078	0.4361	0.141	0.1477
7,8	2182.7026	8730.8104	0.5815	0.1284	0.1351
9,10	831.5057	9562.3161	0.6369	0.1038	0.1105
11,12	935.4439	10497.7601	0.6992	0.0881	0.0948
13,14	935.4439	11433.2041	0.7615	0.3562	0.3629
15,16	831.5057	12264.7098	0.8169		

Tabla 22. DP de OMC en EM CONT, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1431	0.1449	0.0018	0.0018	9.6211	0.000187089	1870.8879
2	0.144	0.1466	0.0026	0.0026	9.6211	0.000270239	2702.3936
3	0.1466	0.1478	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
4	0.1463	0.1476	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
5	0.1446	0.1453	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
6	0.146	0.1469	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
7	0.1444	0.1453	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
8	0.1456	0.1463	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
9	0.1457	0.1466	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
10	0.1437	0.1446	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
11	0.145	0.1455	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
12	0.1463	0.1464	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
13	0.1443	0.1443	0	0	9.6211	0	0
14	0.1454	0.1456	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1493	0.1496	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
16	0.1433	0.1434	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 23. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	1870.8879	1870.8879	0.0872	0.567	0.5737
2	2702.3936	4573.2816	0.2132	0.4789	0.4856
3	1247.2586	5820.5402	0.2714	0.1925	0.1992
4	1351.1968	7171.7371	0.3344	0.3547	0.3614
5,6	1663.0115	8834.7486	0.4119	0.344	0.3507
7,8	1663.0115	10497.7601	0.4895	0.2289	0.2356
9,10	1870.8879	12368.6480	0.5767	0.1725	0.1792
11,12	623.6293	12992.2773	0.6058	0.1524	0.1591
13,14	207.8764	13200.1538	0.6155	0.1023	0.1090
15,16	415.7528	13615.9067	0.6349	0.0434	0.0501

Tabla 24. DP de OMC en EM OL 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1529	0.1549	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
2	0.1567	0.1582	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
3	0.1501	0.1517	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
4	0.151	0.1523	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
5	0.1527	0.1535	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
6	0.1536	0.155	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
7	0.1548	0.1558	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
8	0.156	0.1572	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
9	0.1497	0.1508	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
10	0.1542	0.1555	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
11	0.1547	0.1549	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1516	0.1519	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
13	0.1529	0.153	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
14	0.1461	0.1465	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
15	0.1545	0.1551	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
16	0.1524	0.1528	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528

Tabla 25. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	2078.7643	2078.7643	0.0969	0.3934	0.4001
2	1559.0732	3637.8376	0.1696	0.537	0.5437
3	1663.0115	5300.8491	0.2471	0.1745	0.1812
4	1351.1968	6652.0460	0.3101	0.2531	0.2598
5,6	2286.6408	8938.6868	0.4168	0.247	0.2537
7,8	2286.6408	11225.3276	0.5234	0.2939	0.3006
9,10	2494.5172	13719.8449	0.6397	0.1273	0.1340
11,12	519.6910	14239.5360	0.6639	0.1184	0.1251
13,14	519.6910	14759.2271	0.6882		
15,16	1039.3821	15798.6093	0.7366		

Tabla 26. DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1499	0.151	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
2	0.15	0.153	0.003	0.003	9.6211	0.000311815	3118.1465
3	0.1514	0.1526	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
4	0.1513	0.1521	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
5	0.1508	0.1521	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
6	0.153	0.1544	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
7	0.1496	0.1499	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
8	0.1447	0.1456	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
9	0.1495	0.1508	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
10	0.1547	0.1547	0	0	9.6211	0	0
11	0.1541	0.1547	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
12	0.1473	0.1481	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
13	0.1535	0.154	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
14	0.1504	0.151	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
15	0.1489	0.149	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.1525	0.1527	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764

Tabla 27. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP nm	DPA nm	DPA/Grosor SC	Absorb. nm	OMC mcg
1	1143.3204	1143.3204	0.0533	0.3963	0.4030
2	3118.1465	4261.4669	0.1987	0.6203	0.6270
3	1247.2586	5508.7256	0.2568	0.2888	0.2955
4	831.5057	6340.2313	0.2956	0.282	0.2887
5,6	2806.3319	9146.5632	0.4265	0.4491	0.4558
7,8	1247.2586	10393.8219	0.4846	0.3149	0.32168
9,10	1351.1968	11745.0187	0.5476	0.2854	0.2921
11,12	1455.1350	13200.1538	0.6155	0.2359	0.2426
13,14	1143.3204	14343.4742	0.6688	0.1491	0.1558
15,16	311.8146	14655.2889	0.6833	0.1339	0.1406

Tabla 28. DP de OMC en EM CONT, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1465	0.1466	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
2	0.1428	0.1439	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
3	0.1429	0.1439	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
4	0.145	0.1463	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
5	0.1421	0.1431	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.146	0.1466	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.62931
7	0.144	0.1444	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
8	0.1478	0.1482	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
9	0.1447	0.1456	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
10	0.1441	0.145	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
11	0.146	0.1461	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
12	0.1448	0.1449	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
13	0.1475	0.1478	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1434	0.1438	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
15	0.1443	0.1445	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1472	0.1473	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 29. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM CONT, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	103.9382	103.9382	0.0050	0.534	0.5407
2	1143.3204	1247.2586	0.0601	0.2026	0.2093
3	1039.3821	2286.6408	0.1102	0.2267	0.2334
4	1351.1968	3637.8376	0.1754	0.0973	0.1040
5,6	1663.0115	5300.8491	0.2556	0.2487	0.2554
7,8	831.5057	6132.3549	0.2957	0.1534	0.1601
9,10	1870.8879	8003.2428	0.3859	0.109	0.1157
11,12	207.8764	8211.1193	0.3959	0.0504	0.0571
13,14	727.5675	8938.6868	0.4310		
15,16	311.8146	9250.5015	0.4461		

Tabla 30. DP de OMC en EM OL 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area de la celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1463	0.1479	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
2	0.148	0.1493	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
3	0.1489	0.1498	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
4	0.1488	0.1498	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
5	0.1477	0.1485	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
6	0.1471	0.1479	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
7	0.1473	0.1488	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
8	0.1477	0.1486	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
9	0.1481	0.1494	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
10	0.1466	0.1471	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
11	0.1492	0.15	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
12	0.1514	0.1515	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
13	0.1469	0.1473	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
14	0.1527	0.1529	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1514	0.1516	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1495	0.1497	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764

Tabla 31. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM OL 1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1663.0115	1663.0115	0.0801	0.942	0.9487
2	1351.1968	3014.2083	0.1453	0.6123	0.6190
3	935.4439	3949.6523	0.1904	0.5571	0.5638
4	1039.3821	4989.0345	0.2405	0.4511	0.4578
5,6	1663.0115	6652.0460	0.3207	0.0891	0.0958
7,8	2494.5172	9146.5632	0.4410	0.0104	0.0171
9,10	1870.8879	11017.4512	0.5313		
11,12	935.4439	11952.8952	0.5764		
13,14	623.6293	12576.5245	0.6065		
15,16	415.7528	12992.2773	0.6265		

