



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Formulación de una crema de ácido hialurónico  
con propiedad antienvjecimiento**

**TESIS**

Que para obtener el título de:

**Química Farmacéutico Biológica**

**PRESENTA**

Martínez Morales Tania

**DIRECTOR DE TESIS**

M. en F. Leticia Huerta Flores

**ASESOR DE TESIS**

M. en A. Teresa Benítez Escamilla

Ciudad de México, 2018



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.

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser parte de ella y tener no sólo acceso al conocimiento sino también al deporte y cultura.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por mi formación profesional; teniendo en su mayoría a grandes maestros en la carrera que más allá de dar clase siempre buscan la mejora en la formación del alumno, en aconsejarnos para prepararnos e ir por más de lo que se nos da.

A mi directora de tesis la M. en F. Leticia Huerta Flores y mi asesora la M.en A. Teresa Benítez Escamilla por darme la oportunidad de trabajar bajo su asesoría y la confianza que en mi depositaron, además de sus consejos y ayuda durante el desarrollo del proyecto.

A la Dra. Lourdes Castillo Granada que a través del proyecto PAPIME PE206115, se obtuvieron los espectros IR necesarios para este proyecto.

A la empresa Químicos Lyontec por proporcionar la mayoría de los insumos necesarios para el desarrollo del proyecto.

A los alumnos de la FES Zaragoza que participaron en las pruebas sensoriales para evaluar el producto desarrollado, gracias por su cooperación y tiempo dedicado.

## *Dedicatorias*

*A mis padres porque sin su apoyo no estaría donde me encuentro hasta este momento tan importante de mi vida. Por la familia que me dieron, su confianza, su amor y siempre estar para mí cuando los necesito.*

*A mis hermanas Adriana, Rebeca, Cristel y mis hermanos Guillermo y Sergio a quienes quiero mucho y que siempre aprendo de cada uno de ellos, por sus consejos y acompañarme en las buenas y en las malas.*

*A mis amigas Alicia, Carolina, Karen y Pamela que conozco desde que entre a la Facultad, por los momentos compartidos dentro y fuera de la Facultad, por las experiencias, risas y sobre todo por su amistad.*

*A mi mejor amigo Eduardo Mendoza por ser más que mi amigo, por sus consejos y por todos aquellos momentos inolvidables que pasamos en la Facultad.*

*Y en especial para mis compañeros y amigos del área terminal (Industrial) con quienes conviví el último e inolvidable año de la Universidad, de quienes aprendí no sólo en el ámbito académico sino también que quien persevera alcanza, a trabajar en equipo y que siempre tenemos que ver hacia adelante.*

# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 Estudios de preformulación y formulación.....	3
2.1.1 Estabilidad en solución .....	4
2.1.2 Estabilidad en estado sólido .....	5
2.1.3 Estabilidad de productos cosméticos .....	5
2.2 Inicio de los cosméticos .....	6
2.3 Formulación de los cosméticos .....	7
2.4 Clasificación de los cosméticos.....	8
2.5 Normatividad en los cosméticos.....	10
2.5.1 Normatividad cosmética en México .....	10
2.5.2 Normatividad cosmética Internacional .....	11
2.6 Cosmético y Cosmecéutico.....	14
2.7 Evaluación de la eficacia de los productos cosméticos.....	15
2.8 La piel y su estructura .....	17
2.8.1 Funciones de la piel .....	19
2.8.2 Tipos de piel.....	19
2.8.3 Propiedades biomecánicas de la piel.....	20
2.8.4 El envejecimiento de la piel.....	20
2.9 Crema .....	22
2.9.1 Emulsión .....	23
2.9.2 Componentes de una emulsión .....	23
2.9.3 Factores importantes en la formulación .....	27
2.9.4 Estabilidad de las emulsiones.....	27
2.10 Ácido hialurónico (AH).....	28
2.10.1 Descripción .....	28
2.10.2 Estructura química .....	28
2.10.3 Funciones biológicas .....	29
2.10.4 Usos: médico y terapéutico.....	30

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	32
IV. HIPÓTESIS .....	34
V. OBJETIVOS .....	35
VI. MATERIAL Y MÉTODOS .....	36
6.1 Material .....	36
6.2 Métodos .....	41
6.2.1 Diagrama de flujo .....	41
6.2.2 Estudio de preformulación .....	42
6.2.3 Estudio de formulación .....	45
6.2.4 Estabilidad de la formulación de acuerdo a ANVISA .....	48
6.2.5 Escalamiento .....	48
6.2.6 Ciclaje térmico .....	49
6.2.7 Acondicionamiento .....	50
6.2.8 Pruebas sensoriales .....	50
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	51
VIII. CONCLUSIONES .....	69
IX. SUGERENCIAS .....	70
X. REFERENCIAS .....	71
XI. ANEXOS .....	76

## I. INTRODUCCIÓN

Un cosmético se define como las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana.<sup>1,2,3</sup>

Debido al gran consumo de cosméticos, la industria cosmética representa un mercado de 217 mil millones de pesos en ventas anuales y tiene una actividad de comercio exterior significativa. En México existe la Cámara Nacional de la Industria de Productos Cosméticos (CANIPEC) organismo que representa a 63 empresas entre las cuales se tiene a L'Oréal, Unilever, Natura, Avon, Grisi y Clorox en México.

Se encuentra a México como el segundo mercado en consumo de cosméticos y productos para el cuidado del hogar en América Latina después de Brasil, sin embargo nuestro país es el primer lugar en exportación.<sup>4</sup>

Dentro de los cosméticos de mayor consumo se encuentran aquellos destinados al antienvjecimiento o mantener en buen estado el aspecto de la piel puesto que la eterna juventud es un sueño de la humanidad desde la más remota antigüedad, la búsqueda constante e incontenible de la belleza en el curso de todas las épocas, a pesar de los obstáculos de la índole moral, religiosa o social nos ha conducido a la cosmetología moderna.<sup>5</sup> Encontrando en el mercado distintos tipos de formulaciones cosméticas según su forma farmacéutica o galénica.<sup>6</sup> Las cremas forman la clase más importante de preparados cosméticos que se usan para acondicionar o embellecer la piel.<sup>7</sup> Por lo cual las emulsiones son las fórmulas cosméticas más adecuadas para los productos antienvjecimiento.<sup>6</sup>

El envejecimiento de la piel va acompañado de cambios en el contenido de ácido hialurónico que se deteriora, esto hace que la piel vaya perdiendo flexibilidad y capacidad de retener agua, por lo que es necesario utilizar productos que tengan

esta sustancia ya que ayuda a mantener la hidratación de la piel y por tanto a retrasar los efectos del envejecimiento.<sup>8</sup>

En este trabajo se realizaron los estudios de preformulación y formulación de una crema como producto cosmético con ácido hialurónico con el objetivo de obtener una formulación que sea química, física y microbiológicamente estable, además de proponer un Procedimiento Normalizado de Operación para evaluarla y conocer su aceptación visual y sensorial por parte del consumidor.



## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Estudios de preformulación y formulación**

La elaboración industrial de un medicamento pasa previamente por una etapa de preformulación y desarrollo, con el objetivo de diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación para ser consistente en cuanto a eficacia, seguridad y estabilidad.

La etapa de preformulación se basa en el conocimiento de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo, que pueden afectar al diseño y desarrollo de la forma farmacéutica que resulte más adecuada a la vía de administración en cuanto a eficacia y proceso de fabricación.

Se evalúan en esta etapa, la cristalinidad y el polimorfismo del principio activo, el punto de fusión, la solubilidad, el tamaño de partícula, la estabilidad y la compatibilidad con el resto de los componentes de la formulación. También deben caracterizarse las propiedades de los excipientes y justificar su incorporación a la formulación, a su vez identificar aquellas etapas del proceso de fabricación críticas para la calidad del producto terminado.<sup>9</sup>

Conocer la estabilidad física y química del principio activo en el estado sólido y líquido (en solución) es muy importante en el desarrollo de un medicamento por varias razones. A largo plazo la estabilidad de la formulación puede predecir el tiempo de vida media del producto comercializado, sin embargo para la formulación, el cuidadoso trabajo de preformulación habrá caracterizado el principio activo de forma tal que se disponga de una elección racional de condiciones y excipientes.

Por lo tanto dentro de los objetivos de preformulación se encuentra también identificar las condiciones a las que el principio activo es sensible e identificar los perfiles de degradación bajo condiciones de temperatura, pH, luz y oxígeno. Las principales vías de degradación del principio activo en solución son hidrólisis, oxidación o medios fotoquímicos.

Lo anteriormente mencionado es establecido específicamente para un medicamento pero ya que un cosmético puede o no contener una sustancia activa es conveniente realizarlo también en su desarrollo.<sup>10</sup>

## 2.1.1 Estabilidad en solución

### 2.1.1.1 Hidrólisis

Mecánicamente, la hidrólisis tiene lugar en dos etapas. En primera instancia, un nucleófilo, tal como agua o el ion  $^-OH$ , se agrega, por ejemplo, a un carbono de acilo, para formar un intermedio a partir del cual el grupo saliente se separa. La estructura del compuesto afectará la velocidad a la que se produce esta reacción, y cuanto más fuerte sea el ácido conjugado saliente, más rápida será la reacción de degradación.

La degradación por hidrólisis se ve afectada por una serie de factores, de los cuales el pH de la solución, las sales tampón y la fuerza iónica son los más importantes. Además, la presencia de co-solventes, agentes quelantes y surfactantes pueden afectar este tipo de degradación.

El pH de la solución es uno de los principales determinantes de la estabilidad de un compuesto. Por lo tanto, aunque es prudente ajustar el pH al valor deseado para optimizar la estabilidad, esto siempre debe hacerse con la mínima concentración necesaria.<sup>10</sup>

### 2.1.1.2 Oxidación

La reacción Reducción/Oxidación (redox) involucra la transferencia ya sea de átomos de hidrógeno/ oxígeno o de electrones. La oxidación es promovida por la presencia de oxígeno y la reacción puede iniciar por calor, luz o trazas de iones metálicos que producen radicales libres orgánicos. Estos radicales propician la reacción de oxidación.<sup>10</sup>

### 2.1.2 Estabilidad en estado sólido

La degradación en estado sólido puede ser diferente del estado líquido en medida que los conceptos de concentración y orden de reacción son menos apreciables. Sin embargo las reacciones de degradación en estado sólido pueden ser más complejas y pueden involucrar tanto la oxidación como la reducción juntas.<sup>10</sup>

### 2.1.3 Estabilidad de productos cosméticos

El estudio de estabilidad de productos cosméticos contribuye en:

1. Orientar el desarrollo de la formulación y del material de acondicionamiento adecuado.
2. Proporcionar ayuda para el perfeccionamiento de las formulaciones.
3. Estimar el plazo de validez y proporcionar datos para su confirmación.
4. Auxiliar en el monitoreo de la estabilidad organoléptica, físico-química y microbiológica, produciendo información sobre la confiabilidad y seguridad de los productos.<sup>11</sup>

#### 2.1.3.1 Factores que influye en la estabilidad

Conforme al origen de las alteraciones pueden ser clasificadas como extrínsecas, cuando son determinadas por factores externos; o intrínsecas cuando son determinadas por factores inherentes a la formulación.

Los factores extrínsecos se refieren a los factores a los cuales el producto está expuesto tales como: tiempo (envejecimiento del producto), temperatura, luz y oxígeno, humedad, material de acondicionamiento, microorganismos y vibración.

Los factores intrínsecos están relacionados a la propia naturaleza de las formulaciones y sobre todo a las interacciones de sus ingredientes entre sí o con el material de acondicionamiento, y se consideran como incompatibilidades físicas o químicas, que pueden o no ser visualizadas por el consumidor.

Incompatibilidad física: ocurre en el aspecto físico de la formulación como son la precipitación, separación de fases, formación de grietas, entre otras.

Incompatibilidades químicas: se encuentran las que se mencionan a continuación.

- El pH
- Reacciones de óxido-reducción
- Reacciones de hidrólisis
- Interacción entre los ingredientes de la formulación
- Interacción entre los ingredientes de la formulación y el material de acondicionamiento.

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo en tres tipos:

1. Estabilidad preliminar: que tiene como objetivo auxiliar y orientar en la elección de las formulaciones.
2. Estabilidad acelerada: tiene como objetivo proporcionar datos para prever la estabilidad del producto, tiempo de vida útil y compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento.
3. Estabilidad de larga duración: su objetivo es validar los límites de estabilidad del producto y comprobar el plazo de validez estimado en la prueba de estabilidad acelerada.<sup>11</sup>

## **2.2 Inicio de los cosméticos**

La gran pasión por los cosméticos y perfumes se observa en todas las civilizaciones, tiene que fundamentarse necesariamente en la actividad comercial organizada, cuyos orígenes se encuentran en Egipto alrededor del año 4000 antes de Cristo.

La historia de los cosméticos no se podría describir sin involucrar los fenómenos culturales como las guerras, las artes y la ciencia.<sup>5</sup>

El lápiz labial, tal como se conoce ahora, nació en 1895 en Francia. La “pomade en baton”, como se le denominaba, era elaborada con sebo y cera de abejas. Sin embargo, según algunos hallazgos arqueológicos, el maquillaje para labios era habitual entre sumerios, egipcios, asirios, babilonios, persas, griegos y romanos.

La historia moderna del maquillaje puede situarse en 1907, año en que el químico francés Eugène Schueller, fundador de L'Oreal, inició la producción de una serie de artículos para belleza al inventar el primer tinte sintético para cabello, el Aureole.

Poco después vendría la Primera Guerra Mundial y este suceso histórico, por extraño que parezca, impulsó la investigación en los cosméticos. De pronto los estadounidenses, que tenían que ir a la guerra, tuvieron que ser sustituidos laboralmente por las mujeres. Estas mujeres trabajadoras, independientes social y económicamente, disponían de ingresos propios y por tanto podían gastar en productos de belleza. Este fenómeno explica tal vez la aparición, en los años 20, de las cadenas de tiendas departamentales, que a su vez coincidió con el primer crecimiento importante de la industria de los cosméticos, pues había una gran demanda que satisfacer.

Sin embargo, a Max Factor se le considera el padre del maquillaje moderno, pues este maquillista polaco llegó a Hollywood en 1908 para contribuir a la industria con productos como la polvera, con la que las mujeres podían retocarse el maquillaje dondequiera que estuvieran.<sup>12</sup>

## **2.3 Formulación de los cosméticos**

Los cosméticos pueden estar formados por tres componentes: sustancia activa (puede o no contenerlo), excipientes o vehículo y los correctivos.

### **2.3.1 Sustancia activa**

Componente(s) que define la función del cosmético aunque no necesariamente todos los cosméticos tienen una sustancia activa, dentro de los que sí tienen una sustancia activa encontramos los llamados cosmecéuticos, que si bien no se tiene una categoría regulatoria para ellos, se les considera un híbrido entre cosmético y medicamento como se verá más adelante. Una misma sustancia puede ser sustancia activa en un cosmético pero correctivo en otro (Ej: la esencia de rosa puede ser la sustancia activa de un perfume pero el correctivo de una crema hidratante).<sup>13</sup>

### 2.3.2 Excipiente o vehículo

Son las sustancias donde se puede mezclar o disolver principio(s) activo(s), ya que no se pueden aplicar puros, facilitando la aplicación del producto y son los que determinan la llamada forma cosmética.

### 2.3.3 Correctivos

Un corrector es aquella sustancia que incorporada a un cosmético, mejora sus propiedades o un aspecto de este, estabilizando la fórmula o mejorándola.<sup>14</sup> Por ejemplo: conservadores antimicrobianos, antioxidantes, colorantes, reguladores de pH, otros (espumantes, antiespumantes, emolientes, saborizantes, deslizantes, etc.)<sup>13</sup>

## 2.4 Clasificación de los cosméticos

### 2.4.1. Clasificación sistémica de los cosméticos

Esta clasificación toma como referencia la zona de aplicación y se divide en:

- Cosméticos cutáneos (piel).
- Cosméticos de las producciones córneas (vello, barba, bigote, cabello, uñas) y glandulares (emuntorio cutáneo y perineal).
- Cosméticos de cavidad bucal (labios, dientes).
- Cosméticos de los ojos (parpados, pestañas, cejas, zona periocular).<sup>5</sup>

### 2.4.2 Clasificación de acuerdo con el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios.

Artículo 187. Los productos de perfumería y belleza se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Clasificación de cosméticos de acuerdo con el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios.<sup>15</sup>**

Productos destinados a modificar el olor del cuerpo humano	Productos o preparaciones de uso externo, destinados a preservar, mejorar o modificar la apariencia personal:			Productos o preparados destinados al aseo de las personas	Otros productos
	Para el cabello:	Para uso facial o corporal:	Para manos y uñas		
Antitranspirante	Acondicionador	Aceite	Para el cuidado de las uñas	Champú (Shampoo)	Adhesivos para pestañas
Desodorante	Alaciador	Autobronceador	Para la limpieza de las manos	Dermolimpiador	Uñas postizas
Perfume	Decolorante	Bloqueador solar	Removeedor de cutícula	Jabón de tocador	
	Enjuague	Bronceador	Removeedor o quita esmalte	Para el baño: sales y burbujas	
	Fijador	Crema		Preparaciones para antes y después del afeitado	
	Producto para permanente	Corrector		Toallitas limpiadoras	
	Tinte	Depilatorio			
	Tratamiento capilar	Desmaquillante			
		Epilatorio			
		Gel			
		Loción			
		Maquillaje			
		Maquillaje para ojos			
		Mascarilla			
		Producto para labios			
		Protector o filtro solar			
	Rubor				

## 2.5 Normatividad en los cosméticos

### 2.5.1 Normatividad cosmética en México

Dentro de las normas aplicables en México, se encuentran las siguientes:

- Ley General de la Salud

Se reforman y adicionan diversos artículos, entre ellos se encuentra el Artículo 194 que hace mención del proceso de importación y exportación de las materias primas que intervienen en su elaboración, el Artículo 257 que incluye en la definición de Farmacia...“la comercialización de productos cosméticos y productos de aseo”. También se encuentra el Capítulo IX de Productos cosméticos.<sup>1</sup>

- Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios

Tiene por objetivo la regulación, control y fomento sanitario del proceso, importación y exportación, así como de las actividades, servicios y establecimientos, relacionados con los productos de perfumería, belleza y aseo. Indica además a qué productos se les realiza la prueba de índice de irritación primaria dérmica, índice de sensibilidad, índice de irritabilidad ocular y que se les debe realizar a los productos pruebas biológicas de sensibilidad dérmica para comprobar su hipoalergenicidad.<sup>15</sup>

- Normas Oficiales Mexicanas

En el cuadro 2 se menciona la normatividad para la fabricación y venta de productos cosméticos en México.



