



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Desarrollo de un gel exfoliante a partir del extracto
acuoso de *Physalis ixocarpa Brot.* y su evaluación
dérmica en conejo Nueva Zelanda”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

NÚÑEZ NÚÑEZ LUIS MANUEL



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente

Secretario

Vocal

1°. Suplente

2°. Suplente

Sitio donde se desarrollo el tema:

Bioterio 5°. Piso Edificio "A". Facultad de Química. UNAM

Asesor del Tema

Supervisor Técnico

Sustentante

PROFESORES

Prof. Atonatiu E. Gómez Martínez

Prof. Martha Leticia Jiménez

Prof. Ruth Bustamante García

Prof. Liliana Aguilar Contreras

Prof. Ernestina Hernández García

Dra. Ruth Bustamante García

Q.F.B. Diana Leticia Ruíz Ascencio

Luis Manuel Núñez Núñez

Figuras	<i>i</i>
Tablas	<i>iii</i>
Abreviaturas	<i>iv</i>
I. Resumen	1
II. GENERALIDADES	2
2.1 La piel.....	2
2.1.1 Fisiología de la piel.....	2
2.1.1.1 La epidermis.....	3
2.1.1.1.1 Estrato basal.....	4
2.1.1.1.2 Estrato espinoso.....	4
2.1.1.1.3 Estrato granuloso.....	5
2.1.1.1.4 Estrato lúcido.....	5
2.1.1.1.5 Estrato córneo.....	5
2.1.1.2 Dermis.....	6
2.1.1.2.1 Región papilar.....	6
2.1.1.2.2 Región reticular.....	7
2.1.1.3 Color de la piel.....	7
2.1.2 Funciones de la piel.....	8
2.1.2.1 Termorregulación.....	8
2.1.2.2 Reservorio de sangre.....	8
2.1.2.3 Protección.....	9
2.1.2.4 Sensibilidad cutánea.....	9
2.1.2.5 Excreción y absorción.....	10
2.1.3 Tipos de piel sana.....	11
2.1.3.1 Piel grasa.....	13
2.1.3.2 Piel Seca.....	14
2.1.3.2.1 Piel envejecida.....	15
2.1.3.2.2 Piel sensible.....	16
2.1.3.2.3 Hierpigmentación.....	17
2.2 Formas Cosméticas.....	18
2.2.1 Cosmeséuticos.....	20

2.2.1.1 Geles.....	22
2.2.1.2 Definición.....	22
2.2.1.3 Tipo de geles.....	23
2.2.1.4 Funciones.....	24
2.2.1.4.1 Hidratante.....	24
2.2.1.4.2 Exfoliante.....	25
2.3 Características de la planta.....	26
2.3.1 Origen de la especie.....	26
2.3.2 Clasificación taxonómica.....	27
2.3.3 Fruto.....	27
2.3.4 Propiedades.....	29
2.3.4.1 Composición.....	30
2.3.4.1.1 Vitaminas.....	31
2.3.4.1.1.1 Vitamina C.....	32
2.3.4.1.1.2 Carotenos.....	36
2.3.4.1.1.3 Vitamina A (Retinol).....	38
2.3.4.1.1.4 Tiamina (vitamina B1).....	40
2.3.4.1.1.5 Niacina (vitamina B3).....	40
2.3.4.1.1.6 Vitamina E.....	42
2.3.4.1.2 Minerales.....	43
2.3.4.1.2.1 Calcio.....	44
2.3.4.1.2.2 Fosforo.....	44
2.3.4.1.2.3 Hierro.....	45
2.4 Pruebas para la evaluación de cosméticos.....	45
2.4.1 Prueba de Estabilidad Acelerada.....	45
2.4.2 Irritabilidad en piel.....	48
2.4.3 Límites microbianos.....	48
III. JUSTIFICACIÓN.....	48
IV. HIPOTESIS.....	47
V. OBJETIVOS.....	49
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	50

6.1 Desarrollo de gel de tomate.....	52
6.1.1 Formulación.....	53
6.1.2 Procedimiento de obtención del extracto.....	53
6.1.3 Procedimiento de obtención del gel.....	58
6.2 Control de Calidad.....	61
6.2.1 Prueba de pH.....	61
6.2.2 Prueba de Estabilidad Acelerada.....	63
6.2.3 Irritabilidad en piel.....	65
6.2.3.1 Irritabilidad en piel de conejos.....	65
6.2.3.2 Prueba de irritación en piel de humanos.....	68
6.2.4 Límites microbianos.....	72
6.2.5 Prueba de Exfoliación.....	77
VII RESULTADOS.....	80
7.1 Obtención del extracto.....	80
7.2 Consecución de geles más extractos.....	82
7.3 Límites microbianos.....	84
7.4 Pruebas de irritabilidad en conejo.....	84
7.5 Prueba de irritabilidad en humanos.....	86
VIII ANALISIS DE RESULTADOS.....	90
IX CONCLUSIONES.....	96
Apéndice.....	97
Anexo I.....	97
Anexo II.....	98
Anexo III.....	101
Anexo IV.....	102
Anexo V.....	103
X REFERENCIAS.....	106

Lista de figuras

Figura 1.	Fisiología de la piel.	3
Figura 2.	Mecanismo de absorción percutánea.	11
Figura 3.	Piel grasa. Las lesiones acnéicas aparecen sobre una piel seborreica.	14
Figura 4.	Piel seca. La alta intensidad del cuadro responde a una piel xerodérmica.	15
Figura 5.	Piel envejecida. Arrugas de expresión superficiales y profundas lentigos y telangiectasias.	16
Figura 6.	Piel sensible. Las manifestaciones objetivas son escasas, pero la sintomatología subjetiva de escozor e intolerancia son intensas.	17
Figura 7.	Piel hiperpigmentada. Melasma.	17
Figura 8.	Planta de <i>P. ixocarpa</i> .	26
Figura 9.	Fruto de la planta <i>Physalis ixocarpa</i> .	28
Figura 10.	Estructura del fruto de la planta <i>Physalis ixocarpa</i> .	28
Figura 11.	Vitamina C o ácido ascórbico.	34
Figura 12.	Carotenoides.	37
Figura 13.	Estructura de algunos retinoides.	38
Figura 14.	Vitamina A o retinol.	39
Figura 15.	Tiamina o vitamina B1.	40
Figura 16.	Ácido nicotínico y nicotinamida.	41
Figura 17.	Formulas de ocho miembros de tocoferol y tocotrienol, series con actividad de vitamina E.	42
Figura 18.	Desarrollo general del gel y las pruebas de análisis.	51
Figura 19.	Cascara (epicarpio, mesocarpio y endocarpio).	53
Figura 20.	Semillas y pulpa del fruto.	54

Figura 21.	Fruto completo <i>P. ixocarpa</i> .	54
Figura 22.	Obtención del extracto de <i>P. ixocarpa</i> .	57
Figura 23.	Desarrollo del gel del extracto de <i>P. ixocarpa</i> .	60
Figura 24.	Determinación de pH.	62
Figura 25.	Determinación de la prueba de estabilidad acelerada.	64
Figura 26.	Aplicación del gel a la piel de conejo, (1, 3, 5 gel con ETOH), (2, 4, 6 SSI).	66
Figura 27.	Prueba de irritabilidad en piel.	67
Figura 28.	Prueba de sensibilidad dérmica en humanos.	71
Figura 29.	Análisis microbiano.	75
Figura 30.	Masaje facial y aplicación del gel.	77
Figura 31.	Diagrama de flujo para la prueba de exfoliación.	79
Figura 32.	Presentación de geles terminados.	80
Figura 33.	Efectos de la aplicación del gel sobre la piel antes y después.	88

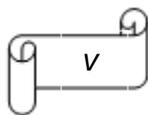
Lista de tablas

Tabla 1.	Comparación entre la piel fina y la piel gruesa.	13
Tabla 2.	Clasificación de los ingredientes cosmeceúticos usados en la piel seca y su clasificación	21
Tabla 3.	Clasificación de geles según diferentes propiedades.	23
Tabla 4.	Composición química, contenido de minerales y vitaminas del fruto del tomate de cascara.	31
Tabla 5.	Especificaciones mínimas generales para la obtención del gel a base del extracto de <i>Physalis ixocarpa</i> .	52
Tabla 6.	Matriz de los extractos en función de la fracción del fruto en relación con los solventes.	55
Tabla 7.	Aditivos utilizados en las formulaciones propuestas de acuerdo al orden en el cual fueron agregados.	59
Tabla 8.	Aplicación dérmica de parches.	70
Tabla 9.	Limites microbianos en productos de perfumería y belleza.	74
Tabla 10.	Resultados obtenidos de la prueba de estabilidad de los extractos.	81
Tabla 11.	Resultado final de la prueba de estabilidad acelerada a la mezcla A.	82
Tabla 12.	Resultados obtenidos de la prueba de estabilidad de los extractos.	83
Tabla 13.	Criterio de aceptación a formulaciones desarrolladas del gel más extractos.	84
Tabla 14.	Resultados de la prueba de cuantificación de microorganismos (mesófilos aerobios, coliformes y patógenos, en la forma cosmética desarrollada y no estéril).	84
Tabla 15.	Pruebas de irritabilidad en conejo.	85
Tabla 16.	Asignación de de valor a la prueba de irritabilidad en humanos y resultado de índice de irritación promedio final.	87
Tabla 17.	Descripciones después de los resultados después de la aplicación.	89

Abreviaturas

cm	centímetros
<i>P</i>	<i>Physalis</i>
%	porciento
g	gramo
mL	mililitro
CLM	caldo Letthen modificado
CDS	caldo dextrosa Sabouraud
°C	grados Celsius
±	mas menos
AEM	agar extracto de malta
ALM	agar Letthen modificado
EMB	agar eosina azul de metileno
AMC	agar Mac Conkey
AVJ	agar Vogel Johnson
<i>spp</i>	subespecie
TEWL	trans epidermal water loss, (pérdida de agua transepidérmica)
+	mas
h	horas
min	minutos
MGA	método general de análisis
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
No.	número
x	por

kg	kilogramo
mm	milímetro
IIP	Índice de Irritación Primaria
IIPF	Índice de Irritación Primaria Final
HR	Humedad Relativa
mg	miligramo
DAN	Dinucléotido Adenina Nicotinamida
UV	ultra violeta
ZOO	Se refiera a animales
GR	Grado Reactivo
NOM	Norma Oficial Mexicana
W/O	agua - aceite
W/S	agua / silicona
etc	etcétera
TOW	TOW gels son geles bifásicos micelares O/W; Agua - aceite
SSA	Secretaria de Salud
TAS	TAS gels son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W /S; agua - silicona
FDA	Food and Droug Administration
UE	Unión Europea
USA	Estados Unidos de América (United States of América)
DNA	ácido desoxirribonucleico
RNA	ácido ribonucleico
n	se refiere al número de voluntarios



UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
M	maceración en agua
E	maceración en etanol
C	cocción
f	casaca del fruto
s	semilla
c	fruto completo
ARNm	ácido ribonucleico, mensajero
NAD	nicotinamida adenina dinucleótido
NADP	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NMN	nicotinamida mononucleótido
SSI	solución salina isotónica
ETOH	etanol
μoos	microorganismos

I. RESUMEN

En la industria cosmética el uso de productos naturales como medio de obtención de principios activos tienen una principal ventaja sobre los obtenidos sintéticamente, algunas de estas es la disminución en los costos de producción y síntesis, esto mejora directamente el precio y la calidad de los productos desarrollados, haciéndolos más atractivos y abriendo un mejor mercado de competencia ante otros productos similares, en el área cosmética y farmacéutica es muy común el uso de extractos naturales, sintéticos o mixtos. Este tipo de productos con actividad biológica se denominan “cosmeséuticos” cuya función es mejorar la apariencia estética y salud a través de sus componentes con efecto terapéutico. Actualmente existe una gran variedad de productos encargados del cuidado de la piel, cabello, uñas, etc. abriendo un amplio campo de investigación y desarrollo de productos y tecnologías en distintas formas cosméticas. En este proyecto de investigación se formuló un gel exfoliante y humectante a base del fruto de la planta *Physalis ixocarpa Brot.* en donde algunos de sus principales componentes se encuentran minerales como el calcio, el fósforo y el magnesio, así como vitaminas C, A, Tiamina y Niacina, los cuales debido a propiedades antioxidantes permiten tener los efectos propuestos (exfoliante, y humectante), además de brindar suavidad, brillo y eliminación de las células muertas, combatiendo la piel con aspecto apagado, color grisáceo y aparición de manchas, y disminución de los efectos secundarios, como irritación, aparición de grietas, o algún tipo de respuesta inmunitaria debida a respuestas alérgicas, como se demostró tras la evaluación dérmica en conejos de la cepa Nueva Zelanda donde no presento grado de lesión alguno y en hombres y mujeres con problemas de sequedad y poros abiertos, observándose una mejoría en la piel, disminuyendo el tamaño de poro y aclaramiento de piel.

II. GENERALIDADES

2.1 La piel

La piel o membrana cutánea, que cubre la superficie externa del cuerpo, es el órgano más importante en superficie como en peso^[35]. Por ejemplo en un individuo de peso y estatura medios está cubierto por 1.85 a 2 m cuadrados de la piel y su peso es alrededor de 4.5 a 5 kg, tiene un volumen de 4,000 centímetros cúbicos y mide 2.2 mm de espesor; esto equivale a 16 % del peso corporal^[2,35]. La piel presenta en su superficie de más de 2.5 millones de orificios pilosebáceos y los llamados pliegues losángicos. Las faneras o anexos de la piel son el vello corporal, la piel cabelluda y las uñas^[2].

La superficie externa de la epidermis se caracteriza por la presencia de finas arrugas o pliegues, que en la mayor parte de la superficie cutánea se intersecan y forman campos poligonales o romboidales^[24].