Tabla 32. DP de OMC en EM LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso S.C.(g)	SC (cm)	Area de la celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1456	0.1471	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1476	0.1486	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
3	0.1435	0.1444	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
4	0.1425	0.1431	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
5	0.1429	0.144	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
6	0.148	0.1488	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
7	0.1432	0.1469	0.0037	0.0037	9.6211	0.000384571	3845.7141
8	0.143	0.1434	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.75287
9	0.1477	0.148	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
10	0.1459	0.1463	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
11	0.1529	0.1531	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1505	0.1507	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1479	0.1482	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1472	0.1474	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1509	0.1511	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1457	0.1457	0	0	9.6211	0	0

Tabla 33. Relación de DPA con la cantidad de OMC de EM LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1559.0732	1559.0732	0.0751	0.625	0.6317
2	1039.3821	2598.4554	0.1253	0.436	0.4427
3	935.4439	3533.8994	0.1704	0.594	0.6007
4	623.6293	4157.5287	0.2004	0.249	0.2557
5,6	1974.8266	6132.3549	0.2957	0.0772	0.0839
7,8	4261.4669	10393.8219	0.5012	0.0105	0.0172
9,10	727.5675	11121.3894	0.5363		
11,12	415.7528	11537.1423	0.5563		
13,14	519.6910	12056.8334	0.5814		
15,16	207.8764	12264.7098	0.5914		

#### • Nanoemulsión

Tabla 34. DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 1.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con S.C. (g)	Peso S.C.	Peso (g)/Densidad S.C.(cm3)	Area de la celda (cm2)	D P (cm)	D P (nm)
1	0.1441	0.1456	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1439	0.1445	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.62931
3	0.1441	0.1453	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
4	0.1465	0.1473	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
5	0.1467	0.1474	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
6	0.1421	0.1431	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
7	0.1452	0.1459	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
8	0.1463	0.1468	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
9	0.1422	0.1424	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
10	0.1429	0.1433	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
11	0.1416	0.1418	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1471	0.1479	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
13	0.1482	0.1482	0	0	9.6211	0	0
14	0.1442	0.1447	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
15	0.1447	0.1448	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.1406	0.1406	0	0	9.6211	0	0

Tabla 35. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	D.P. (nm)	D.P.A.(nm)	D.P./Grosor S.C.	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	1559.0732	1559.0732	0.1038	0.8624	0.8691
2	623.6293	2182.7026	0.1453	0.4591	0.4658
3	1247.2586	3429.9612	0.2284	0.2583	0.2650
4	831.5057	4261.4669	0.2838	0.2658	0.2725
5,6	1766.9497	6028.4167	0.4015	0.3586	0.3653
7,8	1247.2586	7275.6753	0.4846	0.0259	0.0326
9,10	623.6293	7899.3046	0.5261	0.2756	0.2823
11,12	1039.3821	8938.6868	0.5953	0.158	0.00678
13,14	519.6910	9458.377	0.6300		
15,16	103.9382	9562.3161	0.6369		

Tabla 36. DP de OMC en NE OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1382	0.1397	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1562	0.1592	0.003	0.003	9.6211	0.000311815	3118.1465
3	0.154	0.1549	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
4	0.1525	0.1535	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
5	0.1408	0.1415	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
6	0.1463	0.1473	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
7	0.1505	0.1507	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
8	0.1456	0.1462	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
9	0.1579	0.1587	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
10	0.1518	0.1524	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
11	0.142	0.1425	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
12	0.1487	0.1489	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1486	0.1491	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
14	0.1595	0.1597	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1541	0.1544	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
16	0.1552	0.1555	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.81465

Tabla 37. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1143.3204	1143.3204	0.0761	0.6585	0.6652
2	1351.1968	2494.5172	0.1661	0.5426	0.5493
3	1351.1968	3845.7141	0.2561	0.6879	0.6946
4	1039.3821	4885.0962	0.3253	0.1357	0.14248
5,6	1559.0732	6444.1695	0.4292	0.3921	0.3988
7,8	831.5057	7275.6753	0.4846	0.1159	0.1226
9,10	727.5675	8003.2428	0.5330	0.1488	0.1555
11,12	831.5057	8834.7486	0.5884	0.0925	0.0992
13,14	831.5057	9666.2543	0.6438		
15,16	1039.3821	10705.6365	0.7130		
17,18	935.4439	11641.0805	0.7754		
19,20	311.8146	11952.8952	0.7961		

Tabla 38. DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1442	0.147	0.0028	0.0028	9.6211	0.000291027	2910.2701
2	0.1471	0.1486	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
3	0.1416	0.1427	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
4	0.1468	0.1477	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
5	0.1427	0.1438	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
6	0.1445	0.1454	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
7	0.148	0.149	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
8	0.147	0.1479	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
9	0.144	0.145	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
10	0.142	0.1431	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
11	0.1488	0.1492	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
12	0.1424	0.143	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
13	0.1421	0.1428	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
14	0.1454	0.1456	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1432	0.1433	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.1473	0.1478	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910

Tabla 39. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2910.2701	2910.2701	0.1938	1.3579	1.3646
2	415.7528	3326.0230	0.2219	0.7571	0.7638
3	1663.0115	4989.0345	0.3323	0.3828	0.3895
4	623.6293	5612.6638	0.3738	0.5478	0.5545
5,6	2078.7643	7691.4282	0.5123	0.4972	0.5039
7,8	1974.8261	9666.2543	0.6438	0.3261	0.3328
9,10	2182.7026	11848.9569	0.7892	0.2658	0.2725
11,12	1039.3821	12888.3391	0.8584	0.1865	0.1932
13,14	935.4439	13823.7831	0.92071	0.0521	0.0588
15,16	623.6293	14447.4124	0.9623	0.0325	0.03928

Tabla 40. DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 2.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con S.C. (g)	Peso S.C.	Peso (g)/Densidad S.C.(cm3)	Area de la celda (cm2)	D P (cm)	D P (nm)
1	0.1457	0.1499	0.0042	0.0042	9.6211	0.000436541	4365.4052
2	0.1489	0.1509	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
3	0.1428	0.1432	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
4	0.1477	0.1484	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
5	0.1477	0.1487	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1449	0.146	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
7	0.1463	0.147	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
8	0.1475	0.1483	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
9	0.1452	0.1455	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
10	0.1435	0.1441	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
11	0.1449	0.1451	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1469	0.1475	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
13	0.1462	0.1462	0	0	9.6211	0	0
14	0.1465	0.1466	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
15	0.1458	0.1459	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.1471	0.1472	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 41. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	D.P. (nm)	D.P.A.(nm)	D.P.A./GROSOR S.C.	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	4365.4052	4365.4052	0.2035	0.4325	0.4398
2	2078.7643	6444.1695	0.3004	0.6872	0.6939
3	415.7528	6859.9224	0.3198	0.5143	0.5210
4	727.5675	7587.4899	0.3538	0.0849	0.0916
5,6	2182.7026	9770.1925	0.4555	0.2615	0.2682
7,8	1559.0732	11329.2658	0.5282	0.1476	0.1543
9,10	935.4439	12264.7098	0.5719	0.1146	0.1213
11,12	831.5057	13096.2156	0.6106	0.1121	0.1188
13,14	103.9382	13200.1538	0.6155	0.0459	0.0526
15,16	207.8764	13408.0302	0.6252		