<b>Cuadro 2. Normas Oficiales Mexicanas aplicables a la industria cosmética.</b> <sup>2,3,16,17,18</sup>	
Norma	Objetivo
039-SSA1-1993. (Esta fue derogada en 2003 y sustituida por los métodos MGA 0515 irritabilidad en la piel y MGA 0516 irritabilidad ocular)	MGA 0515 y 0516 Determinar la irritabilidad en la piel donde se evalúa la formación de eritema o edema y para la irritabilidad ocular alguna alteración en los ojos.
089-SSA1-1994, Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza.	Establece los métodos de prueba para determinar el contenido microbiano en productos de belleza y precisar si son aptos para uso humano.
141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial.	Establece los requisitos de información sanitaria y comercial que debe ostentar la etiqueta en productos cosméticos de cualquier capacidad preenvasados y destinados al consumidor final.
PROY-NOM-259-SSA1-2014, Productos y servicios. Buenas prácticas de fabricación en productos cosméticos.	Establece los requisitos mínimos necesarios de las buenas prácticas del proceso de fabricación de productos cosméticos.

### 2.5.2 Normatividad cosmética Internacional

De acuerdo con el cuadro 3 se establecen los organismos gubernamentales que regulan a los productos cosméticos en diferentes países tal como Estados Unidos, Unión Europea, Japón, China, Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay.

**Cuadro 3. Órganos legales que regulan la venta de productos cosméticos en diferentes países.**<sup>19-24</sup>

País	Legislación aplicable	Temas abordados
Estados Unidos	<p>Food and Drug Administration (FDA) en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Code of Federal Regulations (CFR) apartado 700</li> <li>• Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD &amp; C Act) y Fair Packaging and Labeling Act (FPLA)</li> </ul>	<p>El Code Federal Regulations (CFR) Titulo 21, nos habla de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposiciones generales y requisitos para los productos cosméticos específicos.</li> <li>• Etiquetado y empaque.</li> <li>• La composición de los ingredientes y materias primas.</li> <li>• Declaraciones de advertencia.</li> </ul>
Unión Europea	<p>Reglamento No 1223/2009: sobre los productos cosméticos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simplificar los procedimientos y racionalizar la terminología.</li> <li>• Darse a los consumidores la posibilidad de pedir información sobre el producto.</li> <li>• La no experimentación con animales.</li> </ul> <p>Como Anexos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informe de la seguridad de los productos cosméticos.</li> <li>• Listas de sustancias prohibidas.</li> </ul>
Japón	<p>Notificación del Ministerio de Salud y Bienestar No.331 de 2000 “Standards for cosmetics”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prohibición de ingredientes distintos de los conservantes, los absorbedores de UV y los colores de alquitrán.</li> <li>• Limitación de la inclusión de ingredientes distintos de los conservantes, los absorbedores de UV y los colores de alquitrán.</li> <li>• Limitación de la inclusión de conservantes, absorbentes de UV y color de alquitrán.</li> </ul>

China	China Food and Drug Administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planes de política sobre la administración y supervisión de los cosméticos.</li> <li>• Formular el sistema de investigación y aplicación de cosméticos y establecer un sistema de retirada, eliminación de los productos defectuosos.</li> </ul>
Argentina Brasil Paraguay Uruguay	<p>La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) por los decretos en las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Habilitación de Establecimientos Disposición N° 346/06 y N° 1109/99</li> <li>• Buenas Practicas de Fabricación Disposición N°6477/12, N° 1402/08,N°799/07, N°7719/06,1107/99</li> <li>• Productos Cosméticos Disposición N° 11276/16, N° 13831/16, N°13832/15, N°6433/15, N°7529/13, entre otros.</li> <li>• Tercerización de productos cosméticos Disposición N° 7726/06</li> <li>• Cosmetovigilancia Disposición N°339/06</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Habilitación de Establecimientos.</li> <li>• Los documento para la Autorización de Funcionamiento/Habilitación de Empresas para elaborar, fabricar, fraccionar, envasar, embalar, acondicionar, almacenar e importar productos de higiene personal, cosméticos y perfumes.</li> <li>• Buenas Prácticas de Fabricación.</li> <li>• Listas de sustancias colorantes permitidas para productos de higiene personal, cosméticos y perfumes.</li> <li>• Lista de sustancias de uso limitado observadas a nivel nacional para Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes.</li> <li>• Listas de sustancias de acción conservadora protectores solares en cosméticos.</li> <li>• Tercerización de productos cosméticos.</li> <li>• Cosmetovigilancia.</li> </ul>
Australia	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos para los importadores comerciales y/o fabricantes de cosméticos.</li> <li>• Requisitos reglamentarios previos y posteriores a la introducción para que coincidan con el perfil indicativo de riesgo de un nuevo producto químico.</li> </ul>

## 2.6 Cosmético y Cosmecético

Un cosmético se define como las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana.<sup>1,2,3</sup>

El término cosmecético se popularizó a finales de los años 70 con el Dr. Albert Kligman.<sup>25, 26</sup> Los cosmecéticos se aplican tópicamente y se les considera un híbrido entre cosmético y medicamento.<sup>24</sup> Un cosmecético es un cosmético para el cuidado de la piel con ingredientes activos que originan cambios en las células de ésta, dando como resultado una apariencia más joven y sana.<sup>27</sup> En el cuadro 4 se encuentran claramente las diferencias entre estos dos términos.

Ahora bien, con respecto al ámbito regulatorio, no hay una categoría para ellos, incluso mundialmente hablando. Principalmente porque los tres mercados líderes en cosméticos a nivel mundial (EU, Europa, Japón) no tienen un consenso establecido respecto a la manera de clasificar y regular los productos para el cuidado de la piel. Legalmente tampoco existe una definición de cosmecético.<sup>28</sup>

Dentro de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), el Suplemento para Dispositivos Médicos considera dentro de estos a los productos higiénicos como los materiales y sustancias que se aplican en la piel o cavidades corporales que tengan acción farmacológica o preventiva, clasificando como clase I a shampoos anticaspa, enjuagues anticaspa, cremas anti-arrugas y jabones antibacteriales.<sup>29</sup>

En México no existe una definición de cosmecético, sin embargo en el artículo 195 del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, se mencionan a los productos de tratamiento cosmético; pero ningún otro documento oficial indica su definición, ni mucho menos existen normas que refieran su análisis o manejo.<sup>15</sup>

<b>Cuadro 4. Comparación de cosmético vs cosmeceútico.<sup>30</sup></b>	
<b>Cosmético</b>	<b>Cosmeceútico</b>
Sustancia o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano con el fin principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en un buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana.	Cosmético para el cuidado de la piel que contiene ingredientes activos para originar cambios en las células de la piel y hacer que esta parezca más joven y sana.
Sus ingredientes activos actúan de manera superficial en la piel.	Los ingredientes activos que contienen actúan a nivel celular ya sea con propiedades terapéuticas, preventivas, que se reflejan en una mejora del aspecto de la piel.
No retardan el envejecimiento de la piel.	Debido a que son más concentrados y más efectivos, proporcionan mejores beneficios para retardar el envejecimiento de la piel.
Están regulados por las autoridades pertinentes en cada país.	No hay regulación al respecto de su producción, distribución o uso.

## **2.7 Evaluación de la eficacia de los productos cosméticos**

Dependiendo del uso del producto cosmético, es posible utilizar y combinar varios enfoques experimentales para la evaluación del producto:

- El enfoque sensorial (vista, tacto, olfativa) por los propios consumidores o expertos.
- El enfoque instrumental que favorece criterios específicos medidos utilizando enfoques in vivo, ex vivo o in vitro que no reproducen las condiciones normales de

uso de los productos, sino que permiten el análisis objetivo de actividades específicas tomadas fuera de contexto o intentan replicar partes clave del ciclo de uso del producto bajo condiciones controladas.

## 2.7.1 Evaluación en voluntarios humanos

### 2.7.1.1 Pruebas sensoriales

Proporcionan información sobre parámetros observados o percibidos.

#### 2.7.1.1.2 Evaluaciones automáticas

- Pruebas de los consumidores

Una prueba de uso evalúa la percepción de los consumidores sobre la eficacia del producto y propiedades cosméticas basadas en parámetros que pueden observar o sentir.

- Pruebas realizadas por paneles expertos capacitados

La evaluación sensorial permite elaborar un perfil del producto según criterios predefinidos. Deben llevarse a cabo con la ayuda de un panel de expertos capacitados, siguiendo un protocolo bien definido, con criterios sensoriales.

#### 2.7.1.1.3 Evaluación por expertos profesionales

- Pruebas bajo supervisión médica

Pruebas en relación con los beneficios cosméticos de un producto bajo el control de un médico.

- Pruebas bajo el control de otros profesionales

Las pruebas pueden ser realizadas por un profesional debidamente calificado como practicantes paramédicos, peluqueros, esteticistas u otros expertos profesionales.

### 2.7.1.2 Pruebas instrumentales

Pueden medir con precisión parámetros, de acuerdo con un protocolo definido, siguiendo la aplicación de un producto sobre sujetos humanos.

- Pruebas instrumentales de laboratorio

Las mediciones se realizan en sujetos en condiciones de laboratorio controladas/entorno: por ejemplo, medidas de hidratación, rugosidad, firmeza, elasticidad de la piel o medidas tales como factores de protección solar, etc.

- Mediciones instrumentales asociadas a una evaluación por expertos profesionales

Estas mediciones se realizan bajo el control de un profesional y utilizan criterios precisos por ejemplo: la medición de la hidratación y de las propiedades mecánicas de la piel, pruebas colorimétricas, etc.

## 2.7.2 Pruebas Ex Vivo / In Vitro

2.7.2.1 Ex Vivo: se refiere a fenómenos observados en el laboratorio sobre un sustrato biológico tomado de un organismo vivo, sin modificación de las propiedades intrínsecas del sustrato. Por ejemplo pruebas que se llevan a cabo en el laboratorio sobre soportes de queratina, como fibras aisladas del cabello o mechones de cabello que se han cortado de la cabeza humana para medir sus propiedades mecánicas.

2.7.2.2 In Vitro: se refiere a fenómenos observados en el laboratorio, en medios artificiales (por ejemplo, en tubos de ensayo u otros recipientes tales como recipientes de cultivo). Generalmente se realizan ensayos in vitro para dar prominencia a las prestaciones que pueden ser proporcionadas por ingredientes o productos acabados que pueden ser mejor demostrados de esta manera.<sup>31</sup>

## 2.8 La piel y su estructura

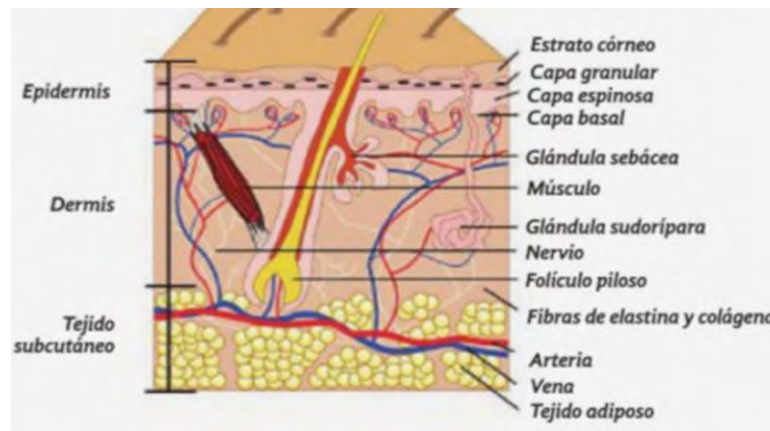
La piel es uno de los órganos de mayor tamaño en el cuerpo. Tiene tres capas principales: epidermis, dermis y tejido subcutáneo.

La capa superficial de la piel es la epidermis con un espesor de 100  $\mu\text{m}$ , se define como un epitelio escamoso estratificado y tiene la función de actuar como barrera protectora. La epidermis está constituida por diferentes capas: basal (con células de

forma cúbica), espinosa (con células poliédricas interconectadas por desmosomas y células de Langerhans), granular (que contiene células con gránulos visibles de queratohialina, sustancia requerida para la producción de queratina) y la última capa más externa: el estrato córneo (con células sin núcleos granulosos, cubiertas por un último material de proteínas llamado la envoltura celular que ayuda a proporcionar una barrera que controla la pérdida de agua y la absorción de los materiales no deseados).

La dermis se define como una matriz de tejido conectivo que proporciona soporte y contiene estructuras especializadas. Es de espesor variable (0.5-1mm) en diferentes partes del cuerpo. Su tamaño se duplica en los primeros tres a siete años de vida y de nuevo en la pubertad. Con el envejecimiento esta capa disminuye en espesor, y también su contenido de agua. Está compuesta principalmente de colágena, elastina y matriz extracelular. Los fibroblastos son el principal tipo de células en la dermis; producen colágena, elastina y otras proteínas de la matriz. Además la dermis asegura el mantenimiento de las propiedades mecánicas y sirve como reservorio del agua.

Finalmente, la más profunda de las capas es la hipodermis, que principalmente almacena grasas, una importante fuente de energía para el cuerpo. Posee la misma estructura que la dermis, pero además de la colágena y del gel de proteoglicanos está cargada de adipocitos (células que almacenan triglicéridos).<sup>32</sup>



**Figura 1.** Estructura de la piel.<sup>32</sup>



### 2.8.1 Funciones de la piel

La función principal de la piel es protección y comunicación, que se realiza tanto al exterior como al interior. También tiene otras funciones tales como las mencionadas en el cuadro 5.

<b>Cuadro 5. Funciones de la piel.</b> <sup>33</sup>	
Función	Ejemplos:
Protectora	Defensa frente a infecciones microbianas
	Defensa contra estímulos nocivos térmicos
	Defensa contra radiaciones ultravioleta
Sensitiva	Sensaciones de tacto, presión, temperatura y dolor, permiten el reconocimiento de la intensidad y la procedencia del estímulo.
Comunicación y expresión	Obtener conclusiones acerca de la edad, estado de ánimo, carácter.
Metabólica y de reserva	Síntesis fotoquímica de la vitamina D
	Puede acumular agua en forma de edema y desecarse.
Comunicación entre el medio ambiente interno y externo	Conducción nerviosa a través de las fibras

### 2.8.2 Tipos de piel

De acuerdo con el contenido de humedad y sebo se pueden clasificar diferentes tipos de pieles como se muestra en el cuadro 6.

<b>Cuadro 6. Tipos de pieles y su aspecto.</b> <sup>7</sup>		
Tipo	Características	Aspecto
Grasosa	Alta producción de sebo y poros abiertos	Acné
Húmeda	Hipersecreción sudoral	Sin problemas
Alípica o seca	Baja producción de sebo	Irritable y áspera
Deshidratada	Baja secreción sudorípara y sebácea	Arrugas
Mixta	Posee áreas grasosas y secas	Varios
Asfítica	Aspecto maltratado	Poros cerrados

### 2.8.3 Propiedades biomecánicas de la piel

El comportamiento biomecánico de la piel es principalmente atribuido a las fibras de colágeno y elastina presentes en la dermis; el colágeno dérmico es frecuentemente identificado como el determinante principal de la biomecánica global de la piel.

Dentro de las propiedades biomecánicas se encuentra la movilidad, extensibilidad (o alargamiento de la piel), elasticidad, flexibilidad, viscoelasticidad, rigidez y resistencia.<sup>34</sup>

### 2.8.4 El envejecimiento de la piel

El envejecimiento cutáneo es un fenómeno biológico complejo que afecta a los diferentes componentes de la piel. Para este proceso existen efectos intrínsecos y extrínsecos.<sup>35</sup> En la dermis hay disminución del colágeno (1% anual) y disminución de fibroblastos con una disminución progresiva del tejido elástico en la dermis.

La exposición a la radiación ultravioleta produce inicialmente una infiltración de neutrófilos en la dermis, esta infiltración es la llave que activa la liberación de enzimas como la elastasa y la matriz metaloproteinasa.<sup>36</sup> También hay una reducción en la capacidad de regeneración del ADN. Con el paso del tiempo y las agresiones a que está expuesta la piel va desequilibrándose lentamente, influyendo de forma decisiva en este proceso: las enfermedades, medicamentos, ansiedad, fatiga, contaminación ambiental y los hábitos de vida.<sup>37</sup>

Puesto que las posibilidades de la cosmética frente al envejecimiento de la piel son limitadas, el mejor tratamiento para combatir la flacidez es adoptar cuando antes las medidas de prevención adecuadas para combatir la deshidratación y degeneración del tejido cutáneo.<sup>38</sup> Las arrugas son el signo más evidente del envejecimiento facial.<sup>39</sup>

#### 2.8.4.1 Factores que afectan al envejecimiento de la piel

Dentro de estos factores se encuentran principalmente dos tipos; las causas exógenas (extrínsecos) o causas endógenas (intrínsecos), como podemos observar en el cuadro 7.

<b>Cuadro 7. Factores que afectan al envejecimiento de la piel.<sup>6</sup></b>	
Causas exógenas	Causas endógenas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición a la luz ultravioleta</li> <li>• Efecto resecaante</li> <li>• Contaminación ambiental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modificación de la estructura de la piel por la edad</li> <li>• Estrechamiento de los vasos sanguíneos y linfáticos</li> </ul>

#### 2.8.4.2 Sustancias activas para combatir el envejecimiento

En el cuadro 8 se observan los principios activos que se utilizan en cosméticos antiarrugas así como su acción y propiedades.

<b>Cuadro 8. Descripción de los ingredientes antiarrugas y sus propiedades.<sup>40</sup></b>		
Mecanismo de acción	Principio activo	Acciones y propiedades
Efecto Bótox	Argireline (Acetil – hexapéptido-3)	Actúa sobre el mismo receptor de la toxina botulínica. Penetra a través del estrato córneo, no llega a dermis
	Myoxinol (Hidrolizado de Extracto de Hibiscus esculentus)	Inhibe la contracción 24 horas Acción antirradicales libres
	Matrixil (Palmitoyl Pentapeptide-3)	Estructura química similar a la del colágeno. Estimula los fibroblastos para la síntesis de tejido conectivo.
Antirradicales Antioxidantes	Boswellia serrata	Acción antioxidante y antiinflamatoria, se une con

		manganeso para relajar las contracciones de los fibroblastos
	Vitamina E	Hidratante, antiinflamatorio Reduce peroxidación lipídica Repara sistemas enzimáticos
	Vitamina C	Inhibe peroxidación lipídica Despigmentante. Favorece la síntesis de colágeno
Reparadores	Colágeno	Su aplicación induce a la formación de nuevas fibras
	Elastina	Reduce las arrugas
	Mucopolisacáridos (glicosaminoglicanos)	Retienen agua, hidratan la piel
Activadores metabólicos	Oligoelementos	Actúan como coenzimas Acción antirradicales
	Centella asiática Madecassoside	Formación de colágeno Rellena arrugas profundas
	Manteca de karité	Estimulante de los fibroblastos y la síntesis de colágeno
Enzimas	Ubiquinona: Coenzima Q10	Antieritematogena Antioxidante
	Antielastasa (propionato de colágeno, palmitato de hidroxiprolina)	Inhiben la acción de la elastasa
	Antihialuronidasa (extracto glicólico de Mimosa tenuiflora)	Inhibe la acción de la hialuronidasa

## 2.9 Crema

Es una preparación líquida o semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20 por ciento.<sup>17</sup>

### 2.9.1 Emulsión

Sistema heterogéneo, generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua.<sup>17</sup>

### 2.9.2 Componentes de una emulsión

Para hacer una emulsión se deben considerar los siguientes componentes.