Otro de los mecanismos subyacentes a las arrugas cutáneas consiste en cambios degenerativos en las proteínas que constituyen la matriz extracelular de la dermis, principalmente el colágeno^[26].

2.1.1 Fisiología de la piel

La piel (Figura 1) está formada por dos capas: la epidermis, epitelio especializado derivado del ectodermo, y por debajo de él la dermis (o corión), de tejido conectivo vascular denso originado del mesoderma^[2,30].

La porción más superficial, fina compuesta por tejido epitelial, es la epidermis (epi- de *epí*, por encima). La parte profunda más gruesa del tejido conectivo es la dermis. Debajo de la dermis, está el tejido subcutáneo. También llamada hipodermis (hipo-, de *hypó*, debajo), esta capa se halla constituida por los tejidos areolar y adiposo^[35].

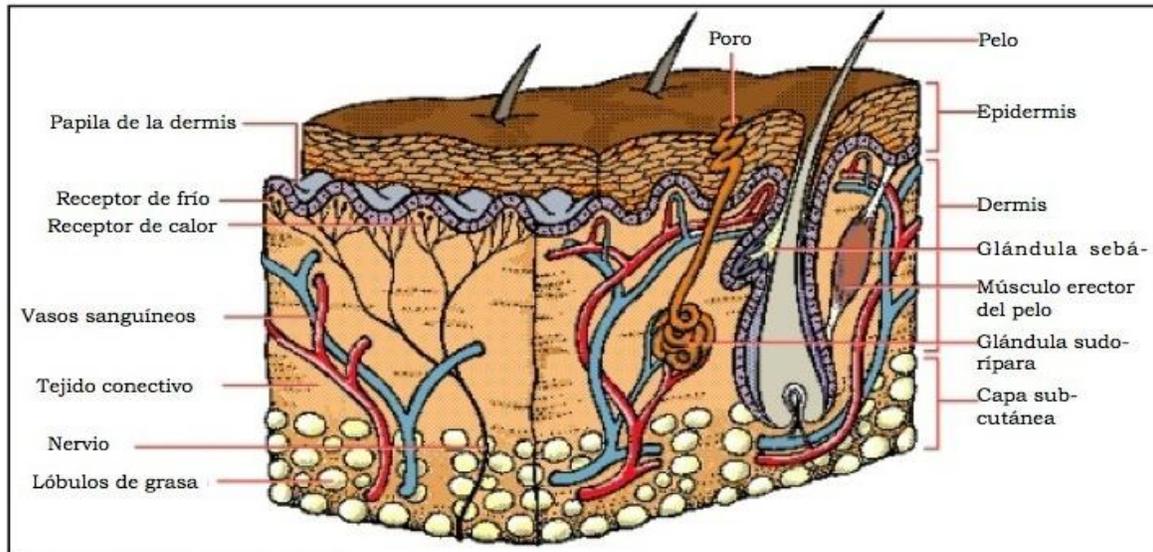


Figura 1. Fisiología de la piel^[66].

A continuación describiremos las capas de la piel.

2.1.1.1 La epidermis

La epidermis está compuesta por epitelio pavimentoso o plano estratificado queratinizado. Contiene cuatro tipos principales de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Mekere^[35,17,6].

Aproximadamente el 90% de las células epidérmicas son queratinocitos, los cuales están distribuidos en cinco capas y producen la proteína queratina^[35,17]. Esto da como resultado la formación de las capas superficiales e inertes de la piel^[30]. Alrededor del 8% de las células epidérmicas son melanocitos, que derivan del ectoderma embrionario y producen el pigmento melanina. La melanina es un pigmento de color amarillo-rojizo o pardo-negruczo que otorga color a la piel y absorbe los rayos ultravioletas (UV) nocivos^[35].

Las células de Langerhans derivan de la médula ósea y migran a la epidermis, donde constituyen una pequeña fracción de las células de epidérmicas. Participan en la respuesta inmunitaria desencadenada contra los microorganismos que invaden la piel y son muy sensibles a la luz UV^[35], y son células detriticas similares en forma a los melanocitos^[6].

Las células de Merkel son las menos numerosas de la epidermis. Están localizadas en la capa más profunda, donde toman contacto con prolongaciones aplanadas de neuronas sensitivas (células nerviosas), una estructura llamada discos táctiles (de Merkel)^[35].

En casi todo el cuerpo la epidermis tiene cuatro capas o estratos: basal, espinoso, granuloso y un estrato corneo, ésta es la llamada piel delgada. En cambio, la piel gruesa es donde la fricción es mayor, como la yema de los dedos, las palmas de las manos y las plantas de los pies, esta epidermis tiene cinco estratos: basal o germinativo, espinoso, granuloso, estrato lúcido y una capa córnea gruesa^[35].

Tanto para la piel delgada como para la gruesa se comparte una monocapa celular, el estrato basal.

2.1.1.1.1 Estrato basal

La capa más profunda de la dermis es el estrato basal, compuesto por una sola hilera de queratinocitos cuboides o cilíndricos. El estrato basal también se conoce como estrato germinativo para indicar su papel en la formación de células nuevas^[35]. La capa subsecuente es el estrato espinoso, está conformado por una capa más gruesa de células en comparación con estrato basal debido a un mayor número de células que la conforman.

2.1.1.1.2 Estrato espinoso

Por encima del estrato basal está el estrato espinoso, donde se encuentran de ocho a diez capas de queratinocitos, dispuestos en estrecha proximidad^[30]. Sus células son más grandes que las del estrato basal^[23]. La superficie de las células (células espinosas) están cubiertas de espigas o proyecciones citoplasmáticas, que se unen con predominios citoplasmáticos cortos, las células adyacentes pueden formar “puentes intracelulares^[30]. A causa de su aspecto, las células que forman este estrato con frecuencia reciben el nombre espinocitos o células espinosas^[23]. Cada proyección espinosa en el corte tisular es un punto donde el haz de tonofilamentos se inserta en un desmosoma y une estrechamente una célula con otra. Las proyecciones tanto de las células de Langerhans como las de

los melanocitos se observan en esta capa^[35]. Conforme maduran y se desplazan hacia la superficie, las células aumentan de tamaño y se adelgazan en un plano paralelo al superficial^[23]. La siguiente capa es el estrato granuloso, se establece como una capa intermedia de referencia para diferenciar cambios importantes entre las capas inferiores y superiores.

2.1.1.1.3 Estrato granuloso

Esta consta de tres a cinco capas de células aplanadas cuyo eje mayor es paralelo a la superficie de la piel^[23]. Está constituido por células con granulaciones hematoxilínicas^[2]. El estrato granuloso, situado en el medio de la epidermis, los queratinocitos aplanados sufren apoptosis. De allí que el estrato granuloso marque la transición entre la capa profunda, metabólicamente activa, y las capas más superficiales de células muertas. Una característica distintiva de las células de esta capa es la presencia de gránulos oscuros de una proteína llamada queratohialina que convierte los tonofilamentos en queratina^[35]. El manto celular posterior es el estrato lúcido, a partir de esta capa estas células se distinguen por su forma característica que las diferencia de capas más profundas.

2.1.1.1.4 Estrato lúcido

Es una capa clara y translúcida de tres a cinco capas de células de profundidad. Las células no se distinguen con claridad como entidades independientes. Se aplanan y agrupan en forma compacta^[30]. El estrato lúcido está presente en la piel gruesa de la yema de los dedos, las palmas de las manos y las plantas de los pies^[35]. La integridad y el grosor de la siguiente capa, el estrato córneo varía entre las personas dependiendo del tipo de cuidado que se tenga, por ser esta la más externa.

2.1.1.1.5 Estrato córneo

El estrato córneo, es muy grueso en las palmas y plantas, formado por células muertas aplanadas sin núcleo^[2]. Está constituido por 25 a 30 capas de querati-

nocitos muertos aplanados. Estas células se descaman continuamente y son remplazadas por las células de los estratos más profundos. El interior de las células contiene sobre todo queratina. Sus múltiples capas de células muertas también ayudan a proteger a las capas más profundas de las lesiones y de la invasión microbiana^[35]. La membrana plasmática de estas células queratinizadas cornificadas está cubierta por fuera, en la porción más profunda de este estrato, por una capa extracelular de lípidos que forman el componente principal de la barrera contra el agua en la epidermis^[23].

La integridad de la piel es esencial no sólo para que ésta ejerza su función como elemento barrera, sino también para mejorar la apariencia^[26]. Además de servir como barrera y proteger a los órganos internos de agentes exteriores la siguiente capa de la piel, la dermis es la encargada de darle consistencia y elasticidad proporcionándole una mayor resistencia y protección.

2.1.1.2 Dermis

Es difícil definir los límites exactos de la dermis, ya que se fusionan con la capa subcutánea (hipodermis) subyacente. Sin embargo, el grosor promedio varía de 0.5 a 3 mm o más^[30]. Es la región más profunda de la piel, y está formada principalmente por tejido conectivo denso de disposición irregular y se subdivide en dos estratos: 1) la capa papilar en la superficie, y 2) la capa reticular, bajo de ella^[30].

Los vasos sanguíneos, nervios, glándulas y folículos pilosos se encuentran en esta capa^[35]. La dermis es un tejido resistente y elástico que actúa de almohadilla del cuerpo frente a lesiones mecánicas, y proporciona nutrientes a la epidermis y apéndices cutáneo^[6].

2.1.1.2.1 Región papilar

El estrato papilar se compone de tejido conectivo bastante laxo con gran cantidad de células y un reticulado laxo de delgadas fibras de colágeno^[24]. La región papilar representa alrededor de la quinta parte del grosor total de la capa. Su superficie se incrementa mucho por pequeñas estructuras digitiformes llamadas papilas

dérmicas. La capa papilar está formada por fibras de colágenas, reticulares y elásticas delgadas dispuestas en una red extensa^[30]. Algunas papilas dérmicas presentan receptores táctiles llamados corpúsculos del contacto o corpúsculos de Meissner, terminales nerviosas sensibles al tacto y terminales nerviosas libres, que son dendritas sin ninguna especialización estructural aparente^[35]. En la misma capa se encuentra la región reticular que está formada por las otras cuatro quintas partes, en esta zona se encuentran algunos otros componentes de la piel como las glándulas sudoríparas, de esta forma se convierte en el segmento más grueso de la dermis.

2.1.1.2.2 Región reticular

La región reticular, es la porción más profunda de la dermis (alrededor del 80 % del grosor), formada por tejido conectivo irregular denso con haces de colágeno y algunas fibras elásticas gruesas^[35]. Es el principal lecho fibroso de la dermis^[30]. Los espacios entre las fibras presentan células adiposas, folículos pilosos, nervios, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas^[35]. Además de las fibras de colágeno, de la dermis contiene abundante fibras elásticas que forman un reticulado entre las haces de colágeno^[24].

Un aspecto importante de la piel es la coloración, una tonalidad homogénea es el reflejo de una piel saludable, esto va a depender de ciertos aspectos importantes, que en condiciones normales de salud le brindan esta característica.

2.1.1.3 Color de la piel

La melanina, la hemoglobina, y los carotenos son tres pigmentos que imparten a la piel una amplia variedad de colores^[35]. El color de la piel en si es amarillo, debido a la presencia de caroteno, pigmento vegetal que se deposita en el estrato córneo y en las células de grasa de la dermis e hipodermis. La sangre, que se observa a través de la dermis o hipodermis vascular subyacente, le da un tono rojizo. Por último la presencia de cantidades variables de melanina, explica los tonos de color pardo^[30]. La cantidad de melanina determina el color de la piel, el cual puede variar de amarillo pálido a rojo y de pardo a negro. Los melanocitos sintetizan la

melanina a partir del aminoácido tirosina en presencia de la enzima tirosinasa^[35]. Están dispersos entre los queratinocitos del estrato germinativo y el espinoso^[30]. La exposición a la luz UV incrementa la actividad enzimática dentro de los melanosomas y por ende, la formación de melanina^[35].

En donde la piel funge como una barrera de protección contra este tipo de radiación UV. Sin embargo no es la única función de la piel. A continuación se describen estas propiedades.

2.1.2 Funciones de la piel

La diversidad de estas células y su capacidad de actuar en conjunto proveen una serie de funciones que le permiten al sujeto enfrentarse con el medio ambiente externo^[23]. Las funciones del sistema tegumentario (principalmente la piel), son: termorregulación, almacenamiento de sangre, protección sensibilidad cutánea, excreción y absorción y síntesis de vitamina D^[35]. Es el órgano sensitivo más extenso del cuerpo para la recepción de estímulos táctiles, térmicos y dolorosos^[30].

2.1.2.1 Termorregulación

La piel contribuye a la regulación homeostática de la temperatura corporal, mediante dos mecanismos: por liberación del sudor en su superficie y por regulación del flujo sanguíneo en la dermis. En respuesta a temperaturas altas ambientales o al calor producido por el ejercicio, aumenta la producción de sudor y su evaporación desde la superficie de la piel, ayuda de esta forma a disminuir la temperatura corporal^[35]. En consecuencia hay mayor flujo sanguíneo por la dermis lo que incrementa la pérdida de calor y a la inversa en condiciones de temperaturas bajas.

2.1.2.2 Reservorio de sangre

La dermis alberga una extensa red de vasos sanguíneos que transportan del 8 al 10% del total del flujo sanguíneo de un adulto en reposo^[35]. Por medio del flujo

sanguíneo se transportan componentes del sistema inmunitario que le brindan protección al cuerpo de los distintos agentes externos.