Tabla 42. DP de OMC en NEM OL 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC cm	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.15	0.1515	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1619	0.1646	0.0027	0.0027	9.6211	0.000280633	2806.3319
3	0.1574	0.1594	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
4	0.1603	0.1638	0.0035	0.0035	9.6211	0.000363784	3637.8376
5	0.1512	0.1524	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
6	0.1536	0.1548	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
7	0.1592	0.1606	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
8	0.1575	0.1592	0.0017	0.0017	9.6211	0.000176695	1766.9497
9	0.1667	0.1678	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
10	0.1482	0.1495	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
11	0.1643	0.1652	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
12	0.1478	0.1486	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
13	0.1566	0.1572	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
14	0.1597	0.16	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
15	0.1601	0.1605	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528

Tabla 43. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1143.3204	1143.3204	0.0533	0.4342	0.4409
2	1351.1968	2494.5172	0.1163	0.5025	0.5092
3	1351.1968	3845.7141	0.1793	0.6461	0.6528
4	1039.3821	4885.0962	0.2277	0.3591	0.3658
5,6	1559.0732	6444.1695	0.3004	0.3451	0.3518
7,8	831.5057	7275.6753	0.3392	0.2601	0.2668
9,10	727.5675	8003.2428	0.3731	0.2646	0.2713
11,12	831.5057	8834.7486	0.4119	0.1469	0.1536
13,14	831.5057	9666.2543	0.4507		
15,16	1039.3821	10705.6365	0.4992		

Tabla 44. DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1423	0.1444	0.0021	0.0021	9.6211	0.00021827	2182.7026
2	0.1521	0.1545	0.0024	0.0024	9.6211	0.000249452	2494.5172
3	0.1484	0.1511	0.0027	0.0027	9.6211	0.000280633	2806.3319
4	0.1496	0.1514	0.0018	0.0018	9.6211	0.000187089	1870.8879
5	0.1621	0.164	0.0019	0.0019	9.6211	0.000197483	1974.8261
6	0.1521	0.1535	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
7	0.1532	0.154	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
8	0.1436	0.1448	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
9	0.1498	0.1506	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
10	0.152	0.1522	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
11	0.1646	0.1655	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
12	0.1544	0.1564	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
13	0.1389	0.1395	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
14	0.1519	0.1521	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1543	0.1546	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
16	0.1584	0.1586	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764

Tabla 45. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	D.P. (nm)	D.P.A.(nm)	D.P.A./GROSOR S.C.	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	3326.0230	3326.0230	0.1550	1.0458	1.0525
2	415.7528	3741.7758	0.1744	0.4116	0.4183
3	1663.0115	5404.7873	0.2520	0.3987	0.4054
4	623.6293	6028.4167	0.2811	0.3563	0.3630
5,6	3429.9612	9458.3779	0.4410	0.4709	0.4776
7,8	3014.2083	12472.5862	0.5815	0.4697	0.4764
9,10	1039.3821	13511.9684	0.6300	0.4568	0.4635
11,12	3014.2083	16526.1768	0.7706	0.2776	0.2843
13,14	831.5057	17357.6825	0.8098	0.3252	0.3319
15,16	519.6910	17877.3736	0.8336	0.3711	0.3778

Tabla 46. DP de OMC en NE CONT, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1423	0.1446	0.0023	0.0023	9.6211	0.000239058	2390.5790
2	0.1493	0.1508	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
3	0.1458	0.1468	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
4	0.1446	0.1457	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
5	0.146	0.1467	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.56753
6	0.1432	0.1445	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
7	0.1458	0.1467	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
8	0.1454	0.1464	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
9	0.1487	0.1495	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
10	0.146	0.1468	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
11	0.1475	0.1481	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
12	0.1437	0.1444	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
13	0.1479	0.1483	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
14	0.1466	0.1468	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1461	0.1463	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1455	0.1457	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764

Tabla 47. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE CONT, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2390.5790	2390.5790	0.1125	0.8586	0.8653
2	1559.0732	3949.6523	0.1859	0.4892	0.4957
3	1039.3821	4989.0345	0.2349	0.3281	0.3348
4	1143.3204	6132.3549	0.2887	0.2249	0.2316
5,6	2078.7643	8211.1193	0.3866	0.2369	0.2436
7,8	1974.8261	10185.9454	0.4796	0.1245	0.1312
9,10	1663.0115	11848.9569	0.5579	0.056	0.0627
11,12	1351.1968	13200.1538	0.6215	0.1047	0.1114
13,14	623.6293	13823.7831	0.6509	0.0389	0.0456
15,16	415.75287	14239.5360	0.6705		

Tabla 48. DP de OMC en NE OL 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area de la celda (cm <sup>2</sup> )	D P (cm)	DP (nm)
1	0.1547	0.1557	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
2	0.1508	0.1524	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
3	0.1449	0.1456	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
4	0.145	0.1457	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
5	0.1473	0.1482	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
6	0.143	0.144	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
7	0.1446	0.1461	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
8	0.1467	0.1477	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
9	0.146	0.1462	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
10	0.1448	0.1459	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
11	0.1465	0.147	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
12	0.1454	0.1461	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
13	0.1442	0.1446	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
14	0.1433	0.144	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
15	0.1452	0.1458	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
16	0.1452	0.1455	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146

Tabla 49. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE OL 1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/GROSOR SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1039.3821	1039.3821	0.0484	0.9653	0.9720
2	1663.0115	2702.3936	0.1260	0.8135	0.8202
3	727.5675	3429.9612	0.1599	0.1745	0.1812
4	727.5675	4157.5287	0.1938	0.2594	0.2661
5,6	935.4439	5092.9727	0.2374	0.3594	0.3661
7,8	1039.3821	6132.3549	0.2859	0.3329	0.3396
9,10	1559.0732	7691.4282	0.3586	0.1248	0.1315
11,12	1039.3821	8730.8104	0.4071	0.0222	0.0289
13,14	207.8764	8938.6868	0.4168	0.0024	0.0091
15,16	1143.3204	10082.0072	0.4701		

Tabla 50. DP de OMC en NE LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area de la celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1427	0.1437	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
2	0.1433	0.1445	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
3	0.1413	0.1439	0.0026	0.0026	9.6211	0.000270239	2702.3936
4	0.1434	0.1446	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
5	0.1558	0.1575	0.0017	0.0017	9.6211	0.000176695	1766.9497
6	0.1455	0.1471	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
7	0.1447	0.1458	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
8	0.1424	0.1432	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
9	0.1428	0.1445	0.0017	0.0017	9.6211	0.000176695	1766.9497
10	0.1458	0.1462	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
11	0.1392	0.1397	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
12	0.1437	0.1444	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
13	0.1398	0.1401	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1436	0.144	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
15	0.144	0.1441	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 51. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NE LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/GROSOR SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1039.3821	1039.3821	0.0484	1.1136	1.12038
2	415.7528	1455.1350	0.0678	0.6895	0.6962
3	1663.0115	3118.1465	0.1453	0.6253	0.6320
4	623.6293	3741.7758	0.1744	0.4579	0.4646
5,6	3429.9612	7171.7371	0.3344	0.5479	0.5546
7,8	1974.8261	9146.5632	0.4265	0.3268	0.3335
9,10	2182.7026	11329.2658	0.5282	0.2659	0.2726
11,12	1247.2586	12576.5245	0.5864	0.1236	0.1303
13,14	727.5675	13304.0920	0.6203	0.1897	0.1964
15,16	103.9382	13408.0302	0.6252	0.2698	0.2765
17,18	0	13408.0302	0.6252		4.6778