#### 2.9.2.1 Fase oleosa

Formada por sustancias de naturaleza apolar cuya función es devolver la suavidad a la piel, es decir, aportar emoliencia. Los componentes de esta pueden ser los que se mencionan en el cuadro 9.

<b>Cuadro 9. Sustancias utilizadas en la fase oleosa de una emulsión.</b> <sup>41</sup>	
Ceras vegetales	Cera de abeja
	Cera de soya
	Cera bellina
	Ceras florales
Aceites vegetales y derivados de ácidos grasos	Aceites vegetales procedentes de semillas
	Aceites vegetales obtenidos de frutos
	Aceites vegetales exóticos
	Ácidos grasos esenciales (oleico, esteárico, palmítico)
Mantecas vegetales	Manteca de karité
	Manteca de cacao
	Manteca de mango
	Mantecas exóticas(murumuru, illipe, tucuma)

#### 2.9.2.2 Agente emulsificante (o emulsionante)

Un agente emulsionante es aquel que favorece la formación de los glóbulos (fase interna) en el medio de dispersión (fase externa). Los agentes emulsificantes se

clasifican como se describe a continuación en el cuadro 10, así como ejemplos de cada uno de ellos.

<b>Cuadro 10. Clasificación de los agentes emulsionantes.</b> <sup>42</sup>			
Tipo	Tipo de película	Ejemplos	
Sintéticos (agentes tensioactivos)	Monomolecular	<p>Aniónicos:</p> <p>Jabones</p> <p>Laurato de potasio</p> <p>Estearato de trietanolamina</p> <p>Sulfatos</p> <p>Laurilsulfato de sodio</p> <p>Sulfatos de alquilpolioxietilenos</p> <p>Sulfonatos</p> <p>Diocilsulfosuccinato de sodio</p>	<p>Catiónicos:</p> <p>Compuestos de amonio cuaternario</p> <p>Bromuro de cetiltrimetilamonio</p> <p>Cloruro de laurildimetilbemci-lamonio</p>
		<p>No iónicos:</p> <p>Éteres alcohólicos grasos de polioxietileno</p> <p>Esteres de ácidos grasos de sorbitán</p> <p>Esteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán</p> <p>Bloques de copolímeros de polioxietileno polioxipropileno (poloxámerod)</p> <p>alcohol de lanolina etoxilado</p>	
Naturales	Multimolecular	<p>Coloides hidrofílicos:</p> <p>Goma arábica</p> <p>Gelatina</p>	
	Monomolecular	<p>Lecitina</p> <p>Colesterol</p>	
Sólidos finamente divididos	Partículas sólidas	<p>Arcillas coloidales</p> <p>Bentonita</p> <p>Veegum</p> <p>Hidróxidos metálicos:</p> <p>Hidróxido de magnesio</p>	

### 2.9.2.3 Agentes conservadores

El agente conservador inhibe en la formulación el crecimiento de microorganismos (bacterias y/o hongos). Dentro de los agentes conservadores que se pueden utilizar en la fabricación de una emulsión se encuentran los del cuadro 11 así como su pH de efectividad.

<b>Cuadro 11. Agentes conservadores que se pueden utilizar en una emulsión.<sup>42</sup></b>	
Agente conservador	pH de efectividad
Clorocresol	<9
Clorobutanol	<5.5
Esteres del ácido p-hidroxibenzoico (parabenos)	Metilparabeno (0.18%) y Propilparabeno (0.02%) 4-8
Ácido benzoico	4.5
Benzoato de sodio	2-5
Ácido sórbico	4.5

### 2.9.2.4 Agentes antioxidantes

Se utilizan los agentes antioxidantes ya que existe la posibilidad de descomposición oxidativa de excipientes, de la fase oleosa y de algunos principios activos. En el cuadro 12 se tienen ejemplos de agentes oxidantes de acuerdo con el sistema que presente descomposición oxidativa.

<b>Cuadro 12. Algunos agentes antioxidantes que se utilizan en una emulsión.<sup>42</sup></b>	
Sistemas acuosos	Sistemas oleosos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ácido ascórbico</li><li>• Ácido hipofosforoso</li><li>• Dióxido de azufre</li><li>• Metabisulfito de potasio</li><li>• Metabisulfito de sodio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tocoferol</li><li>• Hidroxianisolbutilado (BHA)</li><li>• Hidroxitolueno butilado (BHT)</li><li>• Galato de propilo</li><li>• Palmitato de ascorbilo</li></ul>

### 2.9.2.5 Colorantes y fragancias

Los pigmentos minerales (inorgánicos) y perlados tienen un papel protagonista, ya que son los que se encargarán de aportar a los productos un toque personal que lo diferencie del resto, ofreciendo una mejor imagen. Entre los pigmentos minerales y perlados más exitosos en el mundo de la cosmética, destacan el dióxido de titanio y el óxido de hierro en polvo, además de muchos otros<sup>43</sup>, como los que se mencionan a continuación:

- Pigmentos inorgánicos: ultramarinos (rosa, violeta, azul), violeta de manganeso, ferrocianuro férrico, hidróxido y óxido de cromo verde.
- Pigmentos orgánicos: se encuentran la laca de aluminio (azul 1, amarillo 5 y 6, rojo 7, 21, 27,30 y 40), laca de bario (rojo 6).

Los colorantes tienen aplicación en medios acuosos como fragancias, productos para el cabello (geles, champús, acondicionadores, cremas), y productos para la piel (cremas, lociones cremas), los más utilizados son: Naranja 4, Rojo 33, Rojo 40, Azul 1, Amarillo 5 y Verde 8.<sup>44</sup>

En cuanto a las fragancias se pueden utilizar las aguas florales que se obtienen por destilación por arrastre de vapor con agua. Se originan como producto secundario de la destilación de los aceites esenciales. Además de contener trazas de aceite esencial, también contienen las sustancias de la planta disueltas en éstas. Las aguas florales reciben también el nombre de hidrolatos. Podemos encontrar para el cuidado de la piel:

- Chamomilla: ideal para todo tipo de piel, proporciona alivio a las pieles irritadas (calmante).
- Hamamelis: tonificante, favorece la circulación venosa.
- Lavanda: Cicatrizante, antiséptico. Para piel grasa y con acné.
- Verbena: Suaviza la piel, ideal para piel sensible.<sup>45</sup>

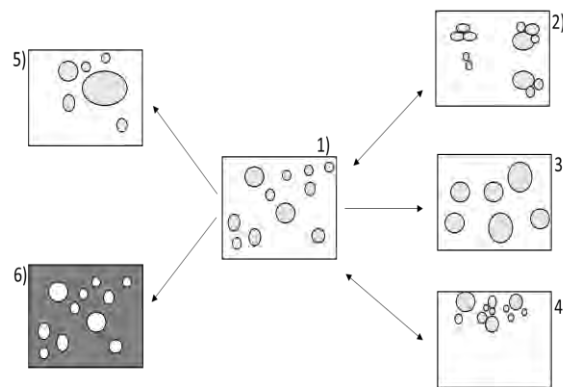


### 2.9.3 Factores importantes en la formulación

- ✓ Tipo de emulsión.
- ✓ Selección del agente emulsificante.
- ✓ Compatibilidad entre componentes.
- ✓ Estabilidad de la emulsión.<sup>42</sup>

### 2.9.4 Estabilidad de las emulsiones

Una emulsión puede presentar los siguientes fenómenos de inestabilidad como se presenta en la Figura 2.



**Figura 2.** Representación de los diferentes tipos de inestabilidad en una emulsión.<sup>46</sup>

1) Emulsión recién preparada

2) Agregación: Es la adhesión de las gotas sin fusionarse y una vez más no existe una variación en la distribución de tamaño de gotas.

3) Coalescencia: Es la fusión de los aglomerados en una gran gota o en gotas, con la eliminación de la interfase líquido-líquido

4) Creaming"/sedimentación: Produce un gradiente vertical de concentración de las gotas sin variar la distribución del tamaño de las mismas.<sup>42</sup>

5) Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening): Se debe al crecimiento de las gotas más grandes a costa de las más pequeñas hasta que éstas últimas prácticamente desaparecen.<sup>46</sup>

6) Inversión: Se dice que una emulsión se invierte cuando pasa de W/O a OW, o viceversa.<sup>42</sup>

## 2.10 Ácido hialurónico (AH)

### 2.10.1 Descripción

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal formado por unidades de disacáridos constituidas por ácido glucurónico y N-Acetil-Glucosamina (NAcGlu).<sup>47</sup> Su nombre se deriva del griego “hyalos” (vítreo) en referencia al cuerpo vítreo, donde fue descubierto y “urónico”, debido a que contiene un elevado nivel de ácido úrico.<sup>48</sup>

Su peso molecular es alto y es parte de la matriz extracelular del tejido conectivo, manteniendo la cohesión celular y permite la adhesión de las fibras neoformadas.<sup>49</sup> En los tejidos se manifiesta al formar redes poliméricas, comportándose como un medio gelatinoso que sirve de base para las funciones tisulares. Estas redes tienen la posibilidad de retener agua en su interior como si fuera una esponja molecular. En el caso de la piel, es responsable de su capacidad hidratante. Se localiza en diferentes tipos de tejidos del ser humano: en la piel, en las membranas corioamnióticas, en el fluido sinovial, en el cordón umbilical, en los cartílagos, humor vítreo, en las células dendríticas etc.<sup>50</sup>

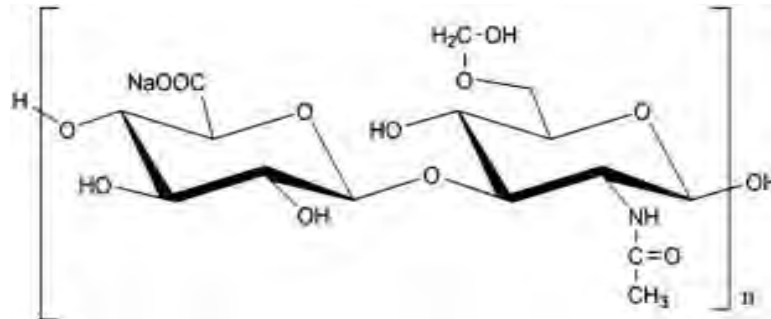
Descubierto en 1934 por Karl Meyer y John Palmer, el ácido hialurónico (llamado también hialuronato e hialuronán) es un polímero extremadamente largo, con una estructura química lineal y uniforme. En condiciones fisiológicas, se encuentra en la forma de sal de sodio: hialuronato sódico. Industrialmente, el ácido hialurónico es obtenido principalmente mediante dos métodos distintos:

1. Extracción a partir de la cresta de gallo: después de su pulverización, tratamiento químico y purificación.
2. Fermentación bacteriana: los filamentos de ácido hialurónico son sintetizados por bacterias genéticamente modificadas: los *Streptococcus equi*.<sup>48</sup>

### 2.10.2 Estructura química

El AH es un biopolímero compuesto por unidades repetidas del disacárido N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico, unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) y  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4). Ambos azúcares están en la configuración  $\beta$ , lo que permite que todos los

grupos voluminosos (carboxilo, hidroxilos y el carbono anomérico del azúcar adyacente) se encuentren en posición ecuatorial, mientras que los pequeños átomos de hidrógeno ocupan las posiciones axiales.



**Figura 3.** Estructura química del ácido hialurónico.<sup>50</sup>

Este biopolímero es miembro de la familia de los glicosaminoglicanos, que incluye al sulfato de condroitina, sulfato de queratina y sulfato de heparina, siendo estructuralmente el más simple de ellos, ya que no se encuentra covalentemente asociado a un núcleo proteico, además de ser el único que no está sulfatado.<sup>51</sup> Presenta la propiedad de retener grandes cantidades de agua y de adoptar una conformación extendida en disolución, estas propiedades se consiguen gracias al gran número de grupos OH y de cargas negativas de esta molécula.<sup>52</sup>

### 2.10.3 Funciones biológicas

El AH es un componente importante del tejido extracelular que interviene en el mantenimiento de la correcta estructura y función de los tejidos dando volumen, lubricando y beneficiando la integridad, movilidad y proliferación celular.<sup>53</sup> Además de otras funciones como las que se mencionan en el cuadro 13.

**Cuadro 13. Funciones del ácido hialurónico.**<sup>52,54,55,56</sup>

- Regula la presión osmótica.
- Inhibe la serina que es una proteínasa inflamatoria.
- Organiza la disposición de la colágena favoreciendo la diferenciación celular, dando como resultado, una cicatrización con mínima fibrosis y disminuyendo la retracción de los tejidos.
- Desempeña una importante función en la estructura de la piel, siendo responsable de la elasticidad de la misma.
- Ayuda a procedimientos periodontales regenerativos por el mantenimiento de espacios y la protección de superficies.

#### 2.10.4 Usos: médico y terapéutico

El uso del AH lo podemos encontrar en diferentes disciplinas del sector salud, principalmente las que se mencionan en el siguiente cuadro.

<b>Cuadro 14. Aplicaciones del ácido hialurónico en la salud.</b> <sup>57</sup>	
Aplicación	Uso
Diagnóstico	Detección de carcinomas gástricos, determinación de la capacidad fecundante de semen humano.
Tratamiento de cáncer	Tratamiento de cáncer de mama y otros tumores malignos combinándolo con un medicamento anticancerígeno como es la Novantrona o la Mitosantrona en forma de inyecciones intramusculares.
Enfermedades vaginales	Se ha empleado de forma tópica, mediante el cambio de equilibrio de la flora bacteriana vaginal junto con el bacilo de Doberlein, para la prevención y tratamiento terapéutico de daños causados por suministro de estrógeno.
Desórdenes cardiovasculares	Tratamiento de los infartos o accidentes cerebrovasculares.
Cirugía	Previene la adhesión en superficies tisulares.
Bronquitis crónica y enfisema pulmonar	En forma de aerosoles actúa sobre las fibras elásticas protegiéndolas.
Oftalmología	Trasplante de córnea, implante de lentes intraoculares, prótesis, la solución al 1% ayudan a la manipulación de la retina en los procesos quirúrgicos, sustituto del humor vítreo.
Ortopedia	Se inyecta directamente a la articulación y sus efectos son alivio de dolor, mejora de calidad funcional y desacelerar la progresión del deterioro articular en osteoartritis de rodilla.

#### 2.10.4.1 Usos: cosmético y/o estético

Su uso en cosmética se conoce desde 1996, posee la capacidad de retener el agua en un porcentaje equivalente a miles de veces su peso; es por ello que se emplea para hidratación de la epidermis ya que reconstituye las fibras que sostienen los tejidos de la piel. La función principal del ácido hialurónico es como material de relleno en cirugía estética utilizándose en implantes y rellenos. Además de alisar los pliegues subcutáneos estimula la producción de colágeno, lo que multiplica y prolonga el resultado rejuvenecedor. Su utilización destaca en la voluminosidad de los labios y pómulos, así como para alisar la frente y las marcas cutáneas aunque también se administra para reducir las cicatrices del acné severo y otros problemas cutáneos que ocasionen pérdida de piel. El ácido hialurónico se inyecta donde no hay músculo justo bajo la piel donde está la arruga, su uso en inyección fue aprobado por la FDA en 2004.

Puede también eliminar los radicales libres, los subproductos dañinos para el tejido derivados del metabolismo del oxígeno, que pueden provocar inflamaciones y cáncer. Su utilización en cirugía estética y quirúrgica le ha llevado a cobrar importancia dentro del sector.<sup>56</sup> En comparación con el colágeno bovino, presenta menos reacciones adversas y tiene mayor duración.

Tiene un efecto instantáneo y visible restaurando el volumen de la piel y por ello reduce visiblemente las arrugas. Si aplicamos ácido hialurónico de alto peso molecular, no penetra y se forma una película que tiene la capacidad de retener agua y así mantendremos la piel hidratada.<sup>8</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mercado de cosméticos en América Latina está experimentando una favorable expansión derivada de los nuevos consumidores, que van en busca de los beneficios que le aportan los productos y también porque los puntos de venta se han vuelto interactivos. La industria cosmética representa un mercado de 217 mil millones de pesos en ventas anuales y tiene una actividad de comercio exterior significativa.

En México, Chile, Colombia y Perú (la Alianza del Pacífico), los productos cosméticos de mayor consumo son aquellos utilizados para el cuidado del cabello y de la piel.<sup>58</sup>

La primordial necesidad cosmética en la piel es el deseo de parecer más joven o frenar los efectos del envejecimiento. Para mejorar el aspecto de la piel se están formulando alternativas cosméticas en lugar de un tratamiento estético, ya que los cosméticos representan una elección menos invasiva y con resultados más naturales. Se prevé un claro aumento en la demanda de estos productos debido a los buenos resultados que ofrecen, la comodidad de su aplicación y el notable ahorro económico que suponen en relación con el tratamiento estético.<sup>59</sup>

El envejecimiento en la piel produce una serie de cambios morfológicos; finas arrugas, disminución de queratinocitos basales lo que dificulta la cicatrización de heridas, disminución del contenido acuoso disminuyendo su estado de hidratación. El control del contenido acuoso cutáneo debe ser objetivo primordial en la prevención del envejecimiento de la piel.<sup>60</sup>

El ácido hialurónico en la piel retiene agua debido a las largas cadenas que puede llegar a formar. La función principal del ácido hialurónico es como material de relleno en cirugía estética utilizándose en implantes y rellenos. Además de alisar los pliegues subcutáneos estimula la producción de colágeno, lo que multiplica y prolonga el resultado rejuvenecedor.<sup>61</sup> Por lo cual se desarrollaran los estudios de preformulación y formulación para una crema cosmética que contenga ácido

hialurónico; en donde se caracterizará a la sustancia activa de manera física y química, que servirán de sustento en el desarrollo de una formulación estable que cumpla con las características de calidad de dicho producto. Considerando durante el desarrollo la normatividad para los cosméticos que se tiene en México así como en otros países.

## **IV. HIPÓTESIS**

Al desarrollar el estudio de preformulación en las etapas de caracterización del principio activo (ácido hialurónico), estabilidad en condiciones aceleradas y utilizando los excipientes adecuados, se obtendrá la formulación de una crema de ácido hialurónico que sea química, física y microbiológicamente estable.



## V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Efectuar el estudio de preformulación y formulación para una crema cosmética de ácido hialurónico con propiedad antienvjecimiento y obtener un producto que cumpla con las especificaciones requeridas.