2.1.2.3 Protección

La queratina protege a los tejidos subyacentes de gérmenes, abrasiones, calor y agentes químicos, y los queratinocitos estrechamente unidos resisten la invasión de microorganismos. El sebo oleoso de las glándulas sebáceas evita la deshidratación de la piel y pelo además contiene agentes químicos bactericidas que eliminan las bacterias de la superficie, como por ejemplo los lípidos de la superficie cutánea, sobre todo los ácidos grasos libres que tienen un potente efecto antimicrobiano contra estafilococos y estreptococos, recientes estudios sugieren la evidencia que las ceramidas, uno de los principales componente del estrato córneo puede tener propiedades inmunomoduladoras. Se ha observado alteraciones en la función de la ceramida cutánea con incremento de infecciones cutáneas bacterianas en la dermatitis atópica^[67].

Además, las células epidérmicas pueden producir enzimas (carboxilasa, fosfatasa, sulfatasa), y complejos inmunitarios en respuesta a una invasión viral^[30]. La piel es la principal barrera entre el cuerpo y el ambiente, posee mecanismos de defensa por el cual la piel minimiza el efecto de agentes nocivos^[36]. La continua exposición a este tipo de agentes externos ocasiona reacciones como la hipersensibilidad cutánea (reacciones exageradas de sensibilidad), resultado adverso de la continua exposición a este tipo de ambientes.

2.1.2.4 Sensibilidad cutánea

La sensibilidad cutánea se origina en la piel y comprende sensaciones de tacto, presión vibración y cosquilleo, así como también sensaciones térmicas como el calor y frío. Otra sensación cutánea, es el dolor, el cuál es un indicador de daño tisular inminentemente o actual^[35].

Sumando cualidades a la piel, esta tiene la propiedad de trasportar sustancias en ambos sentidos, del exterior al interior y viceversa, de esta forma facilita la

aplicación productos que pueden ser de utilidad para el área cosmeceútica y en especial caso para la aplicación de nuestro gel.

2.1.2.5 Excreción y absorción

La piel normalmente cumple cierto papel en la absorción, la excreción y en la eliminación de sustancias del organismo (Figura 2)^[35]. Por otro lado se ha documentado que existen ciertas sustancias liposolubles que pueden ser absorbidas a través de la piel como las vitaminas A, D, E, y K, ciertos fármacos^[35] como los agentes anestésicos^[83], y los gases oxígeno y dióxido de carbono^[35]. Aunque en sí misma no es una función de la piel, esta propiedad se aprovecha con frecuencia para la administración de agentes terapéuticos^[23]. Por otro lado, a pesar de la impermeabilidad al agua del estrato córneo, alrededor de 400 mL se evaporan a través de ella diariamente y la absorción de sustancias solubles en agua a través de la piel es insignificante^[35]. La tasa de penetración de sustancias a través de la piel intacta depende del tamaño y configuración de la molécula, en la solubilidad relativa del compuesto en lípidos, agua, en la capa cornea, el vehículo en el que el compuesto es presentado en la piel, el estado de hidratación de la capa cornea, la concentración de el compuesto, y de la temperatura^[36]. Es por eso que la barrera cutánea no permite la penetración a través de la piel de moléculas mayores de 500 Daltons^[26]. Esta barrera permeable está situada en varias capas de las células firmemente empaquetadas que forman la superficie de la epidermis; y la protección mecánica es proporcionada por la dermis subyacente más gruesa^[6].

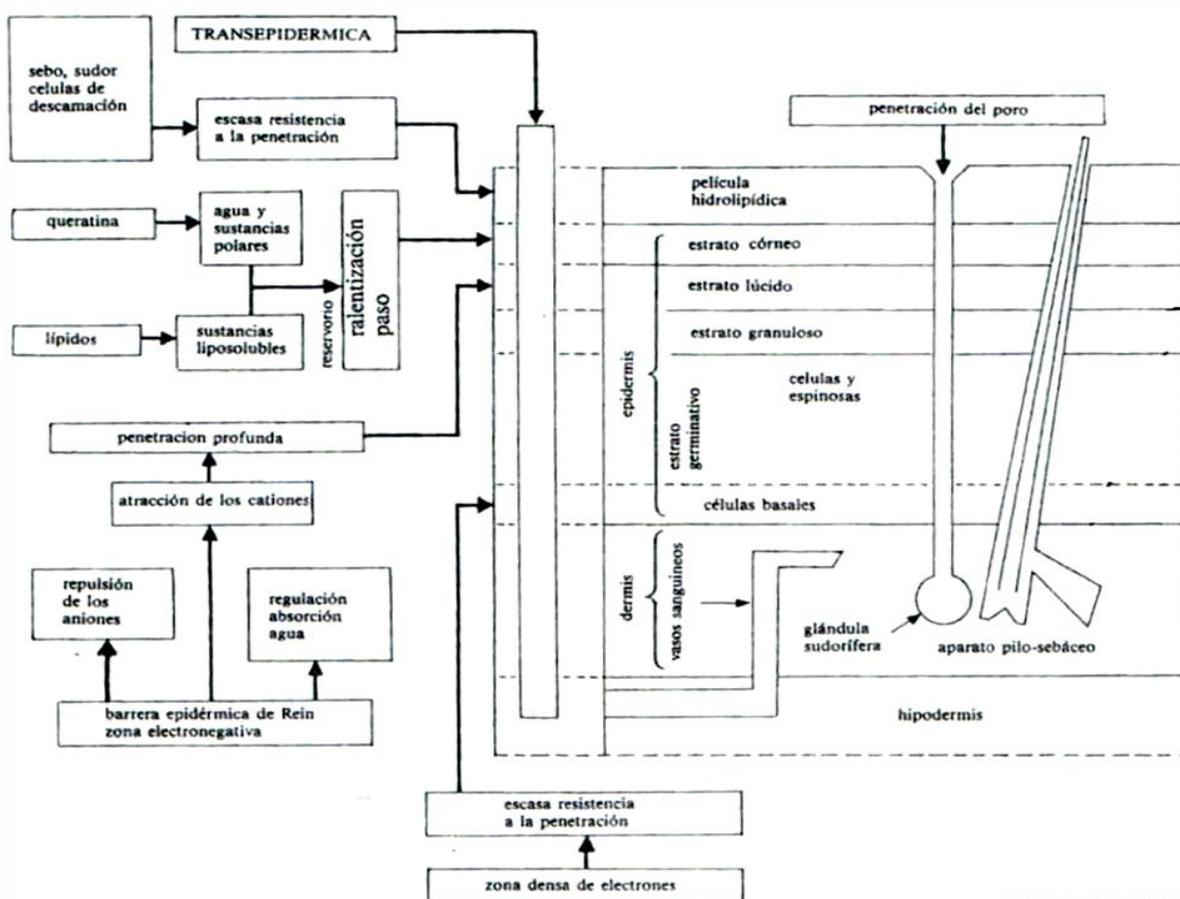


Figura 2. Mecanismo de la absorción percutánea^[4].

Es por eso que debido a todas estas funciones descritas, es necesario que la piel mantenga su apariencia, estructura, humectación y sus propiedades mediante productos de higiene y cuidado que puedan hacer la diferencia entre una piel sana y una propensa a las infecciones ó manchas u otro tipo de afecciones cutáneas.

2.1.3 Tipos de piel sana

La piel sana es aquella que está libre de procesos patológicos y es aceptada tanto por la persona a la que pertenece como por los que se relacionan con ella. Puede modificarse en función de la edad y forma de vida^[15].

La Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, “Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados”, define como piel sana, aquella que no presenta alteraciones en su color y su textura, en relación con su

tipo racial, sexo, edad y manifiesta equilibrio en sus funciones, sin evidencia de enfermedad aparente incluyendo sus anexos y faneras^[41, 49]. Las faneras o anexos de la piel son los cabellos, las uñas y las glándulas sudoríparas y sebáceas^[68].

A pesar de que todo el cuerpo es similar en su estructura, hay algunas variaciones locales relacionadas con el grosor de la epidermis, la resistencia, la flexibilidad, el grado de queratinización, el tipo y densidad de glándulas, la pigmentación, la vascularización (suministro de sangre) y la inervación. Se conocen dos tipos principales de piel sobre la base de determinadas propiedades estructurales y funcionales: piel fina (con pelo) y piel gruesa (sin pelo) (Tabla 1)^[35].

Si bien las pieles parecen semejantes desde el punto de vista anatómico, funcional y bioquímico, existen variaciones entre ellas que necesariamente han de tenerse en cuenta en la formulación de los cosméticos. En el caso de la piel delicada o fina; constitucionalmente pálida se presenta descolorida y blanquecina, especialmente con el envejecimiento; sufre desfiguraciones precoces y está sometida a ardores congestivos (eritema púdico)^[4].

La piel gruesa es aquella que posee un estrato córneo bien desarrollado. La suelen presentar personas expuestas de forma crónica al sol, ya que uno de sus efectos es la hiperqueratosis (engrosamiento del estrato córneo). Su aspecto es tosco, con los poros dilatados y de color opaco. Es una epidermis gruesa y queratinizada, con un aspecto amarillento debido a la queratina^[69].

La piel gruesa, se presenta deshidratada, tosca poco elástica, ya que en la dermis la proporción entre fibras elásticas y colagena es favorable a las primeras tendencias a la floculación de los coloides constitutivos. El color es opaco y térreo por la presencia de vastas discromías^[4].

Tabla 1. Comparación entre la piel fina y la piel gruesa^[35].

Características	Piel Fina	Piel gruesa
Distribución	Todas las partes de cuerpo excepto palmas, superficies palmares de los dedos y plantas	Palmas, superficie palmar de los dedos y plantas
Espesor epidérmico	0.10 – 0.15 mm	0.6 – 4.5 mm
Estrato epidérmico	Estrato lucido faltante; estrato espinoso y corneo más fino	Estrato lúcido, espinoso y corneo gruesos
Pliegues epidérmicos	Faltantes a causa del número y del desarrollo menores de las papilas dérmicas	Presentes a causa del desarrollo mayores de las papilas dérmicas
Folículos pilosos y musculo erector del pelo	Presentes	Ausentes
Glándulas sebáceas	Presentes	Ausentes
Glándulas sudoríparas	Menos abundantes	Más abundantes
Receptores sensoriales	Dispersos	Densos

A parte de esta clasificación (piel fina y gruesa) se puede clasificar en diferentes tipos cutáneos como son: piel grasa, seca, envejecida, sensible, e hiperpigmentada.

2.1.3.1 Piel grasa

En la piel grasa, el manto hidrolipídico está aumentado, confiriéndole un aspecto brillante y untuoso con los poros dilatados (Figura 3). Son pieles más gruesas y con pocas arrugas^[15].



Figura 3. Piel grasa. Las lesiones acnéicas aparecen sobre una piel seborreica^[15].

De notable espesor y turgencia, se caracteriza por una dermis compacta y poco estilizada. Soporta fácilmente las condiciones atmosféricas, la salobridad marina y la aplicación de detergentes y de disolventes de cuerpos grasos^[4].

Al mismo tiempo, la seborrea o exceso de secreción sebácea junto a la intervención de otros factores como la predisposición genética, la formación de una queratina más densa en el folículo pilosebáceo, una descamación alterada, factores hormonales (hormonas sexuales) y factores infecciosos (*Propionibacterium acnes*), favorecen la aparición del acné. Dado que la mayoría de las lesiones se localizan en la cara y el tercio superior del tronco, el acné produce un fuerte impacto psicológico en las personas que lo padecen^[15]. Por el contrario de la piel grasa se encuentra la seca.

2.1.3.2 Piel Seca

La xerosis se produce por una pérdida de la protección que supone el manto hidrolipídico, que lleva a una disminución del agua contenida en el estrato córneo (Figura 4). Por este motivo se origina una descamación anormal de los corneocitos, llevando a una piel seca, áspera, mate y con aspecto agrietado. Los síntomas fundamentales son sensación de tirantez, pérdida de flexibilidad, y a menudo picor y escozor^[15].



Figura 4. Piel seca. La alta intensidad del cuadro responde a una piel xerodérmica^[15].

Todas estas modificaciones se traducen clínicamente en una piel delgada con arrugas y cambios en la coloración. El envejecimiento prematuro de la dermis y la aparición de ciertas patologías son consecuencia por el descuido y la falta de atención oportuna. Este tipo de patologías le brindan a la piel un aspecto poco saludable y una apariencia envejecida.

2.1.3.2.1 Piel envejecida

La mayoría de los cambios relacionados con la edad se producen en la dermis^[35]. El envejecimiento (Figura 5) es el resultado de la participación de numerosos procesos (radiación ultravioleta, tabaco, inflamación) que afectan a todos los órganos y sistemas, incluyendo la piel. Con los años, los puentes de sulfuro que poseen los aminoácidos de las proteínas que constituyen las fibras de colágeno, se van rompiendo, ocasionando un colágeno imperfecto que en lugar de estar en haces o paquetes, se convierte en masas sin forma, totalmente desordenadas^[15,35]. Las fibras elásticas pierden algo de su elasticidad, se engrosan formando haces y se deshilachan, proceso muy acelerado en la piel de los fumadores. Como resultado, se forman en la piel las características grietas y surcos conocidos como arrugas^[35].



Figura 5. Piel envejecida. Arrugas de expresión superficiales y profundas lentigos y telangiectasias ^[15].

Como consecuencia a alteraciones en la fisiología debido a este tipo de patologías se tienen reacciones de hipersensibilidad como la piel sensible.

2.1.3.2.2 Piel sensible

La piel sensible se trata de una condición cutánea de hiperreactividad cuya manifestación depende de gran variedad de factores y patogénesis no es del todo conocida, aunque diferentes estudios señalan un origen biofísico para este desorden^[5]. Se combinan factores esenciales (Figura 6) tales como sexo femenino, juventud, susceptibilidad al rubor, pigmentación de la piel, estrato córneo delgado, disminución de la hidratación epidérmica, interrupción del estrato córneo, inervación epidérmica aumentada, aumento de función la de las glándulas sudoríparas, aumento de los lípidos neutros y disminución de los esfingolípidos, nivel alto de TEWL (Transepidermal Water Loss, pérdida de agua transepidermica); factores asociados como enfermedades cutáneas (acné, psoriasis, dermatitis atópica); y factores extrínsecos como cosméticos, productos de aseo, corticosteroides tópicos, procedimientos cosméticos físicos o quirúrgicos, factores ambientales (el frío, el sol, el viento, el calor, la contaminación y el aire acondicionado), factores relacionados con el estilo de vida (afeitado, dietas ricas en especias, alcohol, café, etc., duchas excesivas) y las actividades laborales en las que hay una importante exposición a productos químicos^[15].