#### • Nanocápsulas

Tabla 52. DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 1.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	D. P. (cm)	D. P. (nm)
1	0.1439	0.1455	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
2	0.1453	0.1477	0.0024	0.0024	9.6211	0.000249452	2494.5172
3	0.1459	0.1472	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
4	0.1449	0.1462	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
5	0.1448	0.1456	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
6	0.146	0.1472	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
7	0.1425	0.1431	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
8	0.1454	0.1462	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
9	0.1444	0.1446	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
10	0.1464	0.1466	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
11	0.1458	0.1461	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
12	0.1444	0.1449	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
13	0.1433	0.1436	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1447	0.145	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
15	0.1447	0.1448	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.1406	0.1407	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 53. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb. (nm)	OMC mcg
1	1663.0115	1663.0115	0.1107	0.4169	0.4236
2	2494.5172	4157.5287	0.2769	0.3606	0.3673
3	1351.1968	5508.7256	0.3669	0.2251	0.2318
4	1351.1968	6859.9224	0.4569	0.2141	0.2208
5,6	2078.7643	8938.6868	0.5953	0.1255	0.1322
7,8	1455.1350	10393.8219	0.6923	0.1026	0.1093
9,10	415.7528	10809.5749	0.7200	0.0114	0.0181
11,12	831.5057	11641.0805	0.7754	0.0074	0.0141
13,14	623.6293	12264.7098	0.8169		
15,16	207.8764	12472.5862	0.8307		

Tabla 54. DP de OMC en NC OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1546	0.1572	0.0026	0.0026	9.6211	0.000270239	2702.393
2	0.156	0.1574	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
3	0.15554	0.1566	0.00106	0.00106	9.6211	0.000110175	1101.7451
4	0.1525	0.1533	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
5	0.1533	0.1544	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.32041
6	0.1588	0.16	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
7	0.1553	0.1565	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
8	0.1529	0.1536	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
9	0.1482	0.1488	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
10	0.1512	0.1523	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
11	0.1518	0.1519	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
12	0.1526	0.1527	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
13	0.1511	0.1514	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1509	0.151	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
15	0.1497	0.1511	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
16	0.1512	0.1513	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 55. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC OL 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor de SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2702.3936	2702.3936	0.1800	0.9891	0.9958
2	1455.1350	4157.5287	0.2769	0.3123	0.3190
3	1101.7451	5259.2738	0.3503	0.2554	0.2621
4	831.5057	6090.7796	0.4057	0.1254	0.1321
5,6	2390.579	8481.3586	0.5649	0.1585	0.1652
7,8	1974.8261	10456.1848	0.6964	0.1927	0.1994
9,10	1766.9497	12223.1345	0.8141	0.1667	0.1734
11,12	207.8764	12431.0110	0.8280	0.0519	0.0587
13,14	415.7528	12846.7638	0.8557		
15,16	1559.0732	14405.8371	0.9595		

Tabla 56. DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	SC (cm)	Area de la celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1409	0.1432	0.0023	0.0023	9.6211	0.000239058	2390.5790
2	0.1418	0.1438	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
3	0.1451	0.1478	0.0027	0.0027	9.6211	0.000280633	2806.3319
4	0.1436	0.1441	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
5	0.1462	0.1475	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
6	0.1455	0.1458	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
7	0.146	0.1475	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
8	0.148	0.1484	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
9	0.1461	0.147	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
10	0.143	0.1435	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
11	0.141	0.1419	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
12	0.1491	0.1493	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1458	0.146	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
14	0.1436	0.144	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
15	0.1517	0.1519	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1463	0.1463	0	0	9.6211	0	0

Tabla 57. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 1.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor de SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2390.5790	2390.5790	0.1592	0.7144	0.7211
2	2078.7643	4469.3434	0.2976	0.5448	0.5515
3	2806.3319	7275.6753	0.4846	0.5362	0.5429
4	519.6910	7795.3664	0.5192	0.072	0.0787
5,6	1663.0115	9458.3779	0.6300	0.1687	0.1754
7,8	1974.8261	11433.2041	0.7615	0.214	0.2207
9,10	1455.1350	12888.3391	0.8584	0.1641	0.1708
11,12	1143.3204	14031.6595	0.9346	0.1492	0.1559
13,14	623.6293	14655.2889	0.9761	0.099	0.1057
15,16	207.8764	14863.1653	0.9900		

Tabla 58. DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 2.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con S.C. (g)	Peso SC(g)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.145	0.1476	0.0026	0.0026	9.6211	0.000270239	2702.3936
2	0.1448	0.1469	0.0021	0.0021	9.6211	0.00021827	2182.7026
3	0.1447	0.1462	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
4	0.144	0.1452	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
5	0.1456	0.1468	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
6	0.1461	0.1474	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
7	0.1462	0.1473	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
8	0.1482	0.1487	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
9	0.1449	0.1457	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
10	0.1468	0.1477	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
11	0.1486	0.1488	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.1485	0.1492	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
13	0.148	0.1483	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1466	0.1469	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
15	0.1455	0.1455	0	0	9.6211	0	0
16	0.1472	0.1478	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293147

Tabla 59. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2702.3936	2702.3936	0.1260	0.521	0.5277
2	2182.7026	4885.0962	0.2277	0.448	0.4547
3	1559.0732	6444.1695	0.3004	0.204	0.2107
4	1247.2586	7691.4282	0.3586	0.2371	0.2438
5,6	2598.4554	10289.8836	0.4798	0.3132	0.3199
7,8	1663.0115	11952.8952	0.5573	0.2316	0.2383
9,10	1766.9497	13719.8449	0.6397		
11,12	935.4439	14655.2889	0.6833		
13,14	623.6293	15278.9181	0.7124		
15,16	623.6293	15902.5473	0.7415		

Tabla 60. DP de OMC en NC OL1%, aplicada al voluntario 2.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	Peso SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1461	0.1476	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1431	0.145	0.0019	0.0019	9.6211	0.000197483	1974.8261
3	0.1494	0.1507	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
4	0.1495	0.1507	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
5	0.1506	0.1516	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1443	0.1454	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
7	0.1415	0.1428	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
8	0.1461	0.1467	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
9	0.146	0.1472	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
10	0.1489	0.1491	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
11	0.1448	0.145	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
12	0.145	0.1452	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1414	0.1417	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
14	0.1391	0.1397	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
15	0.1448	0.1451	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
16	0.1471	0.1472	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382