Objetivos específicos:

- Determinar las características físicas, químicas y fisicoquímicas del ácido hialurónico, la interacción física y química de los excipientes con el principio activo mediante un estudio de preformulación.
- Establecer una formulación en crema cosmética de ácido hialurónico a partir de estudios de preformulación.
- Determinar el material de empaque mediante un estudio de ciclaje.
- Elaborar una orden de producción para una crema cosmética de ácido hialurónico.
- Evaluar la eficacia del producto mediante pruebas sensoriales en un grupo de panelistas hombres y mujeres, comparándolo con una formulación comercial.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Material

- Aguja en forma de “T” invertida, letra F
- Bureta 10 mL, 25 mL
- Caja Petri 100x15
- Cámara de Neubauer
- Cubreobjetos
- Gato elevador
- Matraz Erlenmeyer con tapón esmerilado 250 mL
- Matraz Erlenmeyer de 250 mL, 500 mL
- Matraz volumétrico de 50 mL, 100 mL
- Mechero Fisher
- Pesa de 500g
- Picnómetro para líquidos de 25 mL
- Picnómetro para semisólidos de 10 mL, 25 mL
- Pinzas de doble presión
- Pipeta graduada 1 mL, 5 mL, 10 mL
- Pipeta volumétrica de 1 mL, 5 mL
- Placa cuadrada de vidrio de 20x20 cm de lado y con un espesor de 3 mm
- Placa cuadrada de vidrio de 20x20 cm de lado y con un espesor de 3 mm, graduada con circunferencias concéntricas espaciadas cada 0.5 cm
- Portaobjetos
- Probeta 25, 50, 100 y 500 mL
- Soporte universal
- Tubo de ensaye 13x100
- Tubo de ensaye con tapón de baquelita 16x125
- Vaso de precipitados 10, 30, 50, 100, 250, 600 y 1000 mL
- Vaso de vidrio de 5.5 cm de altura x 4.0 cm de diámetro

#### Equipo:

- Aparato Fisher Johns FISHER SCIENTIFIC COMPANY
- Autoclave EVAR Modelo EV36
- Batidora de inmersión TAURUS Modelo Robot 200
- Campana de flujo laminar VECO
- Centrifuga SOLBAT MOD. J-12
- Estufas de estabilidad marca CAISA Modelo INC.242.TR
- Incubadora FELISA
- Microscopio ROSSBACH
- Parrilla de calentamiento y agitación Thermo Scientific IMAREC
- Refrigerador TORREY

#### Instrumentos:

- Balanza analítica METTLER TOLEDO PC2000
- Balanza analítica OHAUS PIONEER
- Balanza analítica PRECISA BJ
- Balanza granataria de dos platillos OHAUS HARVARD TRIP balance
- Balanza Scout Pro SP2001
- Potenciómetro HANNA HI2550
- Viscosímetro Brookfield LVT 205743
- Termómetro -20 a 350 °C y -20 a 150 °C Brannan LO-tox

#### Reactivos:

- Ácido clorhídrico REACTIVO ANALÍTICO (RA)
- Ácido sulfúrico RA
- Agar Dextrosa Sabouraud RA
- Agar de Soya Trypticaseína RA
- Azul de metileno RA
- Carbazol RA
- Etanol absoluto RA

- Éter etílico RA
- Fenolftaleína RA
- Hidróxido de potasio RA
- Hidróxido de sodio RA
- Peróxido de hidrogeno RA
- Tetraborato de sodio RA
- Trietanolamina USP
- Zinc metálico RA

Soluciones:

- Ácido clorhídrico 0.5N
- Ácido clorhídrico 4M
- Ácido sulfúrico con Tetraborato de sodio al 0.025M
- Carbazol al 0.1%
- Hidróxido de potasio 0.1M
- Hidróxido de potasio 0.5 N en etanol
- Hidróxido de sodio 4M
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

Materias primas:

- Ácido hialurónico, LYONTEC
- Ácido cítrico, DROGUERIA COSMOPOLITA
- Alcohol cetílico, DROGUERIA COSMOPOLITA
- Aceite de semilla de uva, DROGUERIA COSMOPOLITA
- Avalure Flex-6, LUBRIZOL
- Benzoato de sodio, DROGUERIA COSMOPOLITA
- Emulium Kappa 2, GATTEFOSSÉ
- Emulium mellitera, GATTEFOSSÉ
- Emulfree CBG, GATTEFOSSÉ
- Emulium delta, GATTEFOSSÉ

- Gatoline Derma Sensitive, GATTEFOSSÉ
- Hidroxitolueno butilado (BHT), DROGUERIA COSMOPOLITA
- Macadamiato de etilo (esencia), FLORATECH
- Manteca de karité, DROGUERIA COSMOPOLITA
- Plurol Diisostearique CG, GATTEFOSSÉ

Material de envase:

- Tarro de Polietileno de alta densidad (HDPE), para 30 g
- Tarro de Poliestireno (PS), para 20 g

Preparación de soluciones:

- Hidróxido de sodio 4M

Disolver 3.2 g de hidróxido de sodio en un vaso de precipitados con 10 mL de agua destilada y llevar a un volumen de 20 mL

- Ácido clorhídrico 4M

En un vaso de precipitados agregar 5mL de agua destilada y agregar lentamente con agitación 3.4mL de ácido clorhídrico y llevar a un volumen de 10 mL con agua destilada.

- Hidróxido de potasio 0.1M

Disolver 4.48 g de hidróxido de potasio en un vaso de precipitados con 200 mL de agua destilada y llevar a un volumen de 800 mL.

- Hidróxido de potasio 0.5 N en etanol

Disolver 14.03 g de hidróxido de potasio 200 mL de etanol y llevar a un volumen de 500 mL con etanol.

- Ácido clorhídrico 0.5N

En un vaso de precipitados agregar 200 mL de agua destilada y agregar lentamente con agitación 22.03 mL de ácido clorhídrico y llevar a un volumen de 500 mL.

- Carbazol al 0.1%

Disolver 0.018 g de Carbazol en un vaso de precipitados con 10 mL de etanol absoluto.

- Ácido sulfúrico con Tetraborato de sodio al 0.025M

En un vaso de precipitados disolver 0.0197 g de Tetraborato de sodio con 10 mL de ácido sulfúrico.

- Medio de Cultivo Agar Dextrosa Sabouraud

En un matraz Erlenmeyer de 500 mL, agregar 19.5 g del Agar y disolver con 300 mL de agua destilada. Calentar el matraz hasta desaparecer los grumos y esterilizar en el autoclave.

- Medio de Cultivo Agar de Soya Tripticaseína

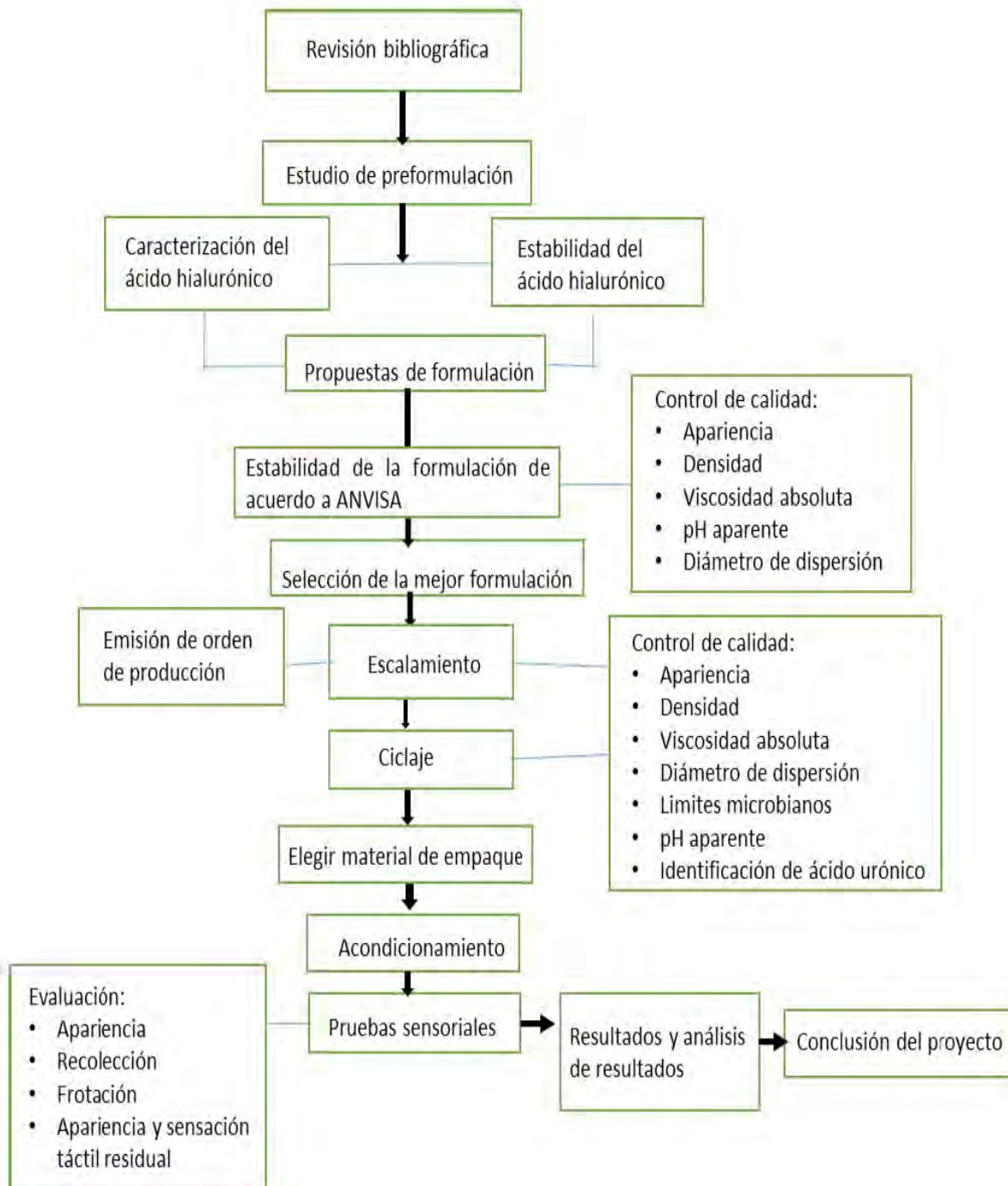
En un matraz Erlenmeyer de 500 mL, agregar 12.0 g del Agar y disolver con 300 mL de agua destilada. Calentar el matraz hasta desaparecer los grumos y esterilizar en el autoclave.

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico de 100 mL disolver 2.72 g de fosfato monobásico con agua destilada, ajustar el pH a 7.2 $\pm$ 0.2 con una solución de hidróxido de sodio 1N. Llevar al aforo con agua, mezclar y transferir a un matraz Erlenmeyer de 250 mL para esterilizar en el autoclave.

## 6.2 Métodos

### 6.2.1 Diagrama de flujo



**Figura 4.** Metodología para la formulación de la crema cosmética.

## 6.2.2 Estudio de preformulación

### Caracterización del ácido hialurónico

- Apariencia

Se evaluaron las propiedades organolépticas de la muestra, describiendo el aspecto y color.

- Tamaño de partícula

Se determinó el tamaño de partícula observando la muestra en suspensión con propilenglicol en una cámara de Neubauer con ayuda de un microscopio con escala.

- Punto de fusión

Se colocó un poco de muestra en un cubreobjetos y posteriormente en el Aparato Fisher Johns para determinar la temperatura en que funde la muestra, realizándolo por triplicado.

- Identificación de ácido urónico (ácido glucurónico)

En un tubo de ensaye se colocaron 3 mg de muestra y fue sometido a baño de agua a 92°C durante 5 horas, después se adicionó en otro tubo 0.1 mL de la muestra anterior, 0.4 mL de agua destilada y 0.1 mL de Carbazol al 0.1%, se enfrió en hielo por 5 minutos y agregó 3 mL de ácido sulfúrico con Tetraborato de sodio al 0.025M. Incubar en baño de agua a 92 °C por 20 minutos. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se observó si se produjo el cromóforo vino que indica la presencia de ácido urónico.<sup>62</sup>

### Estabilidad del ácido hialurónico

- Estabilidad en solución

En un tubo de ensaye se colocaron 3 mg de la muestra y adicionaron 5 mL de las soluciones mencionadas en el cuadro 15 para evaluar cada condición:



<b>Cuadro 15. Condiciones de estabilidad en solución.</b>	
Condición	Solución
Hidrólisis ácida	HCl 4M
Hidrólisis básica	NaOH 4M
Oxidación	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%
Reducción	Zn en HCl

Se mezclaron las muestras, se colocaron en baño de agua a 75-80 °C por 6 horas, se determinó si se presentó algún cambio mediante apariencia y realizando la identificación de ácido urónico.

#### Densidad de los agentes emulsificantes

Se procedió de acuerdo al MGA 0251 de la FEUM 11ª Ed.

Se efectuó la calibración del picnómetro a 20 °C, previamente se tenía limpio y seco. Se ensambló y pesó vacío, registrando hasta la cuarta cifra decimal. Se retiró la tapa del tubo capilar y llenó con agua purificada recientemente hervida y se enfrió a 20 °C. Se colocó el tapón esmerilado y dejó que el exceso de agua saliera por el tubo capilar, se secó por todo el exterior el picnómetro con papel absorbente y se pesó, registrando hasta la cuarta cifra decimal. Calcular la masa de agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C=masa del agua en gramos

B=masa del picnómetro lleno con agua en gramos

A= masa del picnómetro vacío en gramos

Para la muestra, proceder como se menciona anteriormente sustituyendo el agua por la muestra. Calcular la masa de la muestra. La densidad de la muestra se calcula mediante la fórmula:

$$DR = \frac{D}{C}$$

Donde:

DR= densidad relativa de la muestra

D= masa de la muestra en gramos

C= masa del agua en gramos

Se realizó la determinación por triplicado con cada muestra y reportó la media.<sup>63</sup>

Determinación experimental del HLB de las sustancias de la fase oleosa.<sup>64</sup>

$$HLB = 20 \left( 1 - \frac{S}{A} \right)$$

Donde:

S = número de saponificación del éster

A = acidez del ácido

- Índice de acidez

Se procedió de acuerdo al MGA 0001 de la FEUM 11ª Ed.

En un matraz Erlenmeyer con tapón esmerilado se agregaron 10 g de muestra con 50 mL de una mezcla de disolventes Etanol: Éter etílico (1:1) previamente neutralizada con SV de hidróxido de potasio 0.1M. Se agitó y agregó 1mL de SI de fenolftaleína, se tituló con una solución de hidróxido de potasio 0.1M hasta que el color rosa persistió por lo menos 15 segundos.

Cálculos:

$$I = 5.61 \frac{V}{m}$$

I = índice de acidez de la muestra

5.61 = miliequivalentes de la SV de KOH 0.1M

V = mL de SV de KOH 0.1 M

m = peso en gramos de la muestra tomada

Se realizó por triplicado y se reportó la media.

- Índice de saponificación

Se procedió de acuerdo al MGA 0791 de la FEUM 11ª Ed.

En un matraz Erlenmeyer con tapón esmerilado se agregaron de 1.5-2 g de muestra con 25 mL de SV KOH 0.5N en etanol. Al matraz se colocó un condensador y calentó en un baño de vapor, manteniendo a reflujo por 30 minutos, agitando. Se agregó 1 mL de SI de fenolftaleína y valoró el exceso de KOH con SV de HCl 0.5N, se corrió un blanco de reactivos con las mismas cantidades.

Cálculos:

$$28.05 \left[ \frac{(B - V)}{m} \right]$$

28.05 = miliequivalentes de la solución KOH 0.5N

B = mL de la solución HCl 0.5N gastados en el blanco

V = mL de la solución HCl 0.5N gastados en la valoración de la muestra

m = peso en gramos de la muestra

Se realizó por triplicado para cada muestra y se reportó la media.<sup>63</sup>

### 6.2.3 Estudio de formulación

De acuerdo con los estudios de preformulación, se propusieron formulaciones tentativas y se seleccionó la que cumplió con los controles de calidad requeridos.

#### Formulación a nivel laboratorio

Se prepararon lotes de 100 g de crema, se evaluaron en términos de apariencia y consistencia. Para establecer las especificaciones de control de calidad para la formulación final, se evaluaron los siguientes parámetros: apariencia, densidad relativa (Ver Figura 16 del anexo 4), viscosidad, pH aparente, diámetro de dispersión.

- Apariencia

En una Caja Petri se colocó una cantidad apreciable de la muestra y se observó la presencia de partículas extrañas, su consistencia y color. (Ver Figura 15 del anexo 4)

- Viscosidad

Se realizó de acuerdo al MGA 0951 de la FEUM 11<sup>a</sup> Ed. Método IV

Se colocó en un vaso de vidrio de 4.0 cm de altura por 3.0 cm de diámetro el producto, evitando la formación de burbujas hasta una superficie uniforme teniendo casi lleno el vaso. Se armó el viscosímetro Brookfield (Figura 5) con la aguja F y ajustó a una velocidad de 12 rpm. Se encendió el viscosímetro y permitió que la aguja se introdujera en el producto a modo de taladro. Se colocó la aguja en el centro del vaso a 1.5 cm por encima del fondo. Se permitió que se estabilizara la lectura (aproximadamente 3 minutos), se detuvo el viscosímetro y registró la lectura, se encendió de nuevo y permitió que gire por un tiempo de 30 segundos, se tomaron dos lecturas más con la misma muestra a intervalos de 30 segundos. Se colocó una segunda muestra y realizaron tres lecturas en las mismas condiciones. Se calculó el promedio de las 6 lecturas. (Ver Figura 17 del anexo 4)



**Figura 5.** Viscosímetro Brookfield Helipath

Para calcular la viscosidad, se multiplicó el promedio por el factor correspondiente en la Tabla 0951.1 de la FEUM 11ª Ed.<sup>61</sup>

- pH aparente

Se realizó de acuerdo al MGA 0701 de la FEUM 11ª Ed.

Se calibró el potenciómetro utilizando soluciones amortiguadoras de pH 4 y de pH 7.<sup>63</sup> Se colocó la muestra en solución al 1% (0.5 g de crema en 50 mL de agua destilada) en un vaso de precipitados, calentando si no se solubiliza por completo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y midió el pH de la muestra. Se enjuagó y secó el electrodo al término de la lectura. Se realizó la prueba por triplicado y reportó la media. (Ver Figura 18 del anexo 4)

- Diámetro de dispersión

De acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación: PNO-0117-09-04

Se colocaron 0.5 g de muestra en el centro de una placa de vidrio graduada, enseguida se puso la placa en una superficie plana sobre un papel blanco o de color que permitió observar la muestra. Se colocó encima la otra placa de vidrio, centrándola con la de abajo, enseguida se colocó en el centro de las placas una pesa de 500 g teniendo cuidado de que no se mueva la placa de arriba. Se esperó 30 segundos y midió el diámetro que se dispersa la muestra. (Ver Figura 19 del anexo 4) Repitiendo la prueba 6 veces con una muestra diferente. Se reportó la media, la desviación estándar y la clasificación del producto de acuerdo al cuadro 16.

<b>Cuadro 16. Clasificación del producto de acuerdo al diámetro de dispersión.<sup>65</sup></b>	
Diámetro	Tipo de producto
Mayor de 70mm	Fluido
De 50mm a 70mm	Poco fluido
De 30mm a 50mm	Rígido
Menor de 30mm	Muy rígido

#### 6.2.4 Estabilidad de la formulación de acuerdo a ANVISA

- Por centrifugación

Una vez que se establecieron las formulaciones tentativas se colocó una muestra de cada formulación en tubos de ensaye y se sometieron a centrifugación a 3000 rpm durante 30 minutos<sup>11</sup>, descartando las formulaciones que presentaron separación de fases. (Ver Figura 13 del anexo 4)

- Por ciclaje

Se colocó una muestra de cada formulación preliminar en un envase de poliestireno (PS) y otro de polipropileno (PP) durante 12 días y sometieron las muestras a calentamiento (40 °C), enfriamiento (2-8 °C) y ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento<sup>64</sup> evaluando: apariencia, densidad, viscosidad, pH aparente y diámetro de dispersión.<sup>11, 63</sup>

#### 6.2.5 Escalamiento

##### Formulación a nivel planta piloto

Se elaboró un lote de 1 Kg de crema, con lo cual se estableció la orden y procedimiento de producción. Se realizaron las siguientes pruebas: apariencia, densidad, viscosidad, diámetro de dispersión, límites microbianos, pH aparente e identificación de ácido urónico.<sup>62, 63,65</sup>

- Límites microbianos.