La piel sensible representa un reto también para la industria cosmética en la que la búsqueda de un tratamiento dermatológico adecuado, junto con una racional

aproximación en la selección de los productos cosméticos, constituyen elementos indispensables para alcanzar el bienestar del paciente. Los cosmeceúticos tienen como objetivo actuar como mecanismo de ayuda y reforzar la función barrera de la piel^[15].



Figura 6. Piel sensible. Las manifestaciones objetivas son escasas, pero la sintomatología subjetiva de escozor e intolerancia son intensas^[15].

2.1.3.2.3 Hiperpigmentación

La hiperpigmentación puede producirse por diversos mecanismos: aumento del número de melanocitos, incremento de la producción de melanina, o de su transferencia a los queratinocitos, síntesis de melanosomas de gran tamaño o a un alargamiento en la vida media de los queratinocitos más pigmentados. De todas las hiperpigmentaciones la más frecuente es el melasma (Figura 7), una pigmentación adquirida que afecta preferentemente a la cara de las mujeres aunque ocasionalmente también afecta a los hombres^[19].



Figura 7. Piel hiperpigmentada. Melasma^[15].

Existe una gran variedad de productos farmacéuticos para el tratamiento de patologías y el cuidado de la piel, el desarrollo de este tipo de productos lleva el nombre de formas cosméticas cuyo principal objetivo es el cuidar la estética del cuerpo.

2.2 Formas Cosméticas

Se refiere como forma cosmética, a la mezcla de dos o más ingredientes que da como resultado un producto con ciertas características físicas para su uso, aplicación y conservación tal como spray, mouse, roll-on, emulsión etc.^[49].

Los productos cosméticos o simplemente cosméticos, son los medios técnicos adecuados para el mantenimiento y perfeccionamiento de la estética del cuerpo humano^[4].

El crecimiento de la industria cosmética, junto con los avances espectaculares en el ámbito químico han incrementado el interés del dermatólogo en este campo^[33].

Los productos cosméticos deben ser seguros en condiciones de utilización normal o razonablemente previsible. En especial, un razonamiento basado en el balance entre riesgos y beneficios sin riesgo para la salud humana^[50].

La Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, “Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados.” Define como productos de perfumería y belleza, aquellos destinados para su aplicación directa en piel sana, sus anexos y faneras con la finalidad de embellecer, mejorar la apariencia y conservar la limpieza o pulcritud de las personas^[41,49].

En esta, norma se define como productos cosméticos, a las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o con los dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana^[49,42,43,50].

A su vez en la Ley General de Salud, Título Decimo Segundo “Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación”, Capítulo IX Productos cosméticos, dice en su Artículo 270, que no podrán atribuirse a los productos cosméticos acciones

propias de los medicamentos, tales como curar o ser una solución definitiva de enfermedades, regular el peso o combatir la obesidad ya sea en el nombre, indicaciones, instrucciones para su empleo o publicidad^[42].

El Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, tiene por objeto 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; quedando comprendido dentro de los productos o preparaciones de uso externo, destinados a preservar, mejorar o modificar la apariencia personal, para uso facial o corporal^[51].

En otros países como España, el Ministerio de Sanidad y Consumo, en su reglamento Técnico-Sanitario en el apartado Regulación de Productos Cosméticos, excluye de su Real Decreto aquellos preparados destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como los destinados a ser ingeridos, inhalados, inyectados o implantados en el cuerpo humano además de preparados destinados a la protección frente a la contaminación o infección por microorganismos, hongos o parásitos^[43].

No se considerará producto cosmético una sustancia o mezcla destinada a ser ingerida, inhalada, inyectada o implantada en el cuerpo humano^[42,50].

Los cosméticos originalmente se desarrollaron para añadir color, ofrecer perfume, crear un estado de bienestar. Los cosméticos actuales, añaden a estos propósitos los de reparar la piel dañada, revertir los signos del envejecimiento cutáneo, proporcionar una protección frente a los ultravioletas, aumentarla función barrera de la piel y algunas otras aplicaciones^[33].

Un cosmético debe ejercer su acción solamente en el lugar de su aplicación; no es deseable, por lo tanto, la acción sistémica más allá de la piel^[6].

Cuando los ingredientes penetran a las capas profundas de la piel en UE (Unión Europea) y en USA (Estados Unidos de América) se llaman cosmeceúticos (cosmeceuticals en ingles) en lugar de cosméticos. Los ingredientes en los cosmeceúticos pueden tener muchas funciones tales como afirmar la piel, exfoliarla, combatir el acné o manchas en el rostro y prevenir o disminuir líneas de expresión^[70].

2.2.1 Cosmeséuticos

El término cosmecéutico fue creado en 1984 por A. Kligman para definir unas sustancias con capacidad cosmética y con ciertos efectos terapéuticos. Es un término que no está aceptado por la FDA (Food and Droug Administration), aunque en todo el mundo se ha convertido en una de las palabras más utilizadas cuando nos referimos a cosméticos con una acción antienvjecimiento, y con propiedades que rozan el ámbito médico^[33].

En la últimas décadas del siglo XIX, las compañías farmacéuticas comenzaron a revalorar la importancia de las plantas medicinales para la obtención de productos^[14]. Ya que existe una gran variedad de plantas de las cuales se extraen principios activos que presentan propiedades benéficas para la piel, las cuales pueden influir en su crecimiento, diferenciación y homeostasis. En las diversas regiones del mundo, hay variedades específicas de plantas que son empleadas por la industria cosmética local^[17].

Aunque no existe una definición clara y consensuada del término cosmecéutico podemos concluir que para que un principio activo sea considerado como tal debe cumplir varios requisitos: llevar a cabo algún tipo de modificación a nivel cutáneo y no ser reconocido como un fármaco^[5].

Los efectos buscados con el uso de cosmecéuticos son: retrasar el envejecimiento, disminuir los síntomas que produce la piel sensible, lograr la despigmentación de las pieles hiperpigmentadas y aportar los cuidados adecuados a los distintos tipos de piel (grasa o seca) ya sea dentro de una situación de normalidad o secundaria a otros factores (medicaciones, patologías cutáneas, estilo de vida y otros)^[15].

A continuación explicaremos algunas las aplicaciones prácticas para el cuidado de la piel de los distintos cosmecéuticos.

Los cosmeceúuticos poseen funciones de protección, blanqueamiento, antiarrugas, desodorante, antienvjecimiento, cuidado de uñas y cabello etc. Los ingredientes que los componen se basan en sus capacidades de emoliencia, protección, antiinflamación, antioxidación^[33].

Los cosmeceúticos que contienen exfoliantes vitamínicos tipo niacinamida y ácidos débiles como el láctico o el lactobiónico tienen un efecto queratolítico disminuyendo el aumento del estrato córneo propio del fotoenvejecimiento^[15]. Dentro de los cosmecéuticos dirigidos para la utilización en la piel grasa se encuentra la niacinamida, perlas absorbentes de polímeros, ácido salicílico, papaya, soja y retinol^[15].

Algunos cosmecéuticos que se usan para la piel seca clasifican sus ingredientes conforme a la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de los ingredientes cosmecéuticos usados en la piel seca y su clasificación^[15].

Cosmecéuticos hidratantes	Aportan agua, ya que disminuyen la pérdida de agua transepidérmica. Hay dos mecanismos para rehidratar el estrato córneo mediante sustancias oclusivas y mediante fórmulas humectante.	Hidratantes oclusivos	Las fórmulas oclusivas actúan impidiendo la evaporación de agua a la atmósfera. Generalmente son sustancias grasas impermeables al agua.
		Hidratantes humectantes	Los agentes humectantes intentan atraer el agua desde las capas viables de la piel al estrato córneo.
Cosmecéuticos emolientes	Ablandan algo duro y seco, y confiere a la piel un tacto suave. Se debe al relleno de los huecos que se producen entre los corneocitos que se descaman cuando la piel está seca.	Hidrosolubles	Las fórmulas actúan hidratando la piel y mejorando la lubricación.
		Liposolubles	Son sustancias grasas que pueden tener estructura química de alcohol o éster.

Existe una gran variedad de formas farmacéuticas para la aplicación principios con actividad farmacológica, la más usada en la cosmética son los sistemas semisólidos ya sean en forma de geles o cremas de uso tópico.

Las formas técnicas que entran en los sistemas dispersos son considerablemente numerosas. Aquí encontramos soluciones coloidales, que comprenden los geles^[4].

2.2.1.1 Geles

Para poder hablar de los geles y por qué fue la forma farmacéutica que se eligió para el desarrollo del estudio, primero hay que estudiar sus cualidades y su definición.

2.2.1.2 Definición

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) define como un gel a una preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida^[40].

Por otro lado un gel es un sistema coloidal donde la fase continua es sólida y la dispersa es líquida. Los geles presentan una densidad similar a los líquidos, sin embargo su estructura se asemeja más a la de un sólido^[65].

El contenido de agua en los geles es muy grande y en algunos casos representa hasta 99% de la relación volumen/peso como en los hidrogeles; debido a esta característica su densidad es muy similar a la del agua. Por otra parte, la estructura de los geles se “sostiene” generalmente mediante la interacción de las moléculas del agente gelificante, los cuales forman una red tridimensional que contiene al agua en su interior. Debido a las propiedades que presentan los geles, tienen importantes aplicaciones a nivel industrial ya que son capaces de impartir características como textura, estabilidad y estructura a los sistemas que los contienen^[57].

Los geles pueden ser: hidrófilos, anhidros hidratables (linimentos jabonoso alcohólicos, glicerolado de almidón); hidrófilos hidratados (mucilagos, gelinas, pomadas, cataplasmas); hidrofóbicos (ungüentos gelificados)^[4].

2.2.1.3 Tipo de geles

La constitución de los geles tiene muchas variantes, a partir de sus componentes pueden poseer distintas propiedades, estos se pueden clasificar según sus distintas características como se muestra en la (Tabla 3)^[7].

Tabla 3. Clasificación de geles según diferentes propiedades^[4,7,16,56,62,65,71,75,81].

Características	Clasificación	Propiedades	
Dependiendo de su comportamiento frente al agua	Hidrófilos o hidrogeles	Constituido por agua, glicerina propilenglicol u otros líquidos hidrofílicos. Gelificados por sustancias de tipo poliméricas, goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxílicos o silicatos de aluminio y magnesio. La sección de la base activa, predominante lipófilica, puede ser utilizada a varios niveles dérmicos en virtud del efecto detergente del vehículo respecto a la película epicutánea. Al menos uno de los componentes de la red interpenetrada es hidrofílico, ésta puede formar un hidrogel basado en polímeros cuando el agua sea absorbida.	
	Hidrófobos o lipogeles	Constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificantes con sílice coloidal por jabones de aluminio. Son hidrofóbicos y malos vehículos para las bases activas: no poseen un válido componente detergente o dispersante, y por otra parte, el gelificante estructural no permite una cohibencia homogénea.	
Según el número de fases en que están constituidos	Monofásicos	Consisten en moléculas orgánicas distribuidas de forma uniforme a través de un líquido de manera que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. El medio líquido lo constituye una sola fase o líquidos miscibles; agua-alcohol, solución hidroalcohólica, aceite, etc.	
	Bifásicos. En los geles bifásicos consisten en una red de partículas pequeñas separadas (gel de hidróxido de aluminio), si el tamaño de las partículas de la fase dispersa es relativamente grande, la masa del gel a veces se designa con el nombre de magma. También forman semisólidos en reposo y se tornan líquidos después de agitar.	TOW gel	El lípido se incorpora a la micela que forma el emulgente, el cual se comporta como agente solubilizante. Los TOW son geles bifásicos micelares O/W; se presentan en forma de un sistema de cristales líquidos y viscosos. Son sonoros o vibrantes a la percusión, también llamados "ringing gels". A estos geles se les puede incorporar sustancias tanto lipo como hidrosolubles.
		TAS gel	Son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W/S (agua / silicona). Se consideran como una crema transparente de agua en siliconas, de gran aplicación cosmética.

Continuación (Tabla 3).

Por su viscosidad	Geles fluidos. Ciertos geles presentan la capacidad de pasar de un estado coloidal a otro, es decir, permanecen fluidos cuando son agitados y se solidifican cuando permanecen inmóviles. Esta característica se denomina tixotropía	
	Geles semisólidos. Un gel es un sistema solido o semisólido de dos componentes, por lo menos, que consiste en una masa condensada que contiene un líquido interpenetrado y encerrado en la misma. Cuando este sistema coherente es muy rico en la fase líquida, se le suele denominar jalea.	
	Geles sólidos según la invención no presentan ninguno de los inconvenientes de la técnica anterior en la medida en que son estables al almacenado, no se desmenuzan, permanecen transparentes y no son irritantes.	
Por su estructura	Elásticos	Aquel a partir del cual se puede regenerar fácilmente por la adición de agua y calentamiento de ser necesario. Una vez que cesa la aplicación de la fuerza, desaparece la deformación inducida, recuperándose el trabajo correspondiente, poseen la capacidad de sufrir deformaciones temporales cuando se les aplica un esfuerzo externo de intensidad limitada. Dicha deformación desaparece cuando el esfuerzo cesa.
	No elásticos	No se pueden regenerar por la mera adición de agua al sólido seco. El más conocido es el del ácido silícico o gel de sílice. Se obtiene mezclando soluciones de silicato de sodio con ácido clorhídrico. Los geles no elásticos no tienen imbibición o hinchamiento, pueden tomar líquido sin cambio de volumen.