Tabla 61. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC OL 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1559.0732	1559.0732	0.0726	0.298	0.3047
2	1974.8261	3533.8994	0.1647	0.3282	0.3349
3	1351.1968	4885.0962	0.2277	0.3305	0.3372
4	1247.2586	6132.3549	0.2859	0.1825	0.1892
5,6	2182.7026	8315.0575	0.3877	0.2881	0.2948
7,8	1974.8261	10289.8836	0.4798	0.0907	0.0974
9,10	1455.1350	11745.0187	0.5476	0.0748	0.08158
11,12	415.7528	12160.7716	0.5670		
13,14	935.4439	13096.2156	0.6106		
15,16	415.7528	13511.9684	0.6300		

Tabla 62. DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC. (g)	Peso SC (g)	Peso SC cm	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1484	0.15	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
2	0.1434	0.1457	0.0023	0.0023	9.6211	0.000239058	2390.5790
3	0.139	0.141	0.002	0.002	9.6211	0.000207876	2078.7643
4	0.1403	0.1417	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
5	0.1424	0.1439	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
6	0.1438	0.14449	0.00069	0.00069	9.6211	7.17174E-05	717.1737
7	0.1393	0.1405	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
8	0.1477	0.1487	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
9	0.146	0.1474	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
10	0.1433	0.1441	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
11	0.1438	0.1446	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
12	0.1418	0.1425	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
13	0.1424	0.1428	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
14	0.1428	0.143	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
15	0.1414	0.1416	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
16	0.1455	0.1459	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528

Tabla 63. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 2.

No. cinta	DP (nm)	DPA(nm)	DPA/Grosor SC	Absorb. (nm)	mcg OMC
1	1663.0115	1663.0115	0.0775	0.3819	0.3886
2	2390.5790	4053.5905	0.1890	0.9421	0.9488
3	2078.76438	6132.3549	0.2859	0.6856	0.6923
4	1455.1350	7587.4899	0.3538	0.6484	0.6551
5,6	2276.2469	9863.7369	0.4599	0.1912	0.1979
7,8	2286.6408	12150.3778	0.5665	0.0949	0.1016
9,10	2286.6408	14437.0186	0.6731	0.0377	0.0444
11,12	1559.0732	15996.0919	0.7458		
13,14	623.6293	16619.7212	0.7749		
15,16	623.6293	17243.3505	0.8040		

Tabla 64. DP de OMC en NC CONT, aplicada al voluntario 3.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (g)	Peso SC cm	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1475	0.149	0.0015	0.0015	9.6211	0.000155907	1559.0732
2	0.1484	0.1507	0.0023	0.0023	9.6211	0.000239058	2390.5790
3	0.1437	0.1451	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
4	0.1459	0.1469	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
5	0.1454	0.1462	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
6	0.1434	0.1443	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
7	0.1456	0.1469	0.0013	0.0013	9.6211	0.00013512	1351.1968
8	0.1457	0.1469	0.0012	0.0012	9.6211	0.000124726	1247.2586
9	0.1463	0.1472	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439
10	0.1432	0.1442	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
11	0.1458	0.1463	0.0005	0.0005	9.6211	5.19691E-05	519.6910
12	0.1459	0.1463	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
13	0.1521	0.1528	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
14	0.1471	0.1477	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
15	0.1461	0.1462	1E-04	1E-04	9.6211	1.03938E-05	103.9382
16	0.147	0.1472	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764

Tabla 65. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC CONT, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1559.0732	1559.0732	0.07518	0.3848	0.3915
2	2390.5799	3949.6523	0.1904	0.4038	0.4105
3	1455.1350	5404.7873	0.2606	0.1949	0.2016
4	1039.3821	6444.1695	0.3107	0.2064	0.2131
5,6	1766.9497	8211.1193	0.3959	0.1383	0.1450
7,8	2598.4554	10809.5741	0.5212	0.0964	0.1031
9,10	1974.8261	12784.4009	0.6165		
11,12	935.4439	13719.8449	0.6616		
13,14	1351.1968	15071.0417	0.7268		
15,16	311.8146	15382.8564	0.7418		

Tabla 66. DP de OMC en NC OL 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Sistema	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC	Peso SC(cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1481	0.1497	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
2	0.1625	0.1639	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
3	0.1579	0.1589	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
4	0.154	0.1556	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115
5	0.1619	0.1629	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1583	0.1584	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
7	0.1544	0.1546	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.87643
8	0.1571	0.1579	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
9	0.1592	0.1596	0.0004	0.0004	9.6211	4.15753E-05	415.7528
10	0.161	0.1616	0.0006	0.0006	9.6211	6.23629E-05	623.6293
11	0.1542	0.1545	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
12	0.1545	0.1547	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1567	0.1658	0.0091	0.0091	9.6211	0.000945838	9458.3779
14	0.1488	0.157	0.0082	0.0082	9.6211	0.000852293	8522.9339
15	0.1518	0.1525	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
16	0.158	0.1589	0.0009	0.0009	9.6211	9.35444E-05	935.4439

Tabla 67. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC OL1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA (nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	1663.01150	1663.0115	0.0801	0.5351	0.5418
2	1455.1350	3118.1465	0.1503	0.3293	0.3360
3	1039.3821	4157.5287	0.2004	0.1646	0.1713
4	1663.0115	5820.5402	0.2806	0.13	0.1367
5,6	1143.3204	6963.8606	0.3358	0.1319	0.1386
7,8	1039.3821	8003.2428	0.3859		
9,10	1039.3821	9042.6250	0.4360		
11,12	519.6910	9562.3161	0.4611		
13,14	17981.3119	27543.6280	1.3282		
15,16	1663.0115	29206.6395	1.4084		

Tabla 68. DP de OMC en NC LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. Cinta	Peso cinta (g)	Peso cinta con SC (g)	Peso SC (cm)	SC (cm)	Area celda (cm <sup>2</sup> )	DP (cm)	DP (nm)
1	0.1518	0.1541	0.0023	0.0023	9.6211	0.000239058	2390.5790
2	0.1544	0.1555	0.0011	0.0011	9.6211	0.000114332	1143.3204
3	0.1514	0.1522	0.0008	0.0008	9.6211	8.31506E-05	831.5057
4	0.1512	0.1526	0.0014	0.0014	9.6211	0.000145514	1455.1350
5	0.1529	0.1539	0.001	0.001	9.6211	0.000103938	1039.3821
6	0.1541	0.1544	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
7	0.1554	0.1557	0.0003	0.0003	9.6211	3.11815E-05	311.8146
8	0.1558	0.1559	0.0001	0.0001	9.6211	1.03938E-05	103.9382
9	0.1515	0.1517	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
10	0.158	0.1587	0.0007	0.0007	9.6211	7.27568E-05	727.5675
11	0.1484	0.1574	0.009	0.009	9.6211	0.000935444	9354.4397
12	0.1595	0.1597	0.0002	0.0002	9.6211	2.07876E-05	207.8764
13	0.1542	0.1576	0.0034	0.0034	9.6211	0.00035339	3533.8994
14	0.1553	0.165	0.0097	0.0097	9.6211	0.001008201	10082.0072
15	0.1513	0.1531	0.0018	0.0018	9.6211	0.000187089	1870.88794
16	0.1476	0.1492	0.0016	0.0016	9.6211	0.000166301	1663.0115

Tabla 69. Relación de DPA con la cantidad de OMC de NC LA 1%, aplicada al voluntario 3.