Se realizó de acuerdo al MGA 0571 de la FEUM 11<sup>a</sup> Ed. Método de vaciado en placa

Se esterilizó en el autoclave el material necesario para la prueba así como los medios de cultivos y la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 a 120 °C y 15 libras de presión.

Se colocó 1 g de crema en un tubo de ensaye y se adicionaron 10 mL de la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 en la campana de flujo laminar (Ver Figura 20 del

anexo 4) a una temperatura aproximada de 30 °C. Tomando 2 cajas Petri y colocando en cada una de ellas 1mL de la muestra, se adicionaron a no más de 30 °C, de 15-20 mL del agar de Soya Trypticaseína (Ver Figura 21 del anexo 4) para el recuento de organismos mesofílicos aerobios (OMA) y se hicieron movimientos en forma de ocho para homogenizar la muestra. Realizando el mismo procedimiento con el agar Dextrosa Sabouraud (Ver Figura 22 del anexo 4) para el recuento de hongos filamentosos y levaduras (HL). Se preparó un control positivo y negativo para cada medio de cultivo.

Se dejaron solidificar los medios e incubaron a 30-35 °C por 3 días las placas para OMA y a 20-25 °C por 5 días para HL.

- Identificación de ácido urónico (ácido glucurónico)

En un tubo de ensaye se colocaron 2.5 g de muestra, se adicionó 1 mL de agua destilada y 0.1 mL de Carbazol al 0.1%, enfriando la muestra en hielo por 5 minutos y se agregaron 3 mL de ácido sulfúrico con tetraborato de sodio al 0.025M. Se incubó en baño de agua a 92 °C por 20 minutos. Se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se observó si se produce el cromóforo vino que indica la presencia de ácido urónico. (Ver Figura 23 del anexo 4)

#### 6.2.6 Ciclaje térmico

Se realizó el estudio de ciclaje, en donde se compararon 2 tarros de diferentes tipos de plástico con capacidad para 30 g y se adicionó a cada envase 20 g del producto, se colocaron en posición vertical e invertida, en ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento; se realizó por triplicado en ciclos de 24 horas a 40+/- 2°C y 24 horas a 4+/- 2°C durante 12 días.<sup>11</sup> Evaluando las siguientes pruebas: apariencia (Ver Figura 24 del anexo 4) , densidad, viscosidad, diámetro de dispersión, límites microbianos (Ver Figura 25 del anexo 4), pH aparente, identificación de ácido urónico (Ver Figura 26 del anexo 4).<sup>62, 63, 65</sup>

### 6.2.7 Acondicionamiento

Se eligió el material de empaque para el producto y se elaboró la etiqueta del producto de acuerdo con los lineamientos que establecen la Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial. (Ver Figura 27 de la nexa 4)

### 6.2.8 Pruebas sensoriales

Investigando sobre las pruebas sensoriales que se pueden realizar a un producto cosmético tópico, se elaboró un Procedimiento Normalizado de Operación, el cual se siguió con un grupo de 11 panelistas de 5 hombres y 6 mujeres de 22-25 años de edad, para comparar el producto obtenido con un producto comercial por medio de su análisis estadístico. (Ver anexo 1)



## VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 7.1 Estudio de preformulación

#### 7.1.1 Caracterización del ácido hialurónico en estado sólido

Los resultados obtenidos en la caracterización del ácido hialurónico se muestran en el cuadro 17

<b>Cuadro 17. Caracterización del ácido hialurónico</b>											
Prueba	Resultado										
Aspecto	Polvo blanco, libre de partículas extrañas										
Tamaño de partícula	22.36-25.09 $\mu\text{m}$										
Punto de fusión	215-217 $^{\circ}\text{C}$										
Identificación : a) Espectro Infrarrojo	Corresponde con el de referencia (Ver anexo 2)  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Muestra:</td> <td style="width: 50%;">Referencia:</td> </tr> <tr> <td>3300.28 <math>\text{cm}^{-1}</math> enlace O-H</td> <td>3418.0 <math>\text{cm}^{-1}</math></td> </tr> <tr> <td>1611.42 <math>\text{cm}^{-1}</math> enlace N-H (amida)</td> <td>1618.0 <math>\text{cm}^{-1}</math></td> </tr> <tr> <td>1407.85 <math>\text{cm}^{-1}</math> enlace C-O (carbonilo de la amida)</td> <td>1413.0 <math>\text{cm}^{-1}</math></td> </tr> <tr> <td>1042.47 <math>\text{cm}^{-1}</math> enlaces C-O-C</td> <td>1043.0 <math>\text{cm}^{-1}</math></td> </tr> </table>	Muestra:	Referencia:	3300.28 $\text{cm}^{-1}$ enlace O-H	3418.0 $\text{cm}^{-1}$	1611.42 $\text{cm}^{-1}$ enlace N-H (amida)	1618.0 $\text{cm}^{-1}$	1407.85 $\text{cm}^{-1}$ enlace C-O (carbonilo de la amida)	1413.0 $\text{cm}^{-1}$	1042.47 $\text{cm}^{-1}$ enlaces C-O-C	1043.0 $\text{cm}^{-1}$
Muestra:	Referencia:										
3300.28 $\text{cm}^{-1}$ enlace O-H	3418.0 $\text{cm}^{-1}$										
1611.42 $\text{cm}^{-1}$ enlace N-H (amida)	1618.0 $\text{cm}^{-1}$										
1407.85 $\text{cm}^{-1}$ enlace C-O (carbonilo de la amida)	1413.0 $\text{cm}^{-1}$										
1042.47 $\text{cm}^{-1}$ enlaces C-O-C	1043.0 $\text{cm}^{-1}$										
b) Identificación de ácido glucurónico	Se observó una coloración vino que indica la presencia del ácido glucurónico										

Fueron pocas las pruebas para la caracterización del AH debido a que se contaba con menos de 2 g del activo para llevar a cabo el proyecto ya que tiene un costo elevado (\$100-\$212 por gramo) es por ello que se realizó principalmente su identificación a través del espectro IR, se observa en Anexo 2 que corresponden los grupos funcionales identificados del espectro de la muestra con el de referencia. También se identificó a través de la identificación de ácido glucurónico por el método del Carbazol donde el ácido urónico forma un complejo al reaccionar con el Carbazol, mismo que sirvió para darle seguimiento en la parte de estabilidad en solución.

## 7.1.2 Estabilidad del ácido hialurónico

### 7.1.2.1 Estabilidad en solución

En el siguiente cuadro se observa la estabilidad del ácido hialurónico por la identificación de ácido urónico.

<b>Cuadro 18. Estabilidad en solución del ácido hialurónico por la identificación del ácido urónico</b>	
Condición	Imagen ( El tubo del centro tiene ácido hialurónico para compararlo con las dos muestras de cada condición)
Hidrólisis ácida	 Estable
Hidrólisis básica	 Inestable
Oxidación	 Inestable
Reducción	 Estable

En el cuadro 18, se observa que el ácido hialurónico es inestable ante hidrólisis básica y oxidación en donde se obtuvo un color diferente al vino, el cual se obtiene cuando se forma un complejo de la reacción del Carbazol con el ácido glucurónico que es uno de los componentes del ácido hialurónico. Solo para la hidrólisis ácida se obtuvo una coloración más intensa que en la condición de reducción puesto que el ácido hialurónico se hidroliza, rompiéndose el polímero y teniendo más moléculas de ácido glucurónico disponibles para reaccionar con el Carbazol.

### 7.1.3. Densidad de los agentes emulsificantes

En el cuadro 19 se observa el estado y densidad relativa obtenida de los cinco agentes emulsificantes utilizados para las formulaciones tentativas que se desarrollaron.

<b>Cuadro 19. Densidad de los agentes emulsificantes disponibles para las formulaciones tentativas</b>			
Nombre comercial	INCI (International Nomenclature of Cosmetics Ingredients )	Estado químico	Densidad
Emulfree CBG	Isostearyl alcohol (and) Butylene glycol cocoate (and) Ethylcelulose	Líquido	0.8742 g/mL
Emulium delta	Cetyl alcohol (and)Glyceryl Stearate (and) PEG-75 stearate (and) Ceteth-20 (and) Steareth-20	Sólido	1.0079 g/mL
Emulium kappa 2	Candelilla/Jjoba/rice bran Polyglyceryl-3 esters (and) Glyceryl stearate (and) Cetearyl alcohol (and) Sodium stearyl actylate	Sólido	0.9721 g/mL
Emulium mellifera	Polyglyceryl-6 distearate (and) jojoba esters (and) Polyglyceryl-3 bees wax (and) cetyl alcohol	Sólido	1.0157 g/mL
Plurol Diisostearique CG	Polyglyceryl-3 diisostearate	Líquido	0.9985 g/mL

Se realizó la determinación de la densidad de los 5 agentes emulsificantes que se tenían como posibles candidatos a utilizar en el desarrollo de los estudios de formulación para así calcular la cantidad a utilizarse, pero no fue posible acceder a la ficha técnica de estos para conocer qué densidad notifica el proveedor y poder comparar con las obtenidas, así también fue necesario determinar el HLB

experimental de los componentes de la fase oleosa para calcular la cantidad del agente emulsificante.

#### 7.1.4 Determinación experimental del HLB

<b>Cuadro 20. Determinación experimental del HLB de la fase oleosa</b>				
Muestra	Índice de Saponificación (mg KOH/g)	Índice de Acidez (mg KOH/g)	HLB experimental	HLB teórico
Aceite de semilla de uva	0.19	0.47	11.88	7.0
Alcohol cetílico	0.01	0.41	19.63	15.5
Manteca de Karité	0.19	3.71	18.99	8.0

**Nota:** se realizó cada prueba por triplicado y se reporta el promedio.

Debido a las variaciones que se obtuvieron en la realización del índice de acidez y de saponificación el HLB experimental fue muy diferente al teórico, y de los cuales no se tenían los certificados de análisis para conocer cuál es el índice de acidez y saponificación que indica el proveedor para poder compararlos con los obtenidos. Al ser el HLB experimental lejano al teórico, para conocer la cantidad de agente emulsificante se utilizó el HLB teórico de la fase oleosa.

#### 7.1.5 Cantidad de agente emulsificante

Para calcular la cantidad de agente emulsificante en las formulaciones se utilizó la siguiente ecuación:

$$Q_s = \frac{6 \left( \frac{\delta_s}{\delta} \right)}{10 - 0.5(RHLB)} + \frac{4(Q)}{1000}$$

Donde:

$Q_s$  = cantidad mínima de agentes emulsificantes

$\delta_s$  = densidad de la mezcla de agentes surfactantes

$\delta$  = densidad de la fase continua

Q = porcentaje de la fase continua

Se propuso una emulsión del tipo aceite/agua en un porcentaje de 12% fase oleosa y 88% de fase acuosa.

En el cuadro 21 se observan los componentes y proporciones de la fase oleosa, así como datos de HLB y RHLB que se utilizaron para el cálculo de Qs, de acuerdo a la formula anterior.

<b>Cuadro 21. Cálculo del RHLB de la fase oleosa</b>				
Materia prima	Porcentaje de la fase oleosa	Cantidad en gramos para 100 g de crema (A)	HLB (B)	RHLB $= \left(\frac{A}{12}\right) \times B$
Aceite de semilla de uva	3 %	3.0 g	7.0	1.75
Alcohol cetílico	7 %	7.0 g	15.5	9.04
Manteca de Karité	2 %	2.0 g	8.0	1.33
TOTAL	12 %	12.0 g	-----	12.12

Con esto teniendo los valores de:

$$\delta_s = 1.0079 \text{ g/ mL de Emulium Delta}$$

$$\delta = 1.0 \text{ g/ mL de agua}$$

$$Q = 88\% \text{ fase continua (acuosa)}$$

$$\text{RHLB} = 12.12$$

Se sustituyeron los valores en la ecuación y se obtuvo que la cantidad mínima de agente emulsificante para todas las formulaciones fue de 1.89%.

$$Q_s = \frac{6 \left( \frac{1.0079}{1.0} \right)}{10 - 0.5(12.12)} + \frac{4(88)}{1000} = 1.89\%$$

Por lo que se consideró adicionar a las formulaciones el agente emulsificante en un 2%.

## 7.2 Estudio de formulación

En el cuadro 22 se presentan las formulaciones tentativas desarrolladas a nivel laboratorio para obtener 100 g de crema.

La cantidad del agente emulsificante se utilizó al 2% como se obtuvo en el cálculo ya que se formó la emulsión en la primera formulación y por ello se prosiguió a seguir utilizando ese porcentaje para las demás con los distintos agentes emulsificantes.

<b>Cuadro 22. Formulaciones tentativas</b>						
<b>Materia prima</b>	<b>Número de Formulación (%)</b>					
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Ácido hialurónico</b>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<b>Ácido cítrico</b>	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.30
<b>Alcohol cetílico</b>	14.00	14.00	14.00	14.00	10.00	14.00
<b>Aceite de semilla de uva</b>	-----	-----	-----	-----	10.00	-----
<b>Manteca de karité</b>	6.00	6.00	6.00	6.00	-----	6.00
<b>Avalure Flex-6</b>	-----	-----	-----	-----	-----	0.50
<b>Benzoato de sodio</b>	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
<b>BHT</b>	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<b>Emulium Kappa 2</b>	-----	-----	2.00	-----	-----	-----
<b>Emulium mellitera</b>	2.00	-----	-----	-----	-----	-----
<b>Emulfree CBG</b>	-----	-----	-----	-----	2.00	-----
<b>Emulium delta</b>	-----	2.00	-----	-----	-----	2.00
<b>Plurol Diisostearique</b>	-----	-----	-----	2.00	-----	-----
<b>Gatoline Derma Sensitive</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>Macadamiato de etilo (esencia)</b>	-----	-----	-----	-----	-----	0.60
<b>Esencia de rosas</b>	23.10	7.70	3.00	2.08	0.90	-----
<b>Agua destilada</b>	53.98	69.37	74.08	75.00	77.08	76.38



se utilizó en la formulación 2 donde no hubo separación de fases y el tamaño del glóbulo le confiere cierta estabilidad física ya que no es tan grande para presentar aglomerados y tener una coalescencia, aunque se esperaba que fuera más estable el de menor tamaño del glóbulo (formulación 3) ya que se ha encontrado que las mejores emulsiones con respecto a la estabilidad física y la textura muestran un diámetro globular medio entre 0.5 y 2.5  $\mu\text{m}$ .<sup>64</sup>

Al tener que el Emulium delta formaba adecuadamente la emulsión, se consideró la consistencia en las restantes formulaciones propuestas, en base a la zona de aplicación que tendría la crema era necesario que fuera fluida para poder distribuirse.

### 7.3. Estabilidad de la formulación de acuerdo a ANVISA

Las formulaciones 10 y 11 dieron los mejores resultados en cuanto a consistencia debido a esto se seleccionaron para someterlas a una estabilidad preliminar y determinar la interacción en los componentes de la formulación. Obteniendo como controles de calidad iniciales de cada formulación los que se muestran en el Cuadro 24.

<b>Cuadro 24. Controles de calidad iniciales para seleccionar la formulación final</b>		
Control de calidad	Formulación 10	Formulación 11
Aspecto	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y partículas extrañas	Semisólido blanco, fluido, libre de grumos y partículas extrañas
Densidad	0.8579 g/mL	0.9082 g/mL
Viscosidad absoluta *	1693489 cPs	687225 cPs
pH aparente (1%)	6.28	6.02
Diámetro de dispersión	73.33 mm Clasificación: Fluido	76.66 mm Clasificación: Fluido

\*Aguja letra F, a 12 rpm



Ambas formulaciones con resultados muy similares excepto para la viscosidad y por lo tanto también la densidad, teniendo una mayor viscosidad para la formulación 10.

De acuerdo a la Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos de ANVISA Brasil, para seleccionar una formulación de las posibles obtenidas, se realizó una estabilidad preliminar con un material de envase de Poliestireno (PS) y otro de Polipropileno (PP), los cuales fueron distintos a los utilizados para el ciclaje térmico debido a que no se vendían presentaciones de mayor capacidad para ambos materiales. Se realizó en tres diferentes condiciones; a una temperatura de 2-8 °C, a 40 °C y en ciclos de 40±2 °C y 4±2°C durante 12 días. Los resultados se pueden observar en los cuadros 25 y 26.

<b>Cuadro 25. Estabilidad preliminar a una temperatura de 2-8 °C y de 40 °C durante 12 días</b>				
Control de calidad	Formulación 10		Formulación 11	
	Temperatura de 2-8 °C	Temperatura de 40 °C	Temperatura de 2-8 °C	Temperatura de 40°C
Aspecto	Semisólido blanco, brillante, libre de grumos y partículas extrañas	Semisólido blanco, liso, libre de grumos y partículas extrañas	Semisólido blanco, pastoso, libre de grumos y partículas extrañas	Semisólido blanco, fluido, libre de grumos y partículas extrañas
Densidad relativa	0.8706 g/mL	0.9162 g/mL	0.9275 g/mL	0.9484 g/mL
Viscosidad absoluta *	735539 cPs	2443189 cPs	1367786 cPs	1666000 cPs
pH aparente (1%)	5.55	5.48	5.55	5.46
Diámetro de dispersión	83.50 mm Clasificación: Fluido	66.80 mm Clasificación: Poco fluido	65.50 mm Clasificación: Poco fluido	68.50 mm Clasificación: Poco fluido

\*Aguja letra F, a 12 rpm

<b>Cuadro 26. Estabilidad preliminar en ciclos de 40±2 °C y 4±2°C durante 12 días</b>		
Control de calidad	Formulación 10	Formulación 11
Aspecto	Semisólido blanco, pastoso, libre de grumos y partículas extrañas	Semisólido blanco, fluido, libre de grumos y partículas extrañas
Densidad relativa	0.9637 g/mL	0.9533 g/mL
Viscosidad absoluta *	4304111 cPs	3429461 cPs
pH aparente (1%)	5.34	5.58
Diámetro de dispersión	65.30 mm Clasificación: Poco fluido	65.50 mm Clasificación: Poco fluido

\*Aguja letra F, a 12 rpm

Comparando los resultados de los controles de calidad iniciales con los que se obtuvieron en la estabilidad preliminar tanto a 2-8°C, 40°C y en los ciclos, la viscosidad es la característica en la que se observa un cambio no atribuible al material de envase, esto es debido a que es un fluido no Newtoniano pseudoplástico. También se puede notar en el cuadro 25 que para la formulación 10 se obtuvieron clasificaciones diferentes de poco fluido y fluido a las dos temperaturas y para la formulación 11 en ambas temperaturas fue la misma de poco fluido por lo cual se eligió la formulación 11 para llevar a cabo el escalamiento.