Debido a las propiedades fisicoquímicas del polímero que se uso para la formulación en cuanto a su comportamiento frente al agua se clasifica como hidrófilo, según el número de fases se califica como monofásico, en cuanto a su viscosidad como semisólido y por su estructura como elástico.

Partiendo de las distintas cualidades y funciones que poseen este tipo de formas farmacéuticas y aplicables a nuestro campo de estudio, se desarrollo un gel, del cual pretendemos probar sus distintas propiedades cosmecéuticas entre la que destacan la exfoliación y humectación principalmente.

2.2.1.4 Funciones

2.2.1.4.1 Hidratante

Los humectantes son sustancias higroscópicas que poseen la propiedad de absorber vapor de agua de la humedad del aire hasta alcanzar un cierto grado de dilución. Igualmente, las soluciones acuosas de los humectantes pueden reducir la cantidad de pérdida de humedad al aire circundante hasta alcanzar el equilibrio^[6].

Los ácidos frutales actúan también como humectantes, atrapando agua y mejorando el aspecto de la piel en forma inmediata y de efecto más prolongado que los agentes humectantes corrientes^[17]. Algunos humectantes se obtienen mediante mezclas de productos que se encuentran en el factor de hidratación natural; otros derivan de elaboraciones químicas^[4].

Existen tres clases de humectantes: inorgánicos, metal-orgánicos y orgánicos. Los humectantes orgánicos son el tipo más ampliamente usado; generalmente, son alcoholes polihídricos, sus ésteres y éteres. La unidad simple es el etilen glicol, y por progresión superior las series de la mayoría de los productos son: glicerina (trihidroxiopropano) y sorbitol (hexahidrohexano)^[6].

Como se menciona en párrafos anteriores uno de los efectos que se espera obtener con el gel, es la exfoliación, pero antes de estudiar su efecto sobre la piel hay que hacer una pequeña introducción a este tipo mecanismo, que aunque se da de manera natural, es posible acelerarlo con cierto tipo de tratamientos que describiéremos en el párrafo siguiente.

2.2.1.4.2 Exfoliante

Los peelings o exfoliaciones químicas consisten en tratar la piel con compuestos cáusticos que provocan una lesión dérmica controlada que va seguida de liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que dan lugar al engrosamiento de la epidermis, aumento de los depósitos de colágeno, reorganización de los elementos estructurales y aumento del volumen dérmico^[12].

La exfoliación química consiste, en la aplicación de un ácido débil en la piel para eliminar las células superficiales, restablecer su textura y reducir las manchas^[35].

La familiaridad con los nuevos compuestos y técnicas de exfoliación permite conseguir resultados adecuados. La obtención de resultados óptimos está basada en el conocimiento y el desarrollo de la técnica de exfoliación química de forma correcta, incluyendo el pretratamiento, preparación, selección del tipo de exfoliación, comunicación con el paciente y sistemas de mantenimiento^[12].

El gel se elaboró a partir de los distintos extractos del fruto de la planta *Physalis ixocarpa*, las características generales de la planta las mencionamos como introducción preliminar a las características del fruto.

2.3 Características de la planta

Physalis ixocarpa es una planta herbácea anual (Figura 8), de 40 a 90 cm de altura, diámetro del tallo principal de 1.1 a 1.3 cm, ramas primarias de 0.8 a 0.9 cm; en los primeros días de vida presenta pelos esparcidos en hojas y ramas, los cuales se pierden a medida que van creciendo; hojas alternas en forma ovada de 5.0 a 10 cm de largo por 4.0 a 6.0 cm de ancho, base atenuada, ápice agudo o ligeramente acuminado, con márgenes y regularmente dentados, pero por lo general presenta 6 dientes por cada lado; pecíolos de 4.0 a 6.5 cm de largo; flor pentámera, pedicelos de 0.7 a 1.0 cm de largo; lóbulos del cáliz de 0.7 a 1.3 cm de largo, corola de 1.0 a 2.6 cm de diámetro, color amarillo, con manchas azul verdoso o morado, tenues o bien marcadas, anteras azules o azul verde, de 0.2 a 0.4 cm de largo, las cuales se encorvan después de la dehiscencia^[19].



Figura 8. Planta de *Physalis ixocarpa*^[72].

2.3.1 Origen de la especie

El género *Physalis* comprende más de 80 especies distribuidas principalmente en América, siendo México el principal centro de distribución del género con aproximadamente 70 especies, de éstas, 36 se encuentran ampliamente distribuidas en 26 estados del país, en un amplio intervalo altitudinal comprendido entre 8 y 3,350 metros sobre el nivel del mar^[27,28].

El tomate de cáscara (*Physalis ixocarpa* Brot.) se conoce en México desde tiempos precolombinos. Los Aztecas lo cultivaban y lo empleaban para preparar salsas y guisos, en forma parecida a como se emplea en la actualidad^[8,11].

Para facilitar su estudio las plantas se clasifican taxonómicamente a fin de poder diferenciarlas unas de otras a través de sus características macroscópicas.

2.3.2 Clasificación taxonómica

Reino: Vegetal

División: Tracheophyta

Clase: Dicotyledonae

Orden: Tubiflorae

Familia: Solanaceae

Género: *Physalis*

Especie: *Physalis ixocarpa* Brot.

N. común: Tomate de cáscara, Tomate verde o tomatillo

Fruto: baya^[28,34]

La planta posee un fruto a partir del cual se elaboraron los extractos, el cual cuenta con propiedades peculiares para su estudio.

2.3.3 Fruto

El fruto es una baya, el cáliz que lo cubre, mide de 1.8 a 4.3 cm de largo por 2.5 a 6.0 cm de ancho, con 10 costillas (nervaduras) que en algunos casos son de color morado, pero en general son del mismo color del cáliz, el fruto tiene de 1.6 a 6.0 cm de diámetro y los pedicelos miden de 0.6 a 1.0 cm de largo^[19].

Los tomatillos (*Physalis ixocarpa*) también se conocen como tomates de cáscara (Figura 9), miltomates, tomates verdes mexicanos, “jambeberries” y “strawberry tomatoes.” El tomatillo pertenece a la familia de las solanáceas junto con el tomate, la papa, la berenjena y el chile^[11].



Figura 9. Fruto de la planta de *Physalis ixocarpa*^[73].

La estructura de la fruta se parece a las linternas chinas. Constan de fruto redondo que mide 1 a 2 pulgadas que parece un jitomate (Figura 10), y el fruto es envuelto de hojas delgadas que parecen papel. Al madurarse, los frutos son lisos, pegajosos, y de color amarillento-verde. Los tomatillos son más firmes que los jitomates. Su sabor es parecido al sabor de un limón acidulzón^[11].



Figura 10. Estructura del fruto de *Physalis ixocarpa*^[74].

Este fruto es de uso cotidiano en la cocina mexicana desde tiempos prehispánicos y por su antigüedad se le atribuyen una gran variedad de propiedades medicinales.

2.3.4 Propiedades

La medicina tradicional contempla el uso de todo tipo de conocimiento existente de los recursos locales para mantener o mejorar la salud de la comunidad. Dentro de esto se puede incluir el uso de diversos productos y/o materiales (plantas, minerales, animales, etc.) los cuales al emplearse para el cuidado de la salud, se combinan con otros elementos particulares como la visión integral, social y cosmogónica de la cultura que los utiliza^[14].

El uso medicinal de esta planta, se encuentra registrado en el código florentino, donde se describe que es utilizado para ampollas y el calor de la lengua. Francisco Hernández relata: “Las hojas como los frutos, son eficaces contra los fuegos, curan las fistulas lagrimales y los dolores de cabeza y resuelven las paperas. Su jugo, cura la irritación de los niños que llaman siriasis, instilado, alivia el dolor de oídos. Detiene los flujos menstruales excesivos, cura el empacho, quita la flatulencia, provoca la orina, aplicado al pecho alivia el asma y aplicada a los pechos seca la leche”. En Veracruz y Morelos cura el dolor de amígdalas; en Michoacán se usa contra la tosferina y la tos y para bajar la fiebre, para afecciones digestivas, bilis, inflamación del estómago, contra calvicie y para el nacimiento del pelo, en el tratamiento de la presión alta, para controlar la sed de los diabéticos y para la vista. Sin embargo estas propiedades no han sido estudiadas de forma sistemática^[14].

Las cáscaras de este fruto han sido utilizadas como té para bajar los niveles de azúcar en la sangre, los frutos asados en la atención de amigdalitis.

En un estudio realizado se realizaron diversas pruebas de actividad antibacteriana con *Staphylococcus aureus*, bacteria que causa infecciones leves de la piel y otras más severas como neumonía, y *Staphylococcus epidermis*. Se utilizaron diversas cepas y algunos extractos tuvieron buena actividad, pero aún falta profundizar en el estudio y ensayar con compuestos puros^[58]. El fruto y la cascara, poseen actividad antibacteriana debido a numerosas cualidades debidas a la vasta variedad de componentes en su estructura, entre los que se encuentran vitaminas, minerales, proteínas, carbohidratos y lípidos^[14].

Los principios activos se pueden encontrar en cualquier región de la planta: hojas, tallos, semillas o frutos, siendo las raíces y la corteza donde habitualmente estos se concentran. Experimentan variaciones en cuanto a la cantidad y calidad dependiendo de las características del suelo y de las condiciones de cultivo de las plantas. Las sustancias activas se extraen por distintos procesos químicos de maceración, destilación u otros, y en muchos casos a través de un proceso industrial muy tecnificado se producen en forma artificial^[17].

Los resultados obtenidos en este estudio, cuestionan el uso empírico de diferentes partes de la planta (generalmente frutos) debido a la actividad observada con extractos compuestos de diversas partes.

2.3.4.1 Composición

La composición química del fruto de la planta *Physalis ixocarpa Brot.* (Tabla 4), en un estudio realizado muestra que dentro de algunos de sus principales componentes se encuentran minerales como el calcio, fósforo y hierro y algunas vitaminas como la vitamina C, vitamina A, Tiamina y Niacina, que aunque no todos tienen actividad cosmeceútica sobre la piel si lo tienen en otras partes del cuerpo y pueden ser absorbidos a través de la piel.

En cuanto a vitamina C se considera uno de los principales componentes en el fruto. Dentro del análisis realizado a los frutos del tomate de cascara en plantas fertilizadas con una fórmula con un alto contenido de nitrógeno, fósforo y potasio y con una aplicación foliar, reportaron presentaron un contenido de ácido ascórbico de 12.3 y 11.04 mg cada 100 g respectivamente al inicio y después de 15 días de almacenamiento^[19].

Tabla 4. Composición química, contenido en minerales y vitaminas del fruto del tomate de cáscara^[19].

Composición química	% en gramos
Humedad	91.10
Cenizas	0.85
Proteínas	1.25
Extracto etéreo	0.9
Fibra cruda	1.43
Carbohidratos asimilables	4.43
Minerales	Miligramos (%)
Calcio	17.00-22.00
Fósforo	14.00
Fierro	1.09
Vitaminas	Miligramos (%)
Caroteno	0.05
Vitamina A	0.004
Tiamina	0.07
Riboflavina	0.03
Niacina	1.80

Uno de los componentes más importantes aunque en menor proporción son las vitaminas consideradas de vital importancia para las necesidades del cuerpo humano y en especial serán las que brinden las principales propiedades al gel que se desarrolló.

2.3.4.1.1 Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales para reacciones metabólicas específicas que no pueden sintetizar las células de los tejidos del hombre a partir de metabolitos simples. Muchas actúan como coenzimas o partes de enzimas y se encargan de promover reacciones químicas esenciales^[64].

Es difícil intentar definir los antioxidantes naturales, pero en general el término alude a aquellas sustancias que se presentan o pueden ser extraídas de los tejidos de las plantas y los animales y aquellos que se forman durante la cocción o el procesamiento de compuestos alimenticios de origen vegetal o animal. Los antioxidantes se encuentran presentes en prácticamente todas las plantas, microorganismos, hongos e incluso en los tejidos animales^[38].

Cuando los sistemas fisiológicos (enzimas específicas y neutralizadores biológicos) están saturados debido a la excesiva producción de radicales libres (exposición a radiación ionizante, radiación UV intensa) o debido a una actividad enzimática disminuida (sistemas enzimáticos deficientes en recién nacidos, problemas asociados al envejecimiento, etc.), la neutralización de los radicales implica a otros sistemas celulares tales como membranas, ácidos nucleicos y proteínas. La propagación de radicales a constituyentes celulares causa un deterioro considerable de las membranas y del metabolismo, llevando en último término a la muerte celular^[29].

La cubierta cutánea está expuesta a un ambiente prooxidativo que incluye luz ultravioleta, radiación, tabaquismo y contaminación^[13].

La piel está equipada con antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos; vitamina E, coenzima Q10, ascorbato y carotenoides son los principales ejemplos de estos últimos, mientras que las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa de glutatión son los principales antioxidantes cutáneos ^[13].

2.3.4.1.1.1 Vitamina C

La vitamina C (Figura 11) está presente en las frutas, verduras y patatas en forma de ácido L-ascórbico y ácido dehidroascórbico. El ascorbato es, probablemente, el antioxidante hidrosoluble más efectivo presente en el plasma^[38].

La concentración sanguínea de ácido ascórbico está regulada por la excreción renal. La forma oxidada de la vitamina C, el ácido dehidroascórbico, penetra de manera pasiva a través de las membranas celulares y sus mayores concentraciones se alcanzan en la pituitaria, cerebro, leucocitos y el ojo^[32].