No. cinta	DP (nm)	DPA(nm)	DPA/Grosor SC	Absorb (nm)	mcg OMC
1	2390.5790	2390.5790	0.1152	0.8574	0.8641
2	1143.3204	3533.8994	0.1704	0.7491	0.7558
3	831.5057	4365.4052	0.2105	0.5177	0.5244
4	1455.1350	5820.5402	0.2806	0.1126	0.1193
5,6	1351.1968	7171.7371	0.3458	0.0359	0.0426
7,8	415.7528	7587.4899	0.3659	0.0158	0.0225
9,10	935.4439	8522.9339	0.4110		
11,12	9562.3161	18085.2501	0.8721		
13,14	13615.9067	31701.1568	1.5287		
15,16	3533.8994	35235.0562	1.6992		

## XI. ANEXO 3

## • Análisis Estadístico

Para comprobar los resultados obtenidos se obtuvieron los datos promedios de cada una de las formulaciones utilizadas y se construyó la siguiente tabla:

Tabla 70. Valores Distancia de Penetración Acumulada y Cantidad e OMC promedio para cada formulación. EM: Emulsión; NE: Nanoemulsión; NC: Nanocápsulas.

	CONTROL		OLEATO		LAURATO	
	DPA	mcg OMC	DPA	mcg OMC	DPA	mcg OMC
EM	0.5299	2.2588	0.4687	2.5908	0.5619	2.5908
NE	0.6206	2.5148	0.4724	4.6010	0.8603	4.6010
NC	0.6180	1.6595	0.5705	2.6864	0.6650	2.6864
DESV EST	0.0515	0.4389	0.0577	1.1339	0.1515	1.1339

Con la idea de conocer qué cantidad de OMC y qué tanto penetra en la piel, se realizaron las siguientes tablas.

La Tabla 7 y Gráfico 13 se construyeron con los datos totales de cantidad de OMC obtenidos en cada una de las formulaciones utilizadas.

La Tabla 8 y Gráfico 14 nos muestra la distancia de penetración total de OMC en cada una de las formulaciones y con el promotor de absorción utilizado.

Para determinar si existían diferencias entre las formulaciones, se realizó un análisis de dos factores, 1) la cantidad de OMC y 2) la DP de OMC. En cada uno de estos factores dos variables a) la formulación y b) el promotor de absorción utilizado.

Tabla 71. Valores para realizar el análisis de varianza de dos factores en cuanto a la cantidad de OMC.

	CONTROL	OLEATO	LAURATO
EMULSION	2.5031	2.5208	2.5165
	2.6542	2.1988	3.2235
	1.6191	2.7027	2.0324
NANOEMULSION	2.5599	2.8282	4.4736
	2.4616	3.0128	4.6515
	2.5228	3.1154	4.6778
NANOCAPSULAS	1.5178	2.3062	2.7234
	1.9956	1.6402	3.0292
	1.4653	1.3248	2.3066

Tabla 72. Resultados del análisis de varianza de dos factores, para la cantidad de OMC

RESUMEN	CONTROL	OLEATO	LAUREATO	Total		
<i>EMULSION</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	6.7766	8.2256	7.772	22.7747		
Promedio	2.2588	2.7418	2.5908	2.5305		
Varianza	0.3126	0.0590	0.3588	0.2284		
<i>NANOEMULSION</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	7.5444	8.9565	13.8030	30.3040		
Promedio	2.5148	2.9855	4.6010	3.3671		
Varianza	0.0024	0.0211	0.0123	0.9069		
<i>NANOCAPSULAS</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	5.4448	5.2713	7.4917	18.2079		
Promedio	1.8149	1.7571	2.4972	2.0231		
Varianza	0.3143	0.2510	0.0443	0.2795		
<i>Total</i>						
Cuenta	9	9	9			
Suma	19.7659	22.4535	29.0672			
Promedio	2.1962	2.4948	3.2296			
Varianza	0.2514	0.4000	1.1633			
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Muestra	8.2911	2	4.1455	27.1095	3.71183E-06	3.5545
Columnas	5.0918	2	2.5459	16.6485	8.06511E-05	3.5549
Interacción	3.4746	4	0.8686	5.6804	0.003879159	2.9277
Dentro del grupo	2.7525	18	0.1529			

Los resultados anteriores demuestran que si hay diferencias en el tipo de formulación y promotor utilizado, por ello se realiza la prueba de medias o Prueba de Duncan. Para conocer entre que formulación y promotor existen diferencias.

Tabla 73. Valores para realizar el análisis de varianza de dos factores en cuanto a la distancia de penetración.

	CONTROL	OLEATO	LAUREATO
EMULSION	0.5815	0.5815	0.7615
	0.6155	0.6639	0.6833
	0.3859	0.4410	0.5012
NANOEMULSION	0.5953	0.5884	0.5012
	0.6155	0.4119	0.8336
	0.6509	0.4168	0.7851
NANOCAPSULAS	0.7754	0.8280	0.9761
	0.5573	0.5476	0.6731
	0.5212	0.3358	0.3458

Tabla 74. Resultados del análisis de varianza de dos factores, para la distancia de penetración.

RESUMEN	CONTROL	OLEATO	LAUREATO	Total		
<i>EMULSION</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	1.5830	1.6866	1.9461	5.2158		
Promedio	0.5276	0.5622	0.6487	0.5795		
Varianza	0.0153	0.0127	0.0178	0.01438		
<i>NANOEMULSION</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	1.8618	1.4172	2.1200	5.3991		
Promedio	0.6206	0.4724	0.7066	0.5999		
Varianza	0.0007	0.0101	0.0322	0.02131		
<i>NANOCAPSULAS</i>						
Cuenta	3	3	3	9		
Suma	1.8540	1.7115	1.9952	5.5608		
Promedio	0.6180	0.5705	0.6650	0.6178		
Varianza	0.01890	0.0609	0.0993	0.04648		
<i>Total</i>						
Cuenta	9	9	9			
Suma	5.2989	4.8154	6.0614			
Promedio	0.5887	0.5350	0.6734			
Varianza	0.01086	0.0231	0.0380			
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Muestra	0.0066	2	0.0033	0.1110	0.8955	3.5545
Columnas	0.0876	2	0.0438	1.4710	0.2560	3.55459
Interacción	0.0332	4	0.0083	0.2792	0.8875	2.9277
Dentro del grupo	0.5365	18	0.0298			
Total	0.6641	26				

Los resultados de la tabla anterior demuestran que no hay diferencia significativa entre las formulaciones y el promotor utilizado; con respecto a la distancia de penetración.

- Prueba de Duncan

Tabla 75. Valores de cantidad de OMC, obtenidos en cada formulación para la Prueba de Duncan.