#### 7.4 Escalamiento

Se realizó el escalamiento para 1 Kg de crema con ácido hialurónico a nivel planta piloto. El porcentaje de ácido hialurónico se estableció de 0.05% como se puede observar en el Cuadro 27 ya que se tiene una concentración de uso recomendada por algunos proveedores de 0.01-1%.

Es importante mencionar que existe como medicamento ALIAGEN, una crema con ácido hialurónico en una concentración de 0.2 g/100 g de crema con indicación terapéutica hidratante y regenerador celular para cara, cuello y escote, regeneración de pieles sometidas a tratamientos cosméticos no invasivos como: láser, peeling, microdermoabrasión entre otros.

Como dispositivos médicos se encuentran registrados dos productos con ácido hialurónico, ambos son de Clase III : PRINCESS RICH indicado para reponer la pérdida de ácido hialurónico debido al envejecimiento, mejorar la hidratación, el tono

y la elasticidad de la piel a una concentración de 18mg/mL y STYLAGE LIDOCAINE indicados para relleno de depresiones de la piel en la cara por medio de inyección en la dermis, y/o contorno de los labios y/o aumento de los labios por medio de inyección en la mucosa de los labios, con una concentración de 16-24 mg/g de gel. Pero no existe registro de un dispositivo médico Clase I donde se tienen a las cremas antiarrugas.

<b>Cuadro 27. Formulación para escalamiento</b>		
<b>Materia prima</b>	<b>Cantidad (g)</b>	<b>Porcentaje en formulación (%)</b>
Ácido hialurónico	0.50	0.05
Ácido cítrico	3.00	0.30
Alcohol cetílico	70.00	7.00
Aceite de semilla de uva	30.00	3.00
Manteca de karité	20.00	2.00
Benzoato de sodio	3.00	0.30
BHT	0.20	0.02
Emulium delta	20.00	2.00
Gatoline Derma Sensitive	20.00	2.00
Macadamiato de etilo (esencia)	10.00	1.00
Agua destilada	823.30	82.33
<b>Total</b>	<b>1000.00</b>	<b>100.00</b>

Para el lote de escalamiento se le adicionaron 60mL de una solución de Trietanolamina al 10% ya que se tenía un pH debajo de 7 al adicionar el AH y después se realizaron los controles de calidad que se muestran en el cuadro 28.

<b>Cuadro 28. Controles de calidad del lote a nivel planta piloto</b>	
<b>Control de calidad</b>	<b>Resultado</b>
Aspecto	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y de partículas extrañas con pequeños puntos blancos.
Densidad relativa	0.9475 g/mL
Viscosidad absoluta*	1367786 cPs
pH aparente (1%)	6.40
Diámetro de dispersión	69.67 mm Clasificación: Poco fluido
Límites microbianos**	No presento UFC de OMA ni HL
Identificación de ácido glucurónico	Presenta coloración vino

\*Aguja letra F, a 12 rpm

\*\*UFC=Unidades Formadoras de Colonias, OMA= Organismos Mesofílicos Aerobios, HL =Hongos filamentosos y Levaduras

Con el lote de escalamiento se realizó la orden de producción (Ver anexo 3), siendo importante en el proceso de fabricación la adición de la fase acuosa a la fase oleosa a una temperatura no mayor a 5°C entre estas y considerar la adición de las materias primas de la fase oleosa en estado líquido después de fundir las de estado sólido dejando enfriar un poco a una temperatura de aproximadamente 50°C.

### 7.5 Ciclaje térmico

Se utilizaron los dos materiales de envase que se describen en el Cuadro 29, colocándolos en ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento; ciclos de 24 horas de 40 +/- 2°C y 24 horas a 4 +/- 2°C durante 12 días como lo indica la Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos de ANVISA Brasil.

Los resultados obtenidos para el envase 1 y 2 se presentan en los Cuadros 30 y 31 respectivamente.

<b>Cuadro 29. Materiales de envases propuestos como material de empaque</b>		
<b>Envase</b>	<b>Características</b>	<b>Imagen</b>
1	Tarro, contratapa y tapa de Polietileno de alta densidad (HDPE), color natural con capacidad para 30 g	
2	Tarro y tapa de Poliestireno (PS), color blanco con capacidad para 20 g	

<b>Cuadro 30. Controles de calidad después del ciclaje con el envase 1</b>		
Control de calidad	Inicio	Después
Aspecto	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y de partículas extrañas con pequeños puntos blancos.	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y de partículas extrañas con pequeños puntos blancos.
Densidad relativa	0.9475 g/mL	0.95786 g/mL
Viscosidad absoluta*	1367786 cPs	680283.33 cPs
pH aparente (1%)	6.40	6.68
Diámetro de dispersión	69.67 mm Clasificación: Poco fluido	75.0 mm Clasificación: Fluido
Limites microbianos**	No presento UFC de OMA ni HL	Contiene menos de 100 UFC de OMA y de HL
Identificación de ácido glucurónico	Presenta coloración vino	Presenta coloración vino

\*Aguja letra F, a 12 rpm

\*\*UFC=Unidades Formadoras de Colonias, OMA= Organismos Mesofílicos Aerobios, HL =Hongos filamentosos y Levaduras

<b>Cuadro 31. Controles de calidad después del ciclaje con el envase 2</b>		
Control de calidad	Inicio	Después
Aspecto	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y de partículas extrañas con pequeños puntos blancos.	Semisólido blanco, viscoso, libre de grumos y de partículas extrañas con pequeños puntos blancos.
Densidad relativa	0.9475 g/mL	0.95789 g/mL
Viscosidad absoluta*	1367786 cPs	701108.33 cPs
pH aparente (1%)	6.40	6.67
Diámetro de dispersión	69.67 mm Clasificación: Poco fluido	69.66 mm Clasificación: Poco Fluido
Limites microbianos**	No presento UFC de OMA ni HL	No contiene UFC de OMA ni de HL
Identificación de ácido glucurónico	Presenta coloración vino	Presenta coloración vino

\*Aguja letra F, a 12 rpm

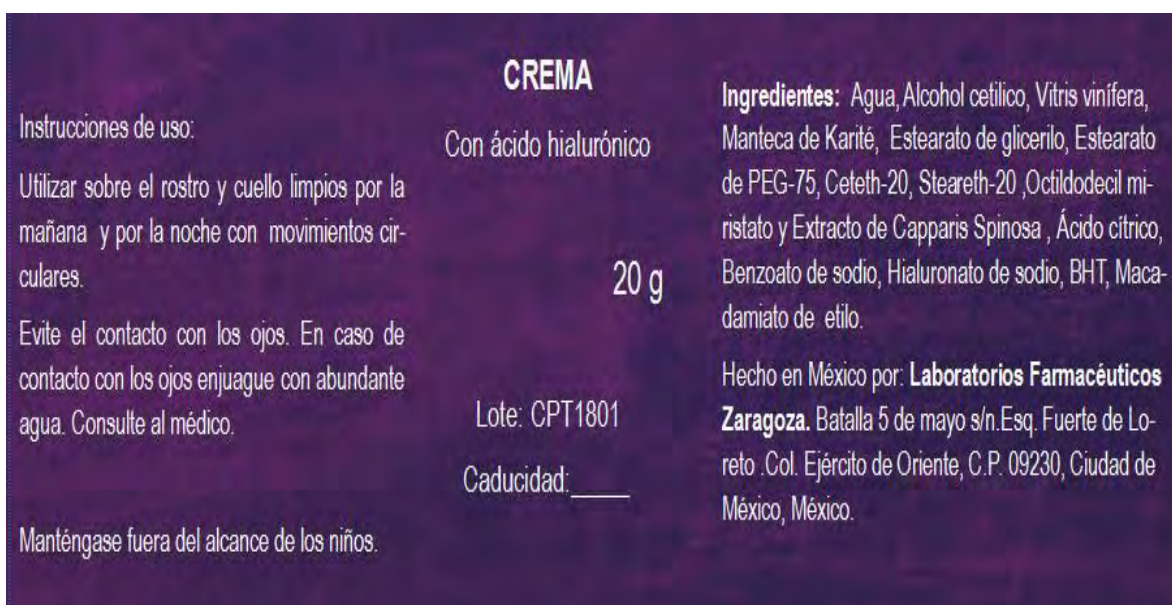
\*\*UFC=Unidades Formadoras de Colonias, OMA= Organismos Mesofílicos Aerobios, HL =Hongos filamentosos y Levaduras

En los dos materiales de envase los controles de calidad no presentaron una variación después del ciclaje a excepción de la prueba de límites microbianos que en el material 1 sí presento UFC de OMA y de HL por lo cual se eligió el material 2

para realizar el acondicionamiento del producto puesto que en este envase no se tuvo UFC de OMA ni de HL. Considerando que posiblemente la contaminación que se presentó en el envase 1 fue por una manipulación inadecuada de la muestra al realizar la prueba o que el material de empaque tuviera carga microbiana.

## 7.6 Acondicionamiento

Para realizar el acondicionamiento se utilizó la etiqueta (figura 6) que se muestra a continuación.



**Figura 6.** Etiqueta de la crema de acuerdo a la NOM-141-SSA1/SCFI-2012



**Figura 7.** Proceso de llenado

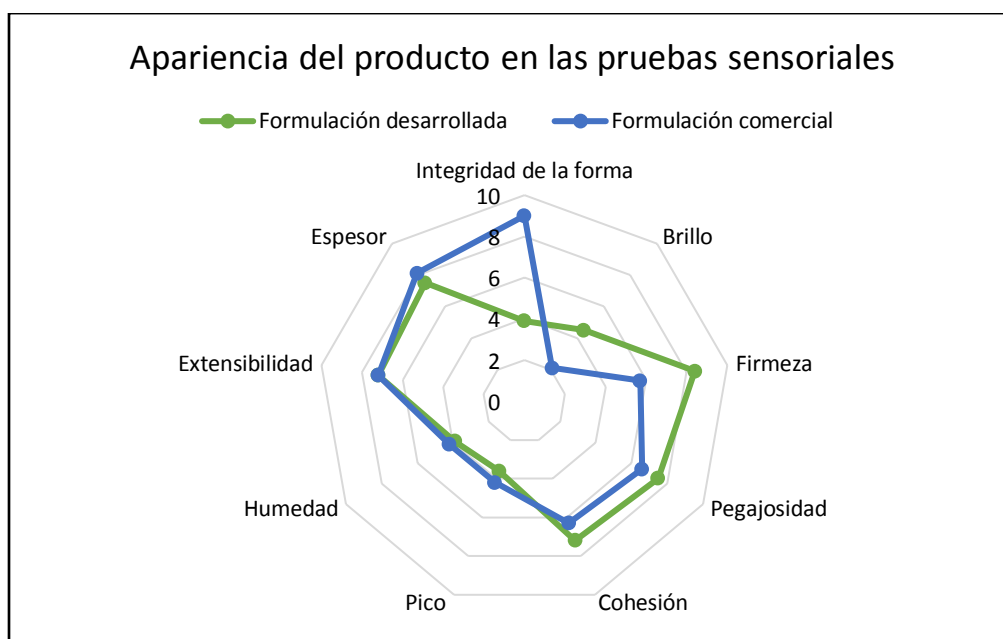


**Figura 8.** Producto después de su acondicionamiento

## 7.7 Pruebas sensoriales

En las pruebas sensoriales se compararon los resultados utilizando una escala de atributos sensoriales en el producto de la formulación desarrollada y de la formulación comercial, la cual se eligió por ser un producto de igual forma cosmética así como su reconocimiento en el mercado.

En la figura 9 se presentan las propiedades que se evaluaron en cuanto a la apariencia de los productos.

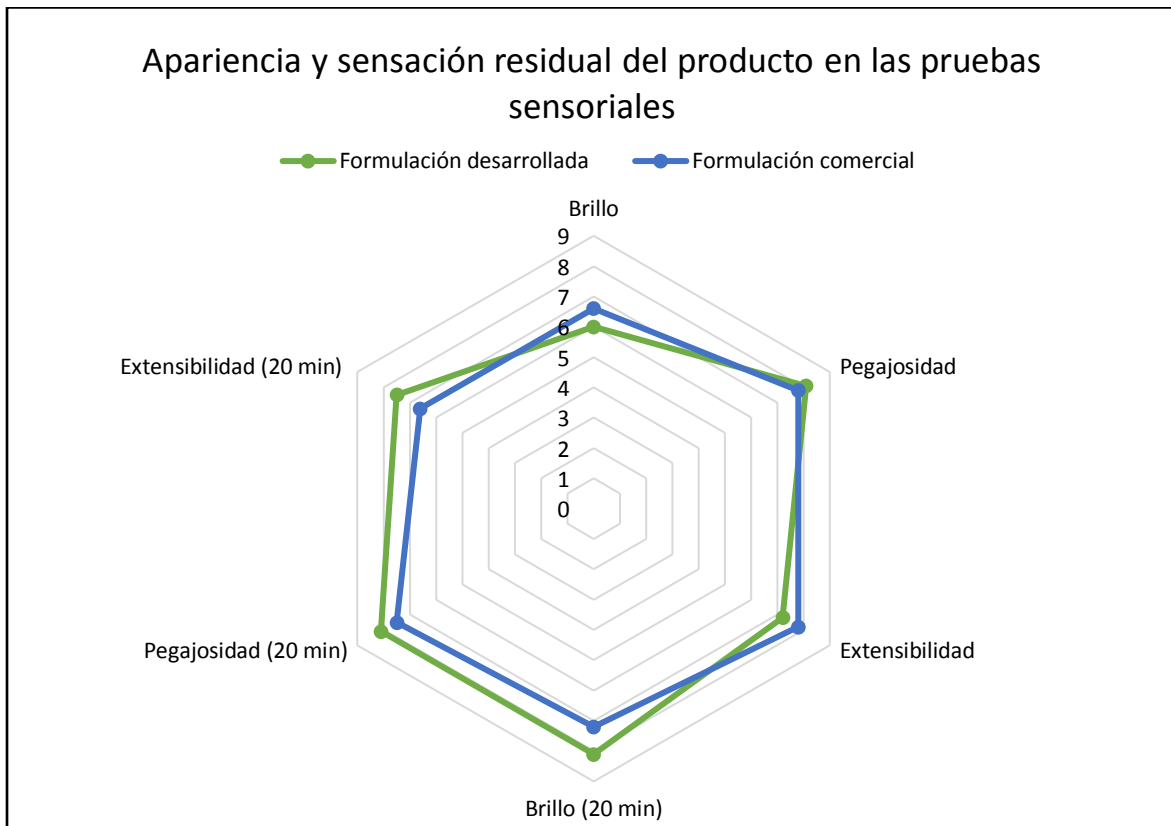


**Figura 9.** Comparación en la apariencia de los dos productos evaluados en las pruebas sensoriales

La formulación desarrollada tuvo una baja puntuación en la parte de la integridad de la forma ya que se pretendía principalmente que la consistencia del producto fuera ligera para distribuirse en el área de aplicación, pero sí tiene una mejor propiedad de brillo y firmeza que la formulación comercial. Una de las pruebas importantes que se debe tomar en cuenta es la humedad puesto que el AH actúa como un agente secuestrante del agua, en ambas formulaciones se obtuvieron resultados parecidos como se puede ver en la Figura 9, además de atribuirle la propiedad antienvjecimiento donde las personas con arrugas tienen una piel seca y se recomienda para ello humectarla, sin embargo se debe considerar que la

formulación comercial aparte del AH también contiene otro activo que refuerza las fibras de la piel y se desconoce la concentración del AH en la formulación comercial.

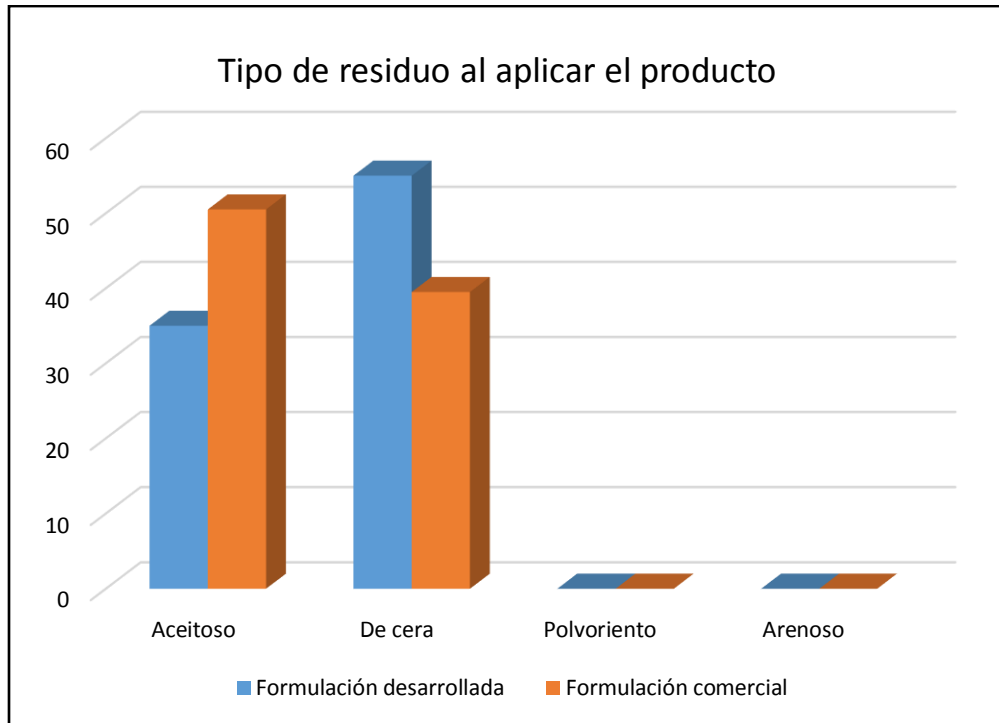
También se evaluó en las pruebas sensoriales la apariencia y sensación residual del producto después de su aplicación inmediata y 20 minutos después. Como se ve en la Figura 10 no se aprecia una diferencia entre las dos formulaciones.