La Vitamina C o enantiómero L del ácido ascórbico, es un nutriente esencial para los mamíferos. La presencia de esta vitamina es requerida para un cierto número de reacciones metabólicas en todos los animales y plantas y es creada internamente por casi todos los organismos, siendo los humanos una notable excepción. Su deficiencia causa escorbuto en humanos de ahí el nombre de ascórbico que se le da al ácido. El farmacóforo de la vitamina C es el ión ascorbato. En organismos vivos, el ascorbato es un antioxidante, pues protege el

cuerpo contra la oxidación, y es un cofactor en varias reacciones enzimáticas vitales. Esta vitamina es esencial para el desarrollo y mantenimiento del organismo, por lo que su consumo es obligatorio para mantener una buena salud^[31].

Es una sustancia biológica con gran potencia reductora que interviene en numerosos procesos bioquímicos^[32].

La vitamina C es un potente antioxidante hidrosoluble que previene la formación de células de quemadura y eritema después de exposición a luz ultravioleta, aumenta la síntesis de colágena y de inhibidores de las metaloproteinasas. Debido a su corta vida media, las preparaciones tópicas no penetran la barrera cutánea fácilmente, pero existen estudios clínicos controlados que demuestran mejoría de arrugas finas, telangiectasias, laxitud y pigmentación con el empleo de ácido L-ascórbico al 5%^[13].

El ácido ascórbico reporta numerosos beneficios dermatológicos fundamentalmente por su poder antioxidante y en menor medida por sus propiedades antiinflamatorias unido a su capacidad para inducir la formación del colágeno dérmico ayudando a combatir el fotoenvejecimiento. Sus efectos se potencian con la combinación de otras moléculas como el ácido ferúlico y la vitamina E así como de terapias físicas como el láser no ablativo^[32].

Al hacer una revisión de la literatura se desprende que la ingesta de antioxidantes, fundamentalmente vitaminas (E y C) podrían reducir el daño oxidativo. La administración del cocktail de vitaminas (C y E) en especímenes de ratas sometidas a estrés psíquico provoca una disminución de la oxidación lipídica y proteica. Igualmente el estado antioxidante total plasmático, experimenta una mejoría estadísticamente significativa^[29].

Los estudios *in vitro* sugieren que el ascorbato ejerce un papel protector contra el daño oxidativo de los componentes celulares y lipoproteínas circulantes^[29].

Por otra parte, el ácido ascórbico se ha utilizado en cosmeceútica para combatir el envejecimiento cutáneo^[32].

El ácido ascórbico es una sustancia biológica con gran potencia reductora que interviene en numerosos procesos bioquímicos, incluyendo el metabolismo del hierro y cobre^[32].

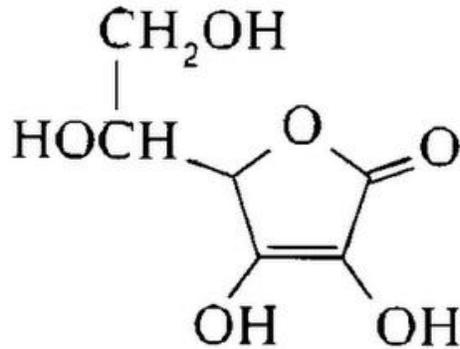


Figura 11. Vitamina C o ácido ascórbico^[76].

Se plantea que el ácido ascórbico en presencia de hierro puede inducir la peroxidación lipídica con la formación de aldehídos reactivos. Por otra parte el acetaldehído y el malodialdehído exógeno que son producto de la peroxidación lipídica, estimulan la transcripción del colágeno^[34]. Si se examina la función del ascorbato en el metabolismo del colágeno encontramos que en una gran variedad de tipos celulares la vitamina C provoca un incremento de la transcripción, traducción y estabilidad del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) del procolágeno^[34].

El ácido ascórbico estimula la expresión de genes de colágeno en cultivos de fibroblastos pero los mecanismos responsables de este efecto, son poco conocidos^[51].

El ascorbato se concentra en los tejidos heridos y es rápidamente utilizado durante la cicatrización de heridas^[25].

Así, el ácido ascórbico induce la peroxidación lipídica y aldehídos reactivos, y este paso puede ser necesario para la estimulación de colágeno la expresión génica por ácido ascórbico en cultivos de fibroblastos humanos^[51].

La fabricación de colágeno requiere la hidroxilación enzimática de dos aminoácidos: la prolina y la lisina. El ácido ascórbico funciona como factor esencial para las dos enzimas que se requieren en la síntesis de colágeno, la propil

hidroxilasa (estabiliza la molécula) y la lisil-hidroxilasa (fortalece su estructura formando enlaces cruzados). El fallo de este proceso resultaría en una deficiente curación de las heridas, en una formación dentaria defectuosa y en una función insuficiente de osteoblastos y de los fibroblastos^[32].

En los últimos años la vitamina C se ha convertido en un cosmeceútico tópico muy popular. El ácido ascórbico ha sido usado en diferentes formulaciones tópicas con la finalidad de estabilizar esta molécula que es tremendamente inestable. La presencia de ácido ascórbico en la piel días después de la aplicación tópica evidencia un aumento en la cantidad de colágeno dérmico^[32].

El ácido ascórbico también parece influir en la síntesis de elastina^[32]. Las células del tejido conjuntivo sintetizan la elastina en forma de proelastina y la liberan al espacio periplásmico^[6].

Estudios realizados “in vitro” sugieren que esta vitamina disminuye la fabricación de la misma por los fibroblastos. Tal efecto podría ser beneficioso en cuanto a que reduciría la acumulación de elastina que observamos habitualmente en pieles fotoexpuestas^[32].

Otros aspectos destacables en los que interviene el ácido ascórbico son el transporte de ácidos grasos, la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo de prostaglandinas y por último, pero no por ello carente de importancia, en la síntesis de colágeno^[32].

La vitamina C es una sustancia que reporta numerosos beneficios dermatológicos fundamentalmente por su poder antioxidante y en menor medida por sus propiedades antiinflamatorias y por su capacidad para inducir la formación del colágeno dérmico ayudando a combatir el fotoenvejecimiento. Por lo tanto, dado que se ha demostrado la eficacia del ácido ascórbico como cosmeceútico, esta sustancia debería figurar entre las herramientas terapéuticas para el manejo de la piel fotoenvejecida^[32].

Algunos de los inconvenientes en este tipo de formulaciones es la absorción, ya que la penetración del ácido ascórbico a través de la piel es pobre y menos del 1% de la dosis tópica puede penetrar, para ello se ha intentado buscar derivados del ácido ascórbico sin cargas negativas para aumentar su penetración^[33].

2.3.4.1.1.2 Carotenos

Estos precursores de la vitamina A, que participan en la síntesis de pigmentos necesarios para la visión, se acumulan en el estrato corneo, en las áreas adiposas de la dermis y en el tejido subcutáneo en una respuesta a una ingesta excesiva. En efecto se pueden depositar en la piel de ingerir grandes cantidades de alimentos ricos en ellos, otorgándole un color anaranjado, lo cual es más evidente en personas de piel blanca^[35].

Como ya se ha indicado, la principal función fisiológica de los carotenoides es su actividad como provitamina A, función que por causas estructurales sólo puede desarrollar algunos carotenoides. Junto a esta función, se describe la capacidad antioxidante como la más representativa de los carotenoides, y que se hace extensiva a todos ellos (con o sin actividad provitamínica)^[61].

El descubrimiento de que los carotenoides (Figura 12), tales como el β -caroteno, licopeno, zeaxantina, luteína, y cantaxantina, podrían extinguir oxígenos singulete " $^1\text{O}_2$ " supuso un importante avance para comprender por qué los pigmentos carotenoides podían prevenir la alteración de sistemas fotobiológicos. Los radicales superóxido se forman por la adición de un electrón al oxígeno molecular. Las células de los animales y las plantas se auto protegen contra estos efectos desplegando así las llamadas sustancias antioxidantes para atrapar o amortiguar los radicales libres y por lo tanto, detener las reacciones dañinas provocadas por ellos^[38].

Se estima que una molécula de β -caroteno puede extinguir hasta 1000 moléculas de oxígeno singulete. Además, se ha postulado que los carotenos son capaces de captar radicales peroxilo a través de la adición de este radical a sistemas conjugados, de tal manera que el radical se estabiliza por resonancia. Cuando la concentración de oxígeno es baja se adiciona un segundo radical peroxilo para producir un producto final no radical^[38].

Estructuralmente hablando los carotenoides son los únicos tetraterpenos naturales, derivados de la unión de 8 unidades de isopreno que origina un esqueleto de 40 átomos de carbono^[61].

El β -caroteno, un precursor de la vitamina A, es el carotenoide mejor conocido y más estudiado.

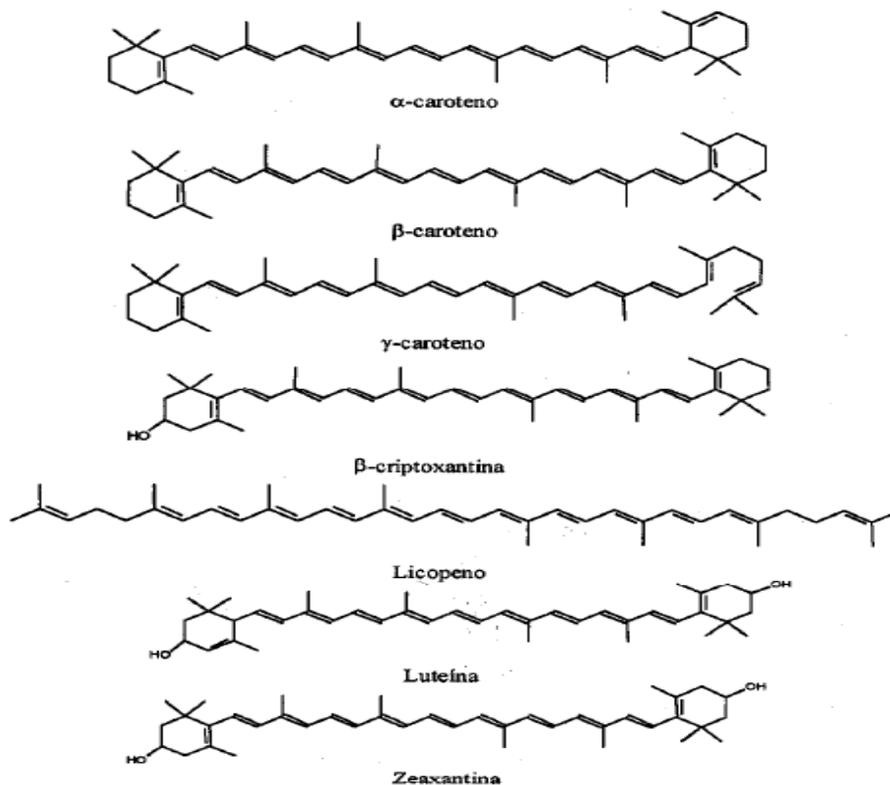


Figura 12. Carotenoides^[77].

Estructuralmente hablando los carotenoides son los únicos tetraterpenos naturales, derivados de la unión de 8 unidades de isopreno que origina un esqueleto de 40 átomos de carbono^[61].

La única fuente de estos precursores de retinol es la dieta, y en la mayoría de los casos son las frutas y vegetales los alimentos que principalmente aportan carotenoides con actividad de provitamínica a nuestra ingesta. Pero además, nuestro organismo utiliza otra actividad de estos componentes, común a todos ellos: la capacidad antioxidante frente a radicales libres de muy diversa naturaleza y origen, integrando a los carotenoides en el complejo sistema de antioxidantes primarios junto a los tocoferoles y la vitamina C, entre los que existe un ciclo regenerativo que aumenta sinérgicamente la capacidad antioxidante^[61].

2.3.4.1.1.3 Vitamina A (Retinol)

La vitamina A es un compuesto isoprenoide formado por un anillo carbocíclico de seis miembros y una cadena lateral de once átomos de carbono. Pertenece a una familia de moléculas con estructura similar que se denominan de modo genérico retinoides (Figura 13). Los retinoides son una familia de moléculas de bajo peso molecular, derivadas de moléculas hidrofóbicas de la vitamina A^[1].

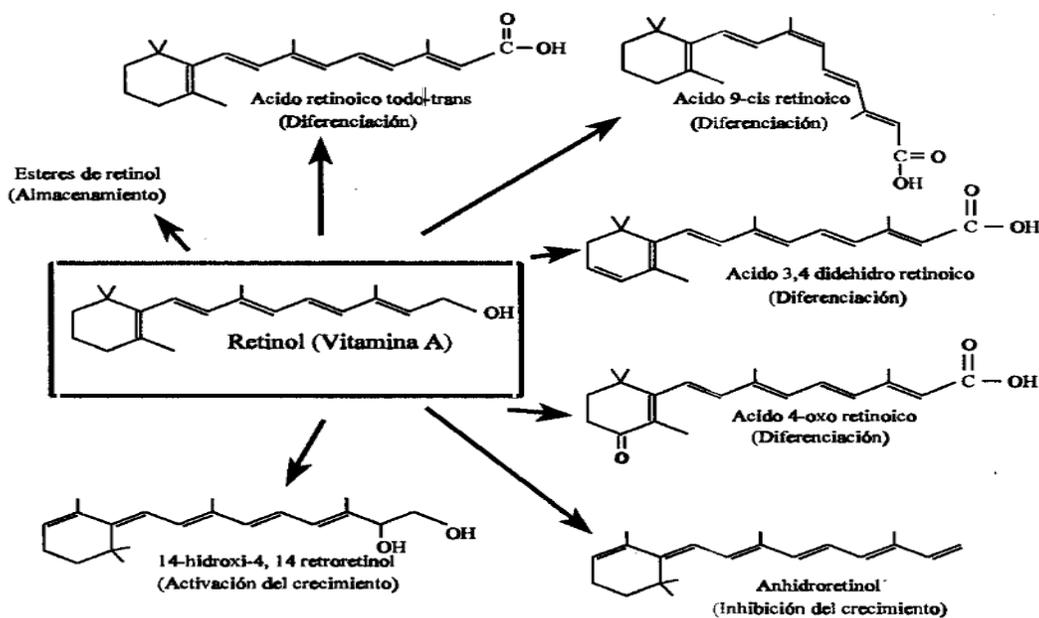


Figura 13. Estructura de algunos retinoides^[1].