	CONTROL	OLEATO	LAUREATO
EMULSION	2.50316	2.5208	2.5165
	2.6542	2.1988	3.2235
	1.6191	2.7027	2.0324
NANOEMULSION	2.5599	2.8282	4.4736
	2.4616	3.0128	4.6515
	2.5228	3.1154	4.6778
NANOCAPSULAS	1.5178	2.3062	2.7234
	1.9956	1.6402	3.0292
	1.4653	1.3248	2.3066

DESVIACION ESTANDAR GLOBAL (Sp): 0.0371263

La obtención de esta desviación global (Sp) se obtiene con la siguiente fórmula y es un parámetro importante para esta prueba.

$$\sqrt{\frac{(n_1-1)(\text{desv. Est. 1})^2 + (n_2-1)(\text{desv. Est. 2})^2 + \dots + (n_3-1)(\text{desv. Est. 3})^2}{(n_1-1) + (n_2-1) + (n_3-1) + \dots}}$$

Tabla 76. Valores de la Prueba de Duncan para cantidad de OMC.

	1(NC CONT)	2(NC OL1%)	3(EM CONT)	4(EM OL1%)	5(NE CONT)	6(EM LA1%)	7(NC LA1%)	8(NE OL1%)	9(NE LA 1%)
VALORES TABLAS		3.26	3.39	3.47	3.52	3.55	3.56	3.56	3.56
PROMEDIOS SIGNIFICATIVOS		0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.1321	0.1321	0.1321
PROMEDIOS	1.6595	1.7571	2.2588	2.4741	2.5148	2.5908	2.6864	2.9855	4.6010

No. De Muestras : número de muestras involucradas en la prueba.

Valores Tablas: corresponden a los valores obtenidos de tablas para esta prueba.

Promedios significativos: Promedios significativos se obtienen de la multiplicación entre la  $S_p$  y los Valores de tablas.

Promedio: son los promedios de cada formulación, ordenados de menor a mayor.

Tabla 77. Resultados de la Prueba de Duncan para cantidad de OMC.

9(NE LA 1%)	8(NE OL1%)	7(NC LA1%)	6(EM LA1%)	5(NE CONT)	4(EM OL1%)	3(EM CONT)	2(NC OL1%)
2.9414	1.3259	1.0268	0.9312	0.8552	0.8145	0.5992	0.0975
2.8438	1.2284	0.9293	0.8337	0.7577	0.7170	0.5017	
2.34213	0.7266	0.4275	0.3319	0.2559	0.2152		
2.1268	0.5113	0.2123	0.1166	0.0406			
2.0861	0.4707	0.1716	0.0760				
2.0101	0.3947	0.0956					
1.9145	0.2990						
1.6154							

Se obtienen de restar al no. 9 el valor del no. 1 y así consecutivamente.

Se realizan varias combinaciones entre cada muestra si la diferencia es menor al promedio significativo de cada muestra no hay diferencia; de lo contrario si hay diferencias entre la media o los promedios.

Tabla 78. Combinación de resultados de la Prueba de Duncan, para cantidad OMC.

Comparación de los promedios significativos para NE LA1 %								
		NC OL1%	EM CONT	EM OL1%	NE CONT	EM LA1%	NC LA1%	NE OL1%
NE LA 1% - NC CONT	2.9414	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA 1% - NC OL1 %	2.8438	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - EM CONT	2.3421	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - EM OL 1%	2.1268	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - NE CONT	2.0861	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - EM LA1%	2.0101	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - NC LA1%	1.9141	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
NE LA1% - NE OL1%	1.6154	0.1210	0.1258	0.1288	0.1306	0.1317	0.132169628	0.132169628
Comparación de los promedios significativos para NE OL1%								
		NC OL1%	EM CONT	EM OL1%	NE CONT	EM LA1%	NC LA 1%	
NE OL1% - NC CONT	1.3259	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - NC OL1 %	1.2284	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - EM CONT	0.7266	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - EM OL 1%	0.5113	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - NE CONT	0.4707	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - EM LA1%	0.3947	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
NE OL1% - NC LA1%	0.2990	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317	0.132169628	
Comparación de los promedios significativos para NC LA 1%								
		NC OL1%	EM CONT	EM OL1%	NE CONT	EM LA1%		
NC LA1% - NC CONT	1.0268	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
NC LA1% - NC OL1 %	0.9293	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
NC LA1% - EM CONT	0.4275	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
NC LA1% - EM OL 1%	0.2123	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
NC LA1% - NE CONT	0.1716	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
NC LA1% - EM LA1%	0.0956	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306	0.1317		
Comparación de los promedios significativos para EM LA 1%								
		NC OL1%	EM CONT	EM OL1%	NE CONT			
EM LA1% - NC CONT	0.9312	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306			
EM LA1% - NC OL1 %	0.8337	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306			
EM LA1% - EM CONT	0.3319	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306			
EM LA1% - EM OL 1%	0.1166	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306			
EM LA1% - NE CONT	0.0760	0.1210	0.1258	0.1258	0.1306			

Continuación:

## Comparación de los promedios significativos para NE CONT

		NC OL1%	EM CONT	EM OL1%
NE CONT - NC CONT	0.8552	0.1210	0.1258	0.1258
NE CONT - NC OL1 %	0.7577	0.1210	0.1258	0.1258
NE CONT - EM CONT	0.2559	0.1210	0.1258	0.1258
NE CONT - EM OL 1%	0.0406	0.1210	0.1258	0.1258

## Comparación de los promedios significativos para EM OL1%

		NC OL1%	EM CONT
EM OL1% - NC CONT	0.8145	0.1210	0.1258
EM OL1% - NC OL1 %	0.7170	0.1210	0.1258
EM OL1% - EM CONT	0.2152	0.1210	0.1258

## Comparación de los promedios significativos para EM CONT

		NC OL1%
EM CONT - NC CONT	0.5992	0.1210

Considerando estos resultados si encontramos diferencias en cuanto al tipo de promotor y formulación utilizada en dicha prueba. Esta diferencia se encuentra muy marcada en cuanto a la formulación NE LA 1%; en donde encontramos diferencias al compararla con las demás formulaciones (estos datos se ilustran en el párrafo 1 de la tabla 78).

También encontramos que no hay diferencia en utilizar EM LA 1% y NC LA 1%, EM LA1% y NE CONT, EM OL1% Y EM CONT; pues su diferencia es menor que el promedio significativo.

Lo anterior nos indica que existe mayor cantidad de OMC en la NE LA 1%, después NE OL1% y NC LA 1%. Encontrando que no hay diferencia si utilizamos el tipo de formulación y promotor en los siguientes casos: EM LA 1%, NC LA1%, EM LA1%, NE CONT, EM OL1% y EM CONT; ya que se encontrarían cantidades similares de OMC.