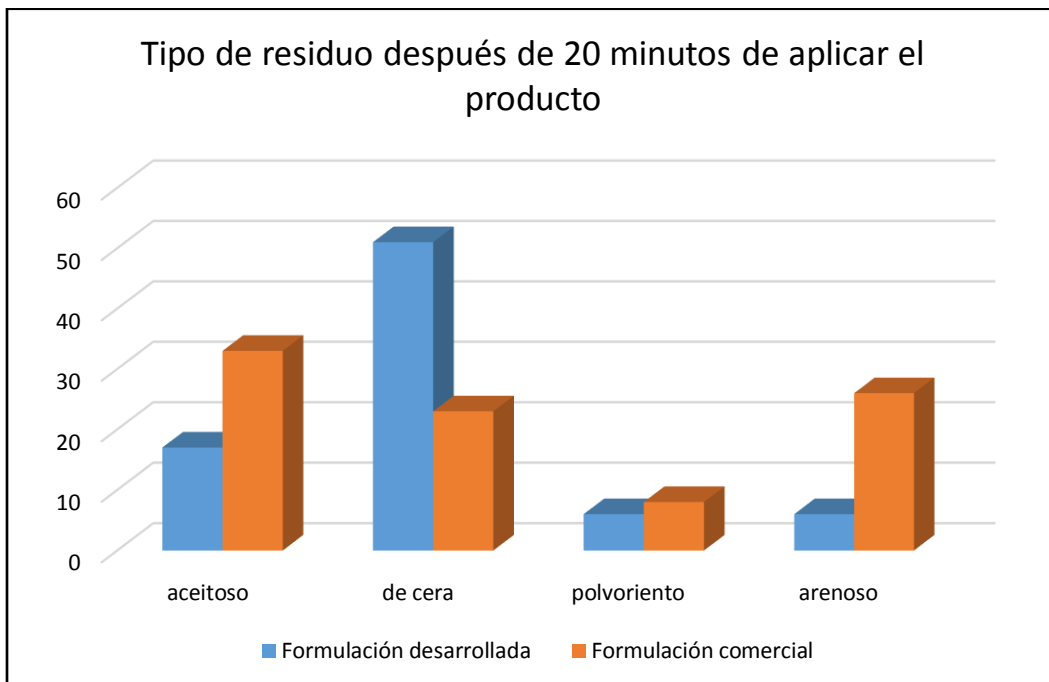
**Figura 10.** Comparación de la apariencia y sensación residual de los productos evaluados en las pruebas sensoriales

En la última etapa de las pruebas sensoriales se evaluó la cantidad y tipo de residuo que dejaron los productos en los panelistas en su aplicación inmediata y 20 minutos después, obteniendo los siguientes resultados de la Figura 11 y 12.





**Figura 11.** Comparación del tipo de residuo en los productos evaluados en las pruebas sensoriales



**Figura 12.** Comparación del tipo de residuo después de 20 minutos en los productos evaluados en las pruebas sensoriales

El residuo al aplicar el producto para ambas formulaciones es aceitoso o de cera pero después de 20 minutos en la formulación comercial los panelistas mostraron un residuo aceitoso y arenoso parecido al residuo que deja un Resistol Líquido en las manos (Ver Figura 28 del anexo 4), debido a los excipientes que utilizaron en la formulación, sin embargo en la formulación desarrollada este efecto no se presentó.

## VIII. CONCLUSIONES

- Con los estudios de preformulación, en la caracterización del ácido hialurónico se obtuvo un punto de fusión de 215-217 ° C, tamaño de partícula de 22.36-25.09  $\mu\text{m}$  y su identificación mediante el espectro infrarrojo correspondiente con el de su referencia así como la determinación de ácido glucurónico por el método del Carbazol.
- La estabilidad del ácido hialurónico se evaluó con la determinación del ácido glucorónico a través del método del Carbazol, siendo este inestable en condiciones de hidrólisis básica y oxidación.
- El estudio de compatibilidad con formulaciones prototipo evaluadas mediante una estabilidad preliminar, determinó los excipientes adecuados para tener una formulación estable física, química y microbiológicamente.
- Al realizar el ciclaje térmico se determinó el material de envase adecuado para que el producto se mantenga estable física, química y microbiológica.
- Se elaboró y se siguió una metodología para evaluar algunas propiedades sensoriales de un producto semisólido para conocer su aceptación visual y sensorial por parte del consumidor.
- Se obtuvo una formulación de una crema que cumple con los parámetros de calidad que hacen que el producto sea apto para utilizarse.

## IX. SUGERENCIAS

- Llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.
- Desarrollar y validar un método analítico para cuantificar el ácido hialurónico.
- Fabricar otros lotes a nivel planta piloto para determinar la robustez del proceso de fabricación.
- Utilizar un cutometro para determinar cuantitativamente que el ácido hialurónico tiene la propiedad de humectar la piel.
- Investigar y evaluar otra forma cosmética que facilite la penetración del ácido hialurónico en la piel.

## X. REFERENCIAS

1. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforman y adicionan diversos artículos de la Ley General de la Salud, en materia de cosméticos. Publicado el 7 de junio de 2011[acceso 25 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/avisos/2045/SALUD070611/SALUD070611.htm>
2. Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial. Diario Oficial de la Federación; 19 de septiembre de 2012.[acceso 29 de agosto de 2017].Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5269348&fecha=19/09/2012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5269348&fecha=19/09/2012)
3. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-259-SSA1-2014, Productos y servicios. Buenas prácticas de fabricación en productos cosméticos. Diario Oficial de la Federación; 20 de enero de 2015.[acceso 29 de agosto de 2017].Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5378954&fecha=20/01/2015](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5378954&fecha=20/01/2015)
4. Espinosa E. Industria cosmética del país no se ruboriza. Excélsior, México: 2017 septiembre 11.Seccion D. p.3
5. Borja Calderón L.A. Aplicación del diseño factorial en el desarrollo de una crema cosmética con acción anti edad y su evaluación [Tesis maestría].México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016.
6. Lemmel J. Prevención y tratamiento cosmético del envejecimiento cutáneo.OFFARM.2003;22(10):75-82
7. Gordillo B. y Quiroz Ma. del P. Química de Cosméticos. Educación Química. 1995;6(1)24-30
8. Envejecimiento cutáneo: prevención y tratamiento, combatir el paso del tiempo. NEWS. Información y actualidad de Farmacia Lauria.2009;(1):1-13
9. Hernandez Herrero G, Moreno González A, Zaragoza Garcia F, Porras Chavarino A. Tratado de medicina farmacéutica .Madrid: Médica Panamericana, D.L.2010.
10. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. USA: Taylor & Francis, 2001.
11. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos. Brasilia: ANVISA, 2004.
12. Huerta Mendoza L. Cosméticos: una industria que mueve millones [Internet]. [28 de agosto de 2017].Disponible en: [https://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos\\_04/cosmeticos\\_feb04.pdf](https://www.profeco.gob.mx/revista/publicaciones/adelantos_04/cosmeticos_feb04.pdf)
13. Azuara Samuel. Cosmetología Estética Superior. Colombia: I.E.S. Almirante Bastarreche; 2012.
14. Cursos Bienestar Integral. La fórmula de un cosmético [Internet]. [2 de febrero de 2015; 28 de agosto de 2017]. Disponible en : <https://classtetica.wordpress.com/2015/02/02/la-formula-de-un-cosmetico/>

15. Secretaria de salud. Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios. Publicado 29/07/1999 [acceso 25 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html>
16. Palillero Ventura L.A. Requisitos regulatorios aplicables en una empresa cosmética [Tesis licenciatura]. México: \_\_Universidad Nacional Autónoma de México; 2015
17. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11<sup>a</sup> ed. México: Secretaria de Salud. 2014.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza. Diario Oficial de la Federación; 25 de septiembre de 1995. [acceso 29 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/089ssa14.html>
19. U.S. Food & Drug Administration. Regulations Related to Cosmetics [Internet]. US Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm126613>
20. Reglamento (CE) No 1223/2009 del parlamento Europeo y del consejo sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de Unión Europea; 30 de noviembre de 2009. [acceso el 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.canipec.org.mx/woo/xtras/reglamento%20europeo.pdf>
21. Ministry Health, Labour and Welfare. Standards for Cosmetics [Internet]. [acceso 1 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000032704.pdf>
22. China Food and Drug Administration [Internet]. [acceso 03 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0756/>
23. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. Normativa de cosméticos [Internet]. [acceso 03 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas\\_cosmeticos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_cosmeticos_cuerpo.asp)
24. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. Reformas [Internet]. Department of Health. Australian Government. [acceso de septiembre de 2017]. Disponible en : <https://www.tga.gov.au/publication/cosmetic-claims-guidelines&prev=search>
25. Wanjari N, Waghmare J, A review on latest trend of Cosmetics-cosmeuticals, Int J Pharm Res Review. 2015; 4(5):45-51
26. Kligman A.M. Cosmeceuticals: Do we need a new category? En: Elsner P. y Maibach H.I. eds. Cosmeceuticals. Nueva York: Marcel Dekker; 2000; 1-7.
27. Fernandes D, Evaluation of cosmetics and their application to skin disorders including aging and blemishes. En: Walters H. y Roberts M., eds. Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development, Therapeutic and Novel approaches. Nueva York : Informa Healthcare; 2008; 45-47
28. Sharma P. Cosmeceuticals; Regulatory scenario in US, Europe & India. Int J Pharm Tech. 2011; 3(4):1512-1535

29. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: suplemento para dispositivos médicos. 3<sup>a</sup> ed. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014.
30. Urbán Morlán M.Z. Cosmecéutico Vs cosmético en el marco regulatorio. Vanguardia cosmética. Sociedad de Químicos Cosmetólogos de México A.C. 2016;(5) , 8-10
31. The European Cosmetic Association COSMETICS EUROPE: Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetics products. COLIPA. Mayo 2008 [acceso el 04 de septiembre de 2017]. Disponible en: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/4214/6407/6830/Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products - 2008.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/4214/6407/6830/Guidelines_for_the_Evaluation_of_the_Efficacy_of_Cosmetic_Products_-_2008.pdf)
32. Benítez Castañeda A., Sandoval Garduño A., Leyva Gómez G. El cutometro, un método preciso y no invasivo para evaluar la piel. Vanguardia cosmética. Sociedad de Químicos Cosmetólogos de México A.C. 2016 ;(3), 8-10
33. Rassner G. Manual y atlas de dermatología. 5<sup>a</sup> ed. España: Harcourt Internacional. 1999
34. Piérard G. and The EEMCO Group, EEMCO Guidance to the in vivo Assessment of tensile functional properties of the skin: Part 1, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12:352-362, 1999
35. Nette EG, Xi YP, Sun YK, Andrews AD, King DW. A correlation between aging and DNA repair in human epidermal cells. Mech Ageing Dev. 1984; 24(3):283-92.
36. Rijken F, Kiekens RC, Van den Worn E, Lee PL, Van Weelden H, Bruijnzeel PL. Pathophysiology of photoaging of human skin: focus on neutrophils. Photochem Photobiol Sci. 2006; 5(3):354.
37. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. J Dermatol Sci. 2007; 24(3):169-75.
38. Fitzpatrick TB. Dermatology en General Medicine 5th ed. New York. MacGraw-Hill. 1999:823-839.
39. Tomihata K and Ikada Y. Cross-Linking of Hyaluronic acid with wáter-soluble carbodiimide. Journal of Biomedical Materials Research. 1997, 37:243-250.
40. Azcona L. Cosmética antiarrugas. Farmacia Profesional. 2009;23(2):64-68
41. Natural Cosmetics Lab. Emulsiones (Parte 7): Componentes de una emulsión-La fase oleosa. [Internet][acceso 20 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://naturalcosmeticslab.wordpress.com/2012/02/04/emulsiones-parte-7-componentes-de-una-emulsion-la-fase-oleosa/>
42. Gennaro Alfonso R. Remington Farmacia. 20<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2003
43. Cosmética Natural Casera Shop. Pigmentos minerales y perlados [Internet][acceso 23 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.cremas-caseras.es/36-pigmentos-minerales-y-perlados>

44. Becerril Barrionuevo M. Introducción a los principios teóricos y prácticos en el uso del color en diversas formas cosméticas. México: Sociedad de Químicos Cosmetólogos de México, A.C.; 2017.
45. FARMACIASERRA. Cosmética casera: ingredientes imprescindibles para elaborar tu propio cosmético [Internet] [acceso 23 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.farmaciaserra.com/blog/cosmetica-casera.html>
46. Kulshrestha A, Singh O y Wall G. Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing. New York: Springer. 2010
47. García G., Hernández S., Mejía O., Báez S., García A. Biología y patobiología humana del ácido hialurónico en la estabilización de la matriz extracelular y la inflamación. *Revista Med.* 2006;14(1):80-87
48. Bachelier J. L, Dewandre L., Peyronnet B. DERMAL® Relleno de Ácido Hialurónico. Posicionamiento y Estudio Clínico. *J Méd Chir Derm.* 2009; 1–7.
49. Violant D, Mor C, Santos A. Evaluación del efecto del gel de ácido hialurónico al 0.8% como adyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico. *Estudio piloto*, *DENTUM.* 2008;8(4):149-154
50. Tamer TM. . Hyaluronan and sinovial joint: function, distribution and healing. *Interdiscip Toxicol.* 2013; 6(3): 111-125
51. Boeriu, C. G., Springer, J., Kooy, F. K., van den Broek, L. A., & Eggink, G. Production methods for hyaluronan. *International Journal of Carbohydrate Chemistry.* 2013(2013).
52. Choi KY, Min KH, Yoon HY, Kim K., Park JH, Kwon IC, Choi K, Jeong SY, PEGylation of hyaluronic acid nanoparticles improves tumor targetability in vivo. *Biomaterials* 2011; 32:1880-1889.
53. Cifuentes Mimoso T. y Signes Soler F. Estudio de efectos adversos tras tratamiento con implantes cutáneos de Ac. Hialurónico [Tesis Maestría]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
54. Vinay K, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Patología estructural y funcional. 8ª ed. España: Editorial Elsevier Saunders; 2010. pp. 97-98
55. Engström PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol.* 2001; 72 (9): 1192-1200.
56. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res.* 2010; 21 (4): 575-578.
57. Lago Mendoza G. Cordones umbilicales residuales, nueva fuente de obtención de ácido hialurónico y sus fracciones [Tesis doctoral]. Ciudad de la Habana: Centro de Histoterapia Placentaria; 2007.
58. Rock K., Grandoch M, Majora M, Krutmann J, Fische JW. Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:18268–18276.



59. CANIPEC. Mercado de cosméticos atrae a generación milenial [Internet]. 20 de junio de 2017. [acceso 18 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://canipec.org.mx/mercado-de-cosmeticos-atrae-a-generacion-milenial/>
60. Alcalde T. Nuevas necesidades cosméticas: tendencias y productos específicos. OFFARM. 2006; 25(3): 86-92
61. Ruiz Martínez, M<sup>a</sup> A. y Morales Hernández, M. E. Aproximación al tratamiento del envejecimiento cutáneo. Ars Pharm. 2015; 56(4): 183-191
62. García García C. Niveles de glicosaminoglicanos en orina, su caracterización química y el comportamiento durante el embarazo [Tesis Licenciatura]. Guadalajara, Jalisco: Universidad de Guadalajara; 1992.
63. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11<sup>a</sup> ed. México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014.
64. Auton M. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier, 2004
65. PNO-0117-09-04. Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de consistencia y diámetro de dispersión en semisólidos. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. 2011
66. Safaei M, Taran M. Optimal conditions for producing bactericidal sodium hyaluronate-TiO<sub>2</sub> bionanocomposite and its characterization. International Journal of Biological Macromolecules. Elsevier B.V.; 2017; 104:449–56.

# XI ANEXOS

## Anexo 1. Propuesta de PNO de pruebas sensoriales



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético	Código: PNO-18-01	Página 1 de 9	
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

### I. Objetivo:

Asegurar que el producto tenga una buena aceptación visual y sensorial por parte del consumidor.

### II. Alcance:

En productos cosméticos de aplicación tópica que se fabriquen en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza

### III. Responsabilidades:

1. Es política del área farmacéutica de la carrera de Q.F.B. que los profesores de los módulos que se imparten en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza conozcan y verifiquen que existe este procedimiento.
2. Es responsabilidad de los profesores de los módulos del área farmacéutica, dar a conocer y verificar que los alumnos y personal realicen correctamente el presente procedimiento
3. Es responsabilidad del alumno y personal realizar las pruebas conforme a las instrucciones del procedimiento.

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 2 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

**IV. Definiciones:**

1. **Cosmético:** las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana.<sup>1,2,3</sup>
2. **Integridad de la forma:** grado de producto para mantener la forma.
3. **Brillo:** Cantidad o grado de luz reflejada del producto.
4. **Firmeza:** fuerza requerida para comprimir completamente el producto entre el pulgar y el dedo índice.
5. **Pegajosidad:** fuerza requerida para separar los dedos.
6. **Cohesividad:** cantidad de muestra que se deforma como las cadenas que se rompen cuando los dedos están separados.
7. **Picos:** grado con el cual el producto forma picos cuando los dedos son separados.
8. **Humedad:** cantidad de agua percibida mientras se frota.
9. **Extensibilidad:** facilidad de movimiento del producto sobre la piel
10. **Grosor (espesor):** cantidad de producto percibido entre el dedo y la piel.
11. **Cantidad de residuo:** cantidad de producto dejando en la piel.<sup>4</sup>

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobó por:
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 3 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

**V. Material:**

- Alcohol etílico
- Algodón
- Caja Petri
- Molde circular con 5 cm de diámetro
- Jeringa de 1 mL (para insulina)

**VI. Metodología:**

EL proceso de evaluación se divide en 4 etapas:

1. Apariencia:

En una caja Petri, dispersar el producto (la muestra de referencia o la de prueba) en forma de espiral usando un círculo del tamaño de 2.5 cm inscrito en ella, llenándolo desde el borde hacia el centro (**Figura 1**), Evaluar:

- Integridad de la forma:

En una fuente de luz, sostener la caja a un pie de la fuente de luz; inclinar la caja para captar la reflexión y evaluar:

- Brillo

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 4 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020



**Figura 1.** Colocación del producto en forma de espiral

2. Recolección

Usar una jeringa de 1mL de (insulina) y entregar 100  $\mu$ L de producto en la punta del dedo pulgar o dedo índice previamente limpio. Comprima el producto lentamente entre el dedo índice y pulgar una vez. Evaluar:

- Firmeza (**Figura 2**)

Separar los dedos y evaluar:

- Pegajosidad (**Figura 3**)



**Figura 2.** Firmeza



**Figura 3.** Pegajosidad

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 5 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

Comprimir y separar el producto entre el dedo índice y pulgar tres veces y evaluar:

- Cohesión
- Picos (**Figura 4**)



**Figura 4. Cohesión y picos**

**2. Frotación**

Utilizar un molde para hacer un círculo de 5.0 cm en la superficie interna del antebrazo (**Figuras 5 y 6**). Usar una jeringa de insulina y entregar 100 µL del producto en el centro del círculo (**Figura 7**). Extienda el producto dentro del círculo usando el dedo índice o medio; deslice un suave movimiento circular (frotación) en el sentido de las manecillas de reloj (**Figura 8**).

Después de tres frotaciones, evalúe:

- Humedad
- Extensibilidad

Después de 12 frotaciones, evalúe:

- Espesor

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 6 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020



**Figura 5.** Molde para hacer el círculo antebrazo



**Figura 6.** Círculo marcado en el



**Figura 7.** Colocación del producto en el centro del producto círculo



**Figura 8.** Frotaciones del

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
 ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 7 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

**3. Apariencia y sensación táctil residual**

En una fuente de luz, mantener el brazo a un pie de la fuente de luz; girar el brazo para atrapar la luz. Analizar visualmente el antebrazo y evaluar:

- Brillo  
Use medio círculo del brazo para tocar inmediatamente después de limpiar con el dedo índice ligeramente sobre el sitio de aplicación y evaluar:
- Pegajosidad

Toque con los dedos limpios (1-2 toques) suavemente sobre la piel y evalué:

- Extensibilidad
- Cantidad y tipo de residuo: aceitoso, de cera, polvoriento, arenoso. Se puede considerar el 100% de solo un tipo de residuo o considerar una combinación de estos (la suma debe ser el 100%.)

Repetir la apariencia residual y sensación táctil residual después de 20 minutos usando la otra mitad del círculo.

**VII. Presentación de los resultados**

1. Utilizar el siguiente formato para llenar los resultados obtenidos por cada evaluación para los dos productos (referencia y prueba), identificando a cada uno con una letra:

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018







**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 8 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

 <p>Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Carrera Química Farmacéutico Biológica</p>	
Prueba sensorial para crema como producto cosmético	
No de panelista: _____	Fecha: _____
Género: (F) / (M)	Muestra 1: _____ Muestra 2: _____

Prueba	Escala			
Integridad de la forma	0: pierde su forma	3: poca forma	6: medio tiene forma	9: conserva la forma
Brillo	0: muy brillante	3: brillante	6: poco brillo	9: mate
Firmeza	0: fuerza alta	3: fuerza media	6: poca fuerza	9: sin fuerza
Pegajosidad	0: fuerza alta	3: fuerza media	6: poca fuerza	9: sin fuerza
Cohesión	0: fuerza alta	3: fuerza media	6: poca fuerza	9: sin fuerza
Pico	0: sin picos	3: picos cortos	6: picos medios	9: picos altos
Humedad	0: ninguna	3: poca cantidad	6: cantidad media	9: cantidad alta
Extensibilidad	0: muy difícil	3: difícil	6: fácil	9: muy Fácil
Espesor	0: grueso	3: medio	6: delgado	9: fino
Apariencia y sensación táctil residual				
Brillo	0: muy brillante	3: brillante	6: poco brillo	9: mate
Pegajosidad	0: fuerza alta	3: fuerza media	6: poca fuerza	9: sin fuerza
Extensibilidad	0: muy difícil	3: difícil	6: fácil	9: muy Fácil
Cantidad y tipo de residuo	aceitoso	de cera	polvoriento	arenoso
Después de 20 minutos:				
Brillo	0: muy brillante	3: brillante	6: poco brillo	9: mate
Pegajosidad	0: fuerza alta	3: fuerza media	6: poca fuerza	9: sin fuerza
Extensibilidad	0: muy difícil	3: difícil	6: fácil	9: muy Fácil
Cantidad y tipo de residuo	aceitoso	de cera	polvoriento	arenoso

**Nota:** Colocar el producto (el de referencia y prueba) en cada panelista de manera aleatoria.

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
ÁREA FARMACÉUTICA**



Procedimiento Normalizado de Operación para la Prueba Sensorial de crema como producto cosmético		Código: PNO-18-01	Página 9 de 9
Área: Farmacéutica	Vigencia: abril de 2018	Versión: 01	Revisión: abril de 2020

2. Representar el promedio de cada evaluación de los dos productos en un gráfico radial.

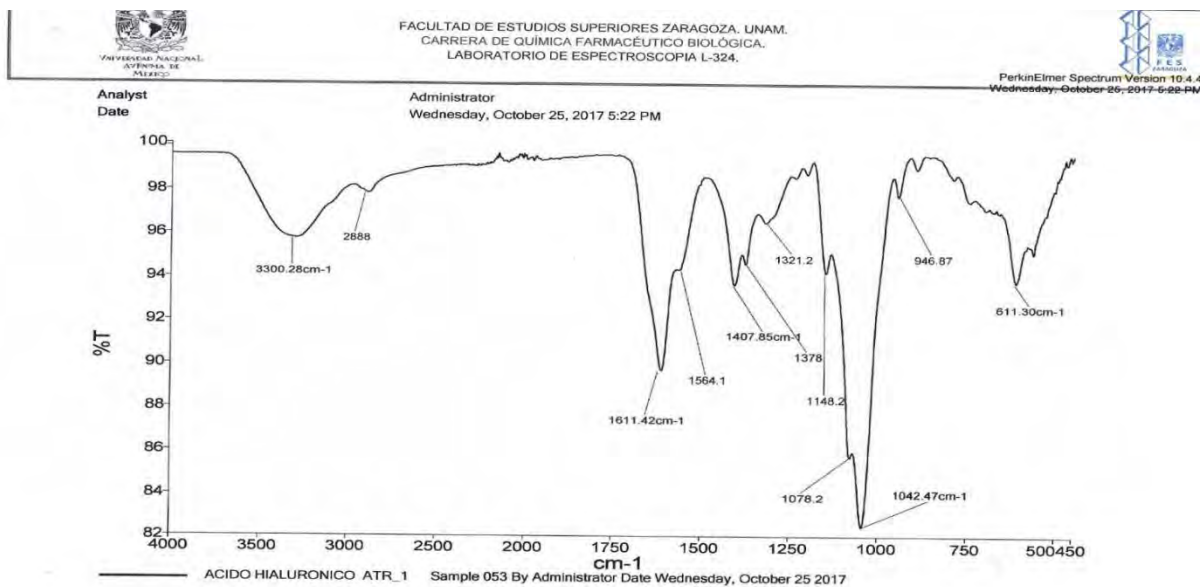
**VIII. Referencias:**

1. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforman y adicionan diversos artículos de la Ley General de la Salud, en materia de cosméticos. Publicado el 7 de junio de 2011[acceso 25 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/avisos/2045/SALUD070611/SALUD070611.htm>
2. Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial. Diario Oficial de la Federación; 19 de septiembre de 2012.[acceso 29 de agosto de 2017].Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5269348&fecha=19/09/2012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5269348&fecha=19/09/2012)
3. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-259-SSA1-2014, Productos y servicios. Buenas prácticas de fabricación en productos cosméticos. Diario Oficial de la Federación; 20 de enero de 2015. [acceso 29 de agosto de 2017].Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5378954&fecha=20/01/2015](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5378954&fecha=20/01/2015)
4. Civile G.V. and Dus C.A. Evaluating tactile properties of skincare products: a descriptive analysis technique. Cosmetics & Toiletries. 1991; 106(5):83-88.

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobó por:</b>
Martínez Morales Tania	M. en A. Teresa Benítez Escamilla M. en F. Leticia Huerta Flores	Comité Académico de Carrera
<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Abril 2018	<b>Fecha:</b> Octubre 2018

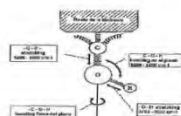
## ANEXO 2. Espectros infrarrojos

### 2.1 Espectro infrarrojo de la muestra de ácido hialurónico



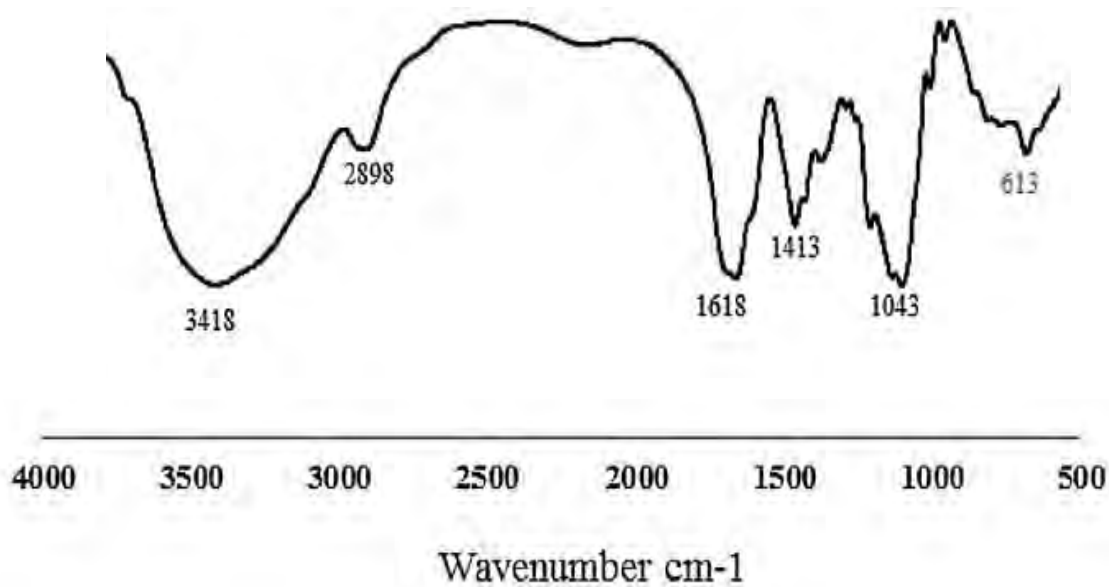
IR/ \_\_\_\_ /201 /PAPIME PE206115/LCG

Programa académico con apoyo del Proyecto PAPIME PE206115



Page 1

### 2.2 Espectro infrarrojo de referencia del ácido hialurónico <sup>66</sup>



### Anexo 3. Orden de producción de una crema de ácido hialurónico



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA



**Producto: Ácido hialurónico 50mg/ 100 g de crema**

**Concentración: 50mg/100g de crema**

**Uso: Docencia**

**Forma cosmética: crema**

**Lote: \_\_\_\_\_**

FORMULA UNITARIA		
Materia prima	Cantidad (g)	Porcentaje en formulacion (%)
Ácido hialurónico	0.05	0.05
Ácido cítrico	0.30	0.30
Alcohol cetílico	7.00	7.00
Aceite de semilla de uva	3.00	3.00
Manteca de karité	2.00	2.00
Benzoato de sodio	0.30	0.30
BHT	0.02	0.02
Emulium delta	2.00	2.00
Gatoline Derma Sensitive	2.00	2.00
Macadamiato de etilo (esencia)	1.00	1.00
Agua destilada	82.33	82.33
Total	100.00	100.00

Grado técnico de las materias primas: Farmacéutico y Cosmético

TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN:

Tamaño del lote para uso docencia: 1 Kg

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- Balanza
- Parrilla de calentamiento y agitación Thermo Scientific



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA



- Termómetro
- Mezclador Planetario ERWEKA-APPARATEBAUG
- Batidora de inmersión TAURUS Modelo Robot 200
- Potenciómetro HANNA HI2550

## MATERIALES

- Bolsas de polietileno de 8x12cm, 20x30cm y 30x40cm
- Chucharas de diferentes tamaños
- Vaso de acero inoxidable de 2 L

## PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

- La temperatura debe ser controlada durante todo el proceso
- Controlar la temperatura de adición de la fase acuosa a la fase oleosa

## Procedimiento de producción

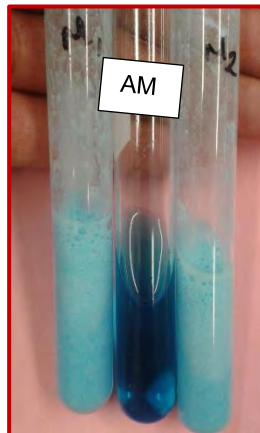
1. Liberación de área
2. Surtir las materias primas.
3. Liberación de área
4. Fundir la fase oleosa en un vaso de precipitados de 1 L: Emulium Delta, la Manteca de Karité, Alcohol cetílico y el BHT.
5. En otro vaso solubilizar el Ácido cítrico con aproximadamente 20 mL de agua, agregar más agua y solubilizar el Benzoato de sodio a 45°C con agitación. Mantener la agitación y agregar el Ácido hialurónico hasta solubilizar por completo, a una temperatura de 70°C.
6. Colocar en el mezclador planetario la fase oleosa y agregarle el Aceite de uva, Gatoline Derma Sensitive y el Macadamato de etilo.
7. Mantener en agitación la fase oleosa a 55rpm y agregarle a una temperatura de 60°C la fase acuosa.
8. Si no se forma una mezcla homogénea utilizar la batidora hasta que la mezcla alcance aproximadamente la temperatura ambiente.
9. Ajustar el pH de 6-7 con una solución de Trietanolamina al 10%
10. Colocar el producto en un vaso de acero inoxidable, guardar durante 24 horas para evaluar la consistencia final y realizar los controles de calidad necesarios.

## ANEXO 4 .FIGURAS

4.1 Evaluación de la separación de fases en las formulaciones obtenidas por centrifugación a 3000 rpm durante 30 minutos.



**Figura 13.** Formulación 1-3, 6-11 (de izquierda a derecha)  
Evaluación del tipo de emulsión en la formulación seleccionada



**Figura 14.** Tipo de emulsión por coloración con azul de metileno (AM)  
4.2 Controles de calidad realizados en el escalamiento de la formulación



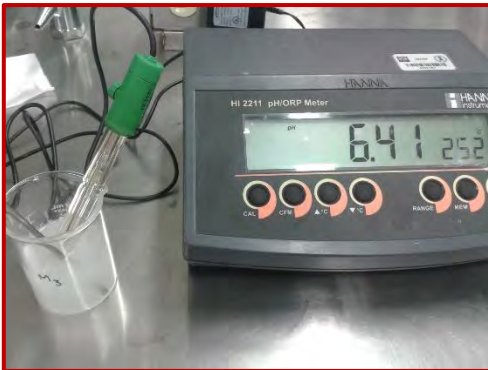
**Figura 15.** Aspecto de la crema



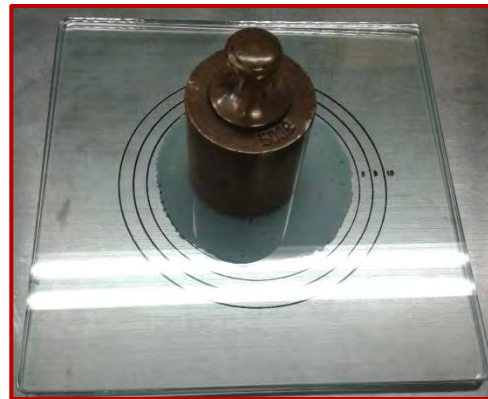
**Figura 16.** Picnómetro para densidad relativa



**Figura 17.** Determinación de viscosidad



**Figura 18.** Potenciómetro para determinar pH aparente



**Figura 19.** Diámetro de dispersión

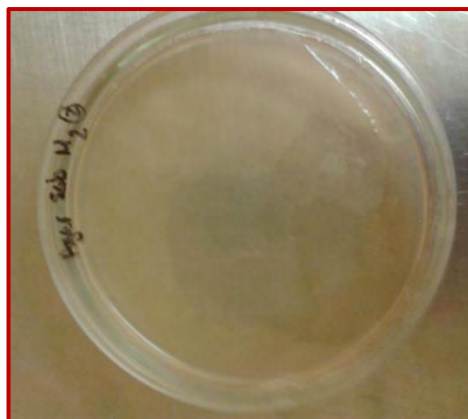


**Figura 20.** Prueba de límites microbianos en la campana de flujo laminar





**Figura 21.** Agar tripticaseína para OMA



**Figura 22.** Agar Sabouraud para HL



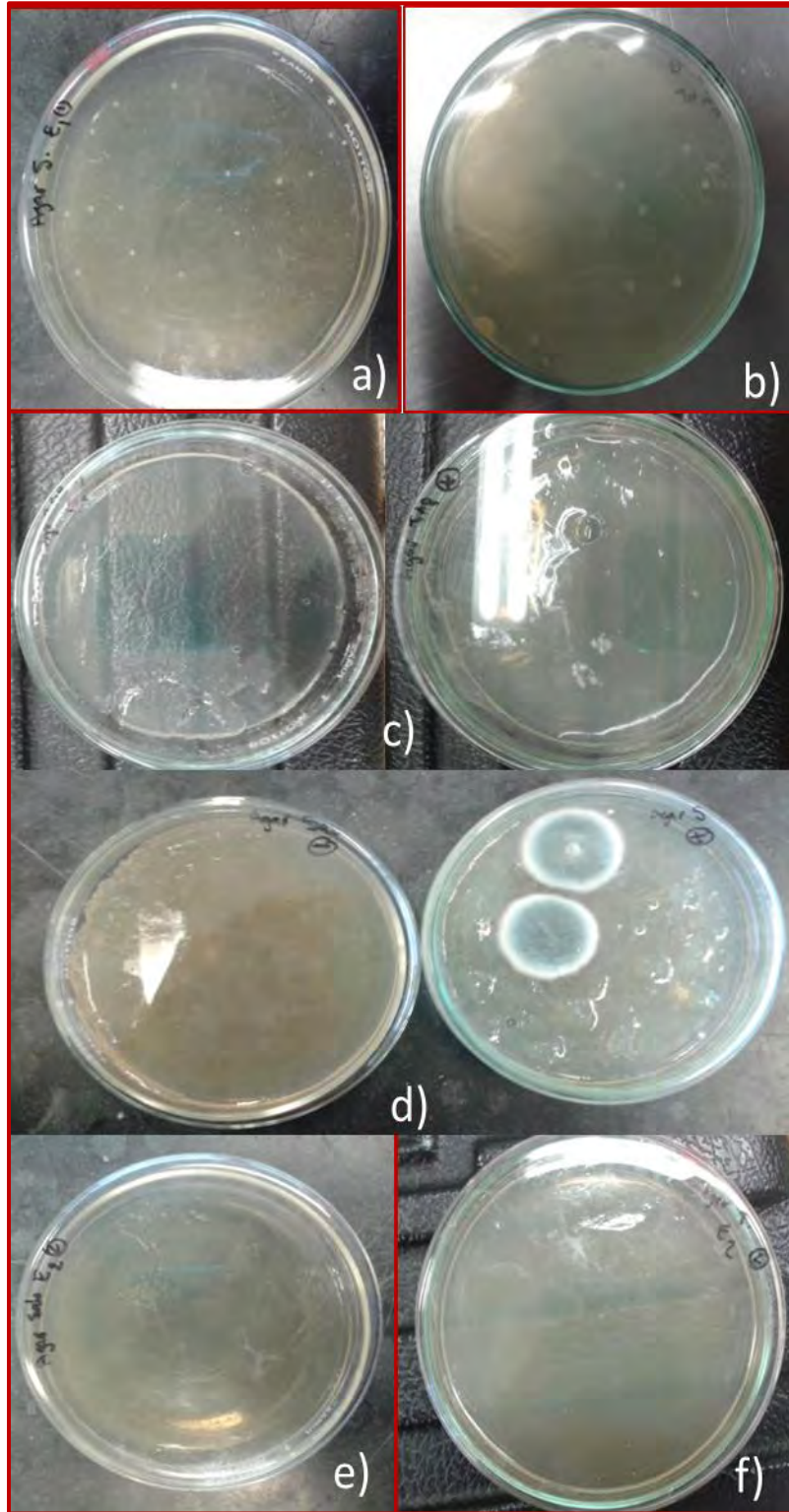
**Figura 23.** Identificación del ácido glucurónico

#### 4.3 Ciclaje térmico



**Figura 24.** Aspecto de la crema después del ciclaje en el envase 1 (E1) y envase 2 (E2)





**Figura 25.** UFC de HL en: a) Envase 1, e) Envase 2.  
UFC de OMA en: b) Envase 1, f) Envase 2  
Control positivo y negativo para: c) OMA , d) HL



**Figura 26.** Identificación de ácido glucurónico después del ciclaje

#### 4.4 Acondicionamiento



**Figura 27.** Colocación de la etiqueta

#### 4.5 Pruebas sensoriales



**Figura 28.** Residuo que presentó el producto de la Formulación comercial después de 20 minutos de aplicarlo