Las formulaciones tópicas de los retinoides se vienen usando desde hace más de 50 años. Stüttgen y Krause, en 1959, sugirieron que el retinol (Figura 14) y los retinil-palmitato, efectivos por vía oral para el tratamiento de ciertas dermatosis, deberían actuar a través de un efector ácido ya que carecían de efecto al ser aplicadas sobre la piel^[5].

Los descubrimientos recientes que se han producido en las distintas áreas de investigación de los retinoides, ha hecho posible un conocimiento más extenso y profundo de las bases moleculares de la fisiología y farmacología de los retinoides a nivel de la piel^[1].

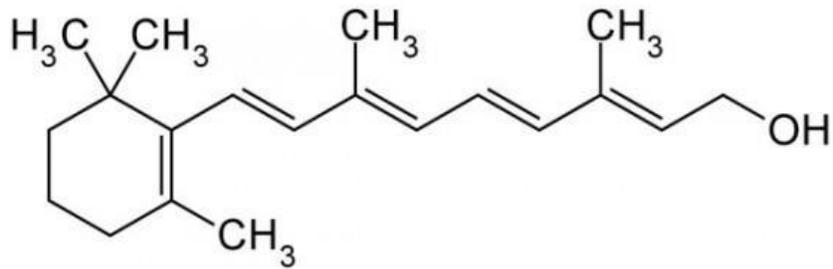


Figura 14. Vitamina A o retinol^[78].

Los retinoides tópicos se usan con frecuencia en el tratamiento de ciertas patologías como acné, psoriasis y fotoenvejecimiento, gracias a sus propiedades en la regulación de proliferación y diferenciación de células epiteliales. Las moléculas de retinoide son lipofílicas y penetran a través de la membrana de la célula por endocitosis no mediada por receptor^[5].

La piel humana requiere retinol para el crecimiento y diferenciación de queratinocitos Kang y colaboradores encontraron bajos niveles de retinil-éster de en la epidermis humana normal, y cuando se realiza una aplicación tópica de 0.4% de retinol, retinil-éster fueron los mayores metabolitos formados^[21].

Los retinil-ésteres han sido desarrollados para mejorar la estabilidad clínica del retinol y para usarse como agentes antiedad en virtud de los buenos resultados experimentales. En este grupo se encuadran el retinil-palmitato, retinil-acetato y retinil-propionato^[5].

La esterificación del retinol facilita importantes procesos para la absorción, el almacenamiento, y la función de la vitamina A. Los ésteres de retinilo funcionan como la forma de almacenamiento molecular para retinol, en los tejidos del hígado y extrahepático^[21].

El retinol ha sido incorporado a una gran cantidad de productos para el cuidado de la piel. Teóricamente debería ser útil para el tratamiento de patología cutánea al ser precursor del retinaldehído y del ácido retinoico. Ha demostrado promover cambios en la piel envejecida similares a los producidos por el ácido retinoico^[5]. La deficiencia de vitamina A ocasiona sequedad y queratosis folicular^[6].

2.3.4.1.1.4 Tiamina (vitamina B1)

El grupo de vitaminas B comprenden 8 tipos, son hidrosolubles y regularmente coexisten en el mismo grupo de alimentos. Fueron clasificadas bajo el mismo nombre porque se creía que eran el mismo elemento y son: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacinamida), B5 (ácido pantoteico), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (folato) y vitamina B12 (cobalamina), teniendo todas ellas un papel importante en diferentes procesos en el metabolismo celular^[13].

La tiamina o vitamina B1 (Figura 15) fue el primer miembro del complejo B en ser identificado. En 1911, Funk la aisló, reconociéndola como parte de una nueva clase de factores alimentarios denominados vitaminas, cuando se identificó fue llamada vitamina B1. En 1926 Jansen y Donath, la aislaron en forma cristalina, en 1936, Williams determinó su estructura y el Council on Pharmacy and Chemistry (Consejo de Química y Farmacia) adoptó el nombre de tiamina para designar a la vitamina B1 cristalina. Se reconoció su existencia en tejidos animales y vegetales, determinando su importancia para el humano cuando se precisó que la deficiencia o ausencia de esta vitamina, provocaba severos trastornos, concluyendo que el humano no la sintetizaba^[9].

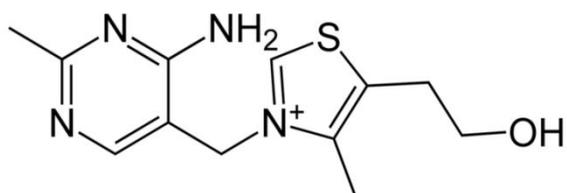


Figura 15. Tiamina o Vitamina B1^[79].

2.3.4.1.1.5 Niacina (vitamina B3)

El ácido nicotínico o niacina (Figura 16) es un derivado carboxílico de la piridina (3- carboxipiridina), que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza ya que forma parte de los cofactores de piridina (NAD, NADP, NMN) y constituye un factor esencial (vitamina B3) para el crecimiento de aquellos organismos incapaces de sintetizarlo^[20].

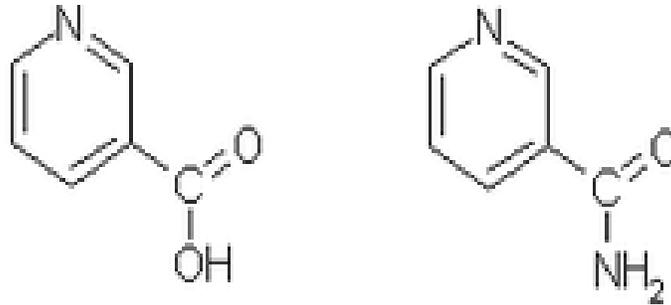


Figura 16. Ácido nicotínico y nicotinamida^[80].

La niacina y la niacinamida son formas de vitamina B3^[60]. Con el término genérico de niacina o vitamina PP se entiende el ácido nicotínico, su amida (la nicotinamida) y todos los derivados biológicos que se pueden transformar en compuestos biológicamente activos^[55]. La vitamina B3 se encuentra en muchos alimentos incluyendo la levadura, la carne de vacuno, la leche, los huevos, las verduras verdes, los porotos y los granos de cereal^[60].

La niacina es un precursor del dinucleótido de adenina nicotinamida (DAN) que tiene una influencia importante en algunas proteínas de vigilancia y reparación del DNA como el p53 y la actividad de la polimerasa 5'-difosforibosa-ribosa. Sin la ingesta de niacina, la radiación UV disminuye la concentración de la DAN en la piel afectando dichos mecanismos. Tanto la administración vía oral como tópica de niacina aumenta los niveles de DAN en la piel aun y cuando hay exposición a radiación UV^[13].

La niacina o la niacinamida se usan para prevenir la deficiencia de vitamina B3 y para afecciones vinculadas a esa deficiencia tal como la pelagra^[60].

Nuevas evidencias han llevado a implementar el uso de la niacinamida en el tratamiento de enfermedades cutáneas como acné vulgar, rosácea, penfigoide ampolloso, alopecia y fotoenvejecimiento. En estudios *in vitro* con fibroblastos humanos promueve la producción de colágeno y en modelos murinos la forma tópica de la niacinamida (nicotinamida) y niacina oral son efectivos en prevenir la inmunosupresión y la carcinogénesis ocasionada por los rayos UV^[13].

2.3.4.1.1.6 Vitamina E

El término vitamina E se debe utilizar como la descripción genérica para todos los tocol y derivados de tocotrienol (Figura 17) cualitativamente que presenta la actividad biológica de α -tocopherol^[22].

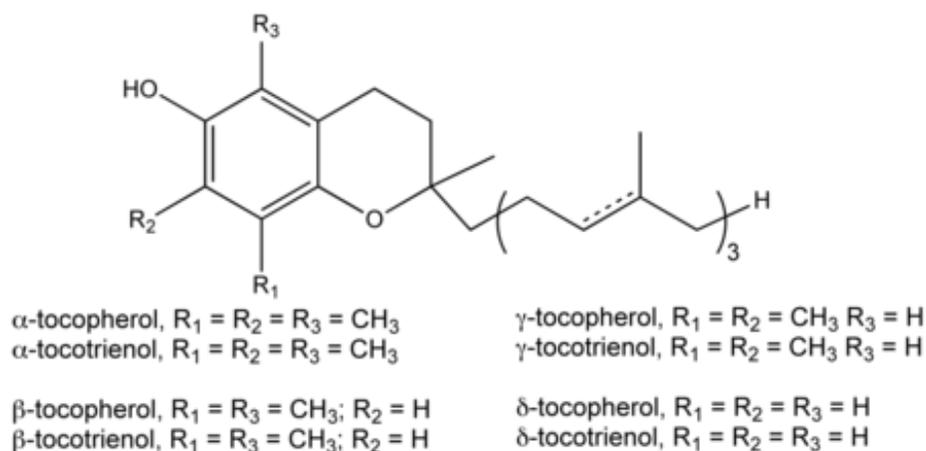


Figura 17. Formulas de ocho miembros de tocopherol y tocotrienol, series con actividad de vitamina E^[22].

La Vitamina E o α -tocoferol es un antioxidante liposoluble que se encuentra en una variedad de recursos naturales como las nueces, aceites vegetales y vegetales verdes con hojas y no puede ser sintetizado por el ser humano, predomina en el estrato córneo y previene el daño inducido por la luz ultravioleta. Un estudio reciente propone que su aplicación tópica a concentraciones del 0.1 al 1% pueden ser efectivas para mejorar la protección anti oxidante de la barrera cutánea^[13].

Estudios básicos demostraron que al igual que los ácidos nucleídos, los carbohidratos y las proteínas, los lípidos también podían ser atacados por los radicales libres y ver afectada de esta manera sus estructuras y funciones^[10].

La función más importante de la vitamina E es mantener la viabilidad de las membranas celulares, impidiendo la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que son el mayor componente de ella, mediante la donación de moléculas de hidrógeno a los lípidos y a los radicales peroxílicos lipídicos. Las propiedades antioxidativas de la vitamina E dependen primordialmente de su constante regeneración por otras sustancias, como el ácido ascórbico y el

glutación que le donan moléculas de hidrógeno cuando se convierte en radical tocoferol^[13,3].

Estudios en animales han sugerido que administración de la vitamina E podría ayudar a reducir la formación de cicatrices y acelerar la curación de heridas y quemaduras^[22].

La aplicación por vía tópica (α -tocoferol o α -tocoferil acetato) puede ser absorbida en la piel y es útil como una crema hidratante, ya que, a diferencia de la vaselina que tiene efectos oclusivos, la vitamina E puede hidratar desde dentro. El α -tocoferol también es útil en cosmética por extender la vida útil e inhibir la formación de nitrosaminas^[22].

A diferencia de la administración oral de vitamina E, la aplicación tópica es segura y su mayor efecto colateral es presentar ligera irritación de la piel. Sin embargo, no existen datos suficientes que apoyen que la vitamina E aplicada de forma tópica mejore las ríides, el color o la textura de la piel, aunque hay una gran cantidad de productos en el mercado dermocosmético que la contienen^[13].

Aunque la vitamina E no se encuentra de forma natural en el tomate de cáscara, se adicióno a la formulación del gel con el objetivo de aumentar las propiedades cosmecéuticas.

En el último tiempo, trabajos de investigación científica evaluando tanto las plantas como los metales incorporados en los productos cosméticos están tomando cada vez mayor fuerza. Se están empleando nuevas técnicas para dilucidar los mecanismos a través de los cuales ejercen sus propiedades terapéuticas, así como también para evaluar la inocuidad de estos preparados. Las posibilidades terapéuticas de las plantas y metales para beneficiar la piel, son inagotables y estamos en la antesala del poder curativo de éstos^[17].

2.3.4.1.2 Minerales

Los minerales son sustancias inorgánicas esenciales para el metabolismo adecuado del ser humano, los cuales son aportados en forma externa por la dieta ya que no pueden ser producidos por el organismo. Estos actúan en diversos procesos enzimáticos relacionados con la inmunidad y cicatrización de la piel, de

hecho la piel es especialmente sensible a su déficit. Analizaremos algunos de los metales que se emplean en los productos cosmecéuticos^[16].

Ciertos iones inorgánicos son cofactores imprescindibles de procesos enzimáticos, por ejemplo los iones calcio^[24].

2.3.4.1.2.1 Calcio

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo. El 99% del calcio se encuentra en huesos y dientes. El 1% restante está en la sangre y líquidos extracelulares y dentro de las células de tejidos blandos^[64]. Su principal función está relacionada con la estructura y conservación de huesos y dientes. También tiene varias acciones metabólicas:

- Actúa como estabilizador de las membranas celulares afectando de esta manera la función de transporte de las mismas.
- Es necesario para la transmisión nerviosa y la regulación del latido cardíaco.
- Es un cofactor necesario en la conversión de protrombina a trombina, que ayuda en la polimerización de fibrinógeno a fibrina^[64].

2.3.4.1.2.2 Fosforo

Aproximadamente el 80% del fósforo se encuentra como cristales de fosfato de calcio en huesos y dientes. El resto se distribuye en todas las células del cuerpo y en el líquido extracelular. Las funciones principales del fosforo son:

- Componente estructural de huesos y dientes.
- Componente de ácidos nucleicos.
- Los fosfolípidos son compuestos importantes en la estructura de la membrana celular.
- Los compuestos de fosfato ricos en energía tienen una acción central en varias reacciones^[64].

Los metales también son elementos que se conocen desde la antigüedad por sus efectos a nivel cutáneo. Han sido empleados en forma empírica desde épocas inmemoriales; actualmente se incorporan en preparados cosméticos para retardar

o atenuar el envejecimiento, reparar heridas, proteger de la radiación ultravioleta y actuar como agentes antioxidantes y antisépticos^[17].

2.3.4.1.2.3 Fierro

El Fierro es esencial en la mayoría de las especies vivientes. El hierro es vital para el metabolismo de los elementos nutritivos y el transporte del oxígeno al centro de la célula^[17].

La deficiencia del fierro ha tenido importantes implicancias en afecciones de la piel, uñas y pelo. Ha sido asociada con prurito generalizado, koiloniquia, glositis y estomatitis angular solo o como parte del Síndrome de Plummer-Vinson o con afecciones que causan mucha exfoliación como psoriasis eritrodérmica crónica^[59].

El fierro cumple un papel importante en el fotoenvejecimiento ya que cataliza la generación de las especies reactivas de oxígeno las cuales actúan como oxidantes. La radiación ultravioleta estimula la generación de estas especies. Sin embargo, el exceso de fierro en la piel es potencialmente tóxico ya que por su actividad catalítica incrementa las especies reactivas de oxígeno. Por este motivo, se están utilizando quelantes de este metal para incorporarlo a los protectores solares. Estos quelantes también se emplean para acelerar la mejoría de las equimosis y hematomas. Su aplicación tópica reduce el eritema, la hipertrofia dermoepidérmica, la formación de arrugas y la aparición de tumores^[17].

2.4 Pruebas para la evaluación de cosméticos

2.4.1 Prueba de Estabilidad Acelerada

La estabilidad es la capacidad de un producto de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Las pruebas de estabilidad acelerada son diseños de experimentos que se llevan a cabo a productos bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos o

fisicoquímicos que pudiera sufrir, el objetivo principal es contar con la evidencia documental de cambios que pudieran existir en el producto al ser sometido bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad y luz.

La finalidad es establecer el periodo de estabilidad que pudiera alcanzar la formulación en almacenamiento, permitiendo conocer el comportamiento y la vida útil con base a la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, que aunque este no es un medicamento como ya se aclaró en párrafos anteriores, se puede aplicar a cosméticos proporcionando información acerca del comportamiento de la formulación bajo las condiciones antes descritas.

2.4.2 Irritabilidad en piel

Los productos de perfumería y belleza son formulaciones que contienen sustancias químicas e ingredientes que pueden causar lesiones en ojos o en la piel, por ser éstos de uso cotidiano es importante comprobar que su contenido sea inocuo. Con objeto de determinar si un producto es irritante o sensibilizante, las primeras pruebas se efectuaron en animales, como es la denominada Prueba de Draize. Estas pruebas in vivo demostraron que habían cambios visibles cuantificables. En la actualidad, además de éstas, se realizan pruebas de parche por inducción en humanos, ambas son útiles para evaluar los daños que puedan presentar dichos productos^[44].

El objetivo de esta prueba es establecer un método conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA1-1993 y el MGA 0515 de la FEUM 10ª Edición 2011, para determinar características de irritación o sensibilización, cumpliendo con lo con el fin de que el producto desarrollado sea “no irritante” para el usuario, tratando de evitar daños a la salud que pudieran surgir al estar en contacto, aplicarse o después de usarse directamente.

2.4.3 Límites microbianos

Algunos de los aspectos que se deben cuidar con respecto a la calidad del producto, son aquellos que pueden ser ocasionados por los microorganismos, como enturbiamiento o precipitación, cambios de color, formación de alguna capa

de moho, adquirir un olor desagradable o cambio de color o formación de gas; un aspecto sanitario importante que hay que tener en cuenta es que se puede adquirir una infección al usar el producto por el contacto directo con la piel o por productos metabólicos (toxinas), manifestándose a través de la intolerancia que se puede producir en la piel.

Parte de ahí, la importancia de asegurar que el producto se encuentra libre agentes que puedan causar algún tipo de alteración sanitaria, de calidad del producto, alguna alteración química, y galénica (cambio en la consistencia, separación de fases); por tal razón, nos apegamos a la normatividad vigente, con el fin de prever la presencia de microorganismos.

Ajustando los métodos fundamentados en la Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, con el fin de conocer la calidad sanitaria y precisar mediante conteo total de hongos, levaduras, mesófilos aerobios, coliformes y patógenos, en la forma cosmética desarrollada y no estéril se establece lo siguiente: ^[48, 40].

III. JUSTIFICACIÓN

Aún cuando el desarrollo que ha venido presentando la industria cosmética” tecnificada” en los últimos años es enorme, existe una gran variedad de ingredientes activos que aún provienen de las plantas o frutos, muchas de los cuales se han utilizado por siglos y mantienen su vigencia hasta hoy. Otras se agregan a la gran lista existente de plantas medicinales y que es propia de cada área geográfica de acuerdo a la flora regional propia de cada país.

Por tal razón se desarrollo la formulación de un gel a partir de extractos del fruto de la planta *Physalis ixocarpa*, que por ser una planta que históricamente se le han atribuido propiedades benéficas y por su alto contenido en vitaminas y minerales, se pretende comprobar que posee cualidades exfoliantes y factores que pueden ayudar a mantener el cuidado de una piel saludable.

IV. HIPOTESIS

Dado que el fruto *Physalis ixocarpa Brot*, contiene sustancias astringentes, antioxidantes, re-epitelizantes y aclarantes como la vitamina C, vitamina A, tiamina, niacina, vitamina E, tiamina, carotenos y iones como calcio, fosforo y fierro principalmente entonces, tendremos un gel exfoliante humectante e hipoalérgico para piel sensible.

V. OBJETIVOS

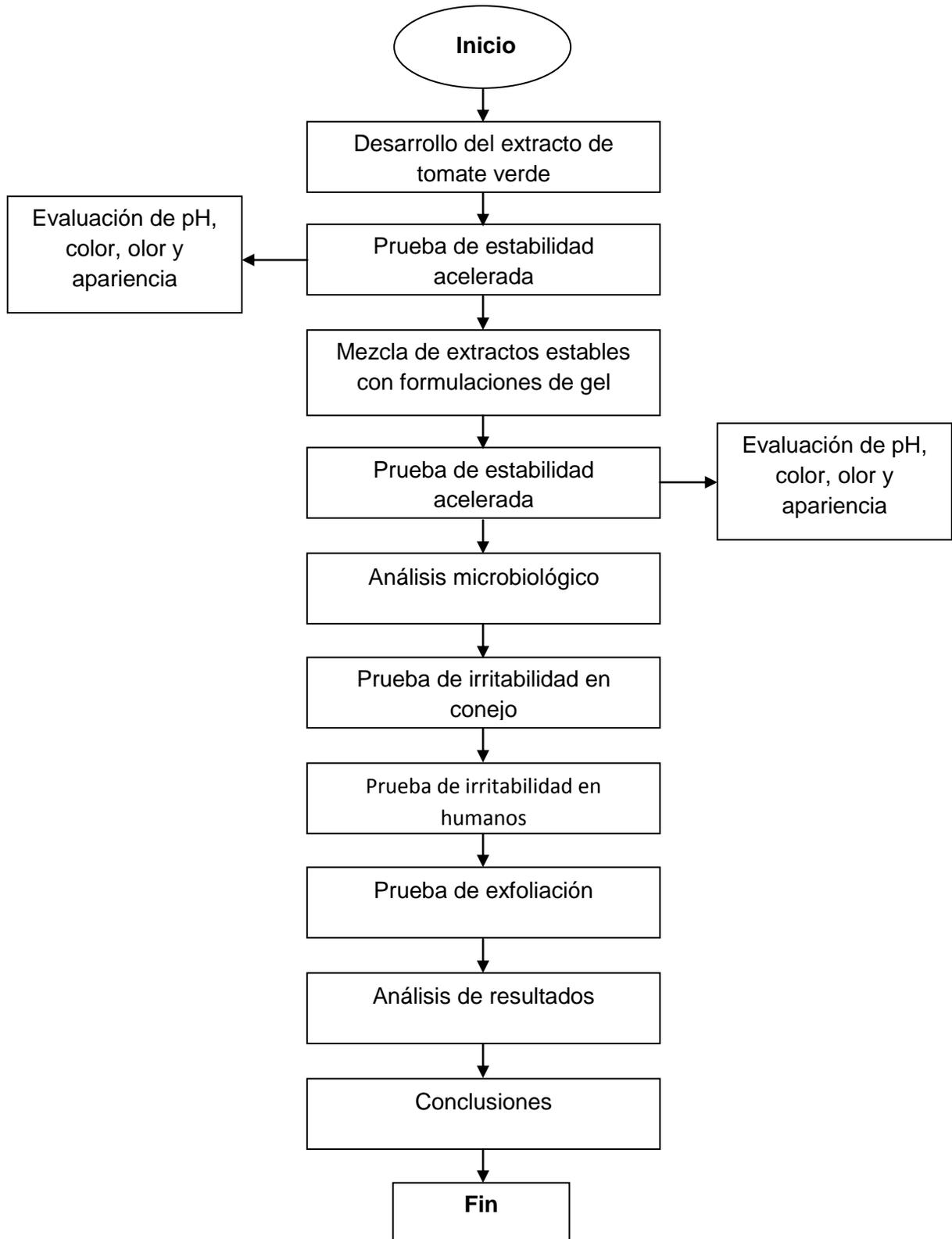
- Desarrollar un gel de *Physalis ixocarpa Brot*, que tenga propiedades exfoliantes.
- Evaluar la propiedades fisicoquímicas del gel: estabilidad acelerada, pH y organoléptica (color y olor), oclusividad.
- Evaluar que el gel desarrollado sea inocuo de acuerdo a las pruebas de irritabilidad en conejo Nueva Zelanda y humanos.
- Evaluar el efecto exfoliante del gel en humanos.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los materiales, equipos y reactivos que se usaron durante la experimentación, se encuentran en el Anexo V.

A continuación se plantea el diagrama general de trabajo desde el desarrollo del gel y las pruebas de evaluación (Figura 18).

Figura 18. Desarrollo general del gel y las pruebas de análisis.



6.1 Desarrollo de gel de tomate

Para garantizar su seguridad, los productos cosméticos que se introduzcan en el mercado deben ser elaborados conforme a buenas prácticas de fabricación^[50]. Es por eso que se tomaron las especificaciones de acuerdo a la normatividad Mexicana vigente cumpliendo con los requisitos establecidos o en estos documentos. Por tal razón se propusieron las siguientes especificaciones de calidad para el producto final (Tabla 5).

Tabla 5. Especificaciones mínimas generales para la obtención del gel a base del extracto de (*Physalis ixocarpa*).

Referencia	Especificación
Apariencia	Semisólido, viscoso, no transparente, suave al tacto, no debe dejar residuos ni sensación pegajosa u ocasionar resequedad y no tener presencia de gas.
Color	Verde característico del fruto
Olor	Acidulzón característico del fruto
pH	5 – 6
Limites microbianos	Menos de 500 UFC/g para mesofilos aerobios menos de 100 UFC/g para mohos y levaduras y ausencia total de <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Prueba de irritabilidad en piel de conejos	De no irritante a ligeramente irritante
Prueba de irritabilidad en piel de humanos	No reacción visible en la piel
Estabilidad acelerada	Conservar condiciones al inicio y al final de la prueba

6.1.1 Formulación

Se propusieron formulaciones a partir de un extracto natural del fruto de la planta de tomate verde *Physalis ixocarpa* Brot.; se experimentó con las distintas partes del fruto con el objetivo de encontrar la fórmula más estable y usarla en la preparación del gel.

Posteriormente se adicionó a las distintas formulaciones de gel y se evaluaron las condiciones de estabilidad acelerada determinando las distintas propiedades, hasta elegir la más adecuada.

6.1.2 Procedimiento de obtención del extracto

Se analizó la estabilidad de los extractos obtenidos de distintas partes del fruto de la planta *Physalis ixocarpa* y se eligieron los extractos más estables después de ser sometidos a diferentes condiciones de temperatura, humedad, solventes (agua, etanol) midiendo el pH, y verificando que no hubiera cambios de color, olor y crecimiento microbiano. En adelante nos referiremos a los distintos componentes del fruto utilizados en el procedimiento de obtención de extractos con las siguientes claves:

Cascara del fruto (epicarpio, mesocarpio y endocarpio) (f) que corresponden a la membrana externa del fruto que incluye la piel y la membrana a la que cubre, sin pulpa ni semillas (Figura 19).



Figura 19. Cascara (epicarpio, mesocarpio y endocarpio).

Semilla (s) (Figura 20), pulpa del fruto con las semillas y sin la membrana del vegetal que rodea al fruto en su parte externa.



Figura 20. Semillas y pulpa del fruto.

Fruto Completo (c) (Figura 21), será al fruto completo epicarpio mesocarpio y endocarpio, la pulpa interior y las semillas.



Figura 21. Fruto completo de *P. ixocarpa*.

Los componentes fueron macerados con agua y etanol a una concentración del 10% del extracto de acuerdo a matriz planteada en la Tabla 6, analizando todas las combinaciones posibles.

Tabla 6. Matriz de extractos en función de la fracción del fruto en relación con los solventes utilizados.

	Maceración/agua	Etanol	Cosido/agua
Fruto o Cascara	M f	E f	C f
Semilla	M s	E s	C s
Completo	M c	E c	C c

Donde M=Agua, E=Etanol, C=Cocción, f=cáscara del fruto, s= semilla, c=fruto completo.

El proceso que se siguió para la elaboración de un lote de extractos de acuerdo a la Tabla 4 fue:

Se verifico la limpieza y el orden de los materiales a utilizar, los equipos y el área de trabajo.

Se lavaron y