**XII. BIBLIOGRAFIA.**

1. Katzung, B.G. Farmacología Básica y Clínica. El Manuel Moderno. 3ª. Ed. México 1987; pp443-449.
2. Moore, R.J. Cosmetología de Harry. Chemical Publishing. 7ª Ed. USA; pp 5-13, 249-291.
3. Boya, V. Atlas de Histología y Organografía, Panamericana, España 1998; pp 209-239.
4. Bronaugh R.L. Percutaneous Absorption –Mechanism- Methodology drug delivery. 2ª Ed. USA 1989; pp 197- 233, 415-431.
5. Pearce E.C. Manual de Anatomía y Fisiología. Eliciem. 2ª Ed. España 1981; pp309-317.
6. [www.nlm.nih.gov/.../ency/ esp\\_imagepages/8912.htm](http://www.nlm.nih.gov/.../ency/esp_imagepages/8912.htm)
7. Maritni Marie-Claude, Introduction á la dermophacie et á la cosmétologie, Medicales Internationales, Paris 2003 ; pp 73-85.
8. Barry B.W., Modo of action of penetration enhancers in human skin. J. of Controlled Release 6 (1987) 85-97.
9. Mallol J. Filtros Solares. Piel 1987, 2 (6) 226-230.
10. Lowe Nicholas J., Shaath Nadim, Pathak Madhu A. . Suncreens Development, evaluation and regulatory aspects. Ed. Dekker , USA 1997, pp3-31
11. Ferguson J., Determination of sun protection factors. Correlation in vivo human studies and in vitro skin cast method. International Journal of Cosmetics Science 10 (1988) 117-129.
12. Ganem, R.A., Quintanar G.D. Uso de promotores de absorción percutánea. Ciencia Cosmética 4 (1998) 19-25.
13. A. Ganem-Quintanar, Y.N. Kalia, F. Falson-Rieg, P. Buri. Mechanisms of oral permeation enhancement. International Journal Pharmaceutics 156 (1997) 127-142.
14. William J. Drug transport from thin applications of topical dosage forms: Development of methodology. Pharmaceutical Research Vol. 5, No. 6, 1998; 377-382.

15. Howard I. Maibach, Marc Paye, Handbook of cosmetics and technology, Ed. Dekker, USA 2001, pp 156, 157, 183- 187.
16. Sonnevile-Aubrun, J. T. Simmonnet, F. Alloret, Nanoemulsions: e new vehicle for skincare products, Advances in Colloid and Interface Science 108-109 (20074) 145-149.
17. Huailiang Wu, Chandrasekharan Ramachandran, Norman D. Weiner, Blake J. Roessler, Topical of hydrophilic compounds using water-in-oil nanoemulsions, International Journal of Pharmaceutics 220 (2001) 63-75.
18. Quintanar, G.D. Sistemas nanoparticulados aplicados a productos cosméticos. Ciencia Cosmética 4 (1998) 56-62.
19. Quintanar-Guerrero D; Preparation techniques and mechanism of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers. Drug Dev. Int. Pharm 24 (1988) 113-117
20. López C.M. Ganem R.A. La técnica del tape stripping como método para estudiar la penetración de substancias en la piel. Química Cosmética (2000).
21. Folleto de información técnica del Fabricante Ryoto Sugar (Japón).
22. [www.echinachem.com](http://www.echinachem.com)
23. [www.physchem.ox.ac.uk/](http://www.physchem.ox.ac.uk/)
24. Aninash, N. Influence of skin irritants on percutaneous Absorption. Pharmaceutical Research 10 (1993) 1756-1759.
25. Reyes, P. Bioestadística Aplicada. Trillas, México 1990, pp 113-131, 204-208.
26. Bindschaedler C., Gurry R. and Doelker, E., Process for ppreparing a powder of water-insoluble polymer which can be redispersed in a liquid phase, the resulting power and utilization phase, the resulting powder and utilization thereof. Eur. Paf. PCT/EP/88/00281 (1988).
27. Remington, Farmacia. 19ª ed., Panamericana, Argentina 1998; PP 445-451.
28. Smith, E. Maibach. Percutaneous penetration Enhancers. CRS Press USA 1995, pp 5-15, 245-251.

29. Anderson C.R.. Practical statistics for Analytical Chemist, Ed. Van Nostrand New York 1987, pp. 204-236.
30. M.A. Thevenin, J.L. Grossiord, M.C. Poelman. Sucrose esters/cosurfactant microemulsion system for transtradermal delivery: assessment of bicontinuous structures. International Journal of Pharmaceutics 137 (1996) 177-186.
31. Transdermal drug delivery –Development issues and research initiatives- . Marcel Dekker Inc. USA 1989; pp 1-17, 261-265.
32. Kenneth W. Penetration Enhancers and their Use in transdermal therapeutic systems. Eastman, USA 1988; pp 197- 233.
33. A. Ganem-Quintanar, D. Quintanar-Guerrero, F. Falson-Rieg, P. Buri. Ex vivo oral mucosa permeation of lidocaine hydrochloride with sucrose fatty acid esters as absorption enhancers. International Journal of Pharmaceutical 173 (1998) 203-210.
34. Aarti Naik, Louk A.R.M. Pechtold, Russell O. Potts, Richard H. Guy. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement in vivo humans. Journal of Controlled Release 37 (1995) 299-306.
35. Pilar Calvo, José Vila-jato, María Alonso. Comparative *in vitro* evaluation of several colloidal systems nanopartycles, nanocapsules and nanoemulsions, as ocular drug carriers. Journal of Pharmaceutical Sciences 85 (1996) 530-536.
36. Amira Zeevi, Samuel Klang, Valeri Alard, Fabianne Brossard, Simón Benita, Design and characterization of a positively charged submicron emulsion containing a sunscreen agent. International Journal of Pharmaceutics 108 ( 1994) 57-68.
37. Brady R.P., Sunscreens: the current rules and controversies. Cosmetics 105 (1990) 25-32.
38. Stanley W., Anatomía y Fisiología Humana, 2<sup>a</sup> ed., Interamericana, México 1982; pp 78-86.
39. Lowe N. Suncreens. Marcel Dakker, Inc. USA1990; pp 85-101.

40. Swarbrick J. Enciclopedia of pharmaceutical technology. 2<sup>a</sup> ed., Marcel Dekker, USA 2002; pp 1-7, 19-21, 945-959, 1066-1070.
41. Cazarez D. J. Estudio del efecto del pH sobre la absorción percutánea de lidocaína utilizando laurato y oleato de sacarosa como promotores. 2003. FES-Cuautitlan.
42. Trujillo R.M. Estudio del efecto Promotor del laurato de sacarosa sobre la permeación de fármacos a través de la piel. 2004, FES-Cuautitlan.
43. Ayala B.H.A., Quintanar G., Kalia Y.N. Naik, Cornejo-Bravo, Ganem-Quintanar. Effects of sucrose oleate and sucrose laureate on *in vivo* human stratum corneum permeability. Journal Pharmaceutical Research VOL 20 No. 8 pp 1267-2727..
44. Arroyo Ruiz G. Estudio de las propiedades fotoprotectoras-cosméticas del extracto de Amphipterygum adtringes (cuachalalate), 1994, FES-Cuautitlan.
47. Urdí, S.B. The role of stratum corneum in electrically facilitated transdermal drug delivery. Journal of Controlled Release 37 (1995) 225-238.
48. Wissing S. A., Müller R.H., Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: *in vitro* release and *in vivo* skin penetration, Journal Controlled Release 81 (2002) 225-233.
49. Pellet M.A. Roberts M.S. Hadgraft J. Supersaturated solutions evaluated with an *in vitro* stratum corneum tape stripping technique. International Journal Pharmaceutics 151 (1997) 91-98.
50. Alvarez-Román R., Barré G., Guy R.H., Fessi H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 52 (2001) 191-195.
51. Jiménez M.M., Pelletier J., Bobin M. F., Martini M.C., Influence of encapsulation on the *in vitro* percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate, International Journal of Pharmaceutics (2004) article in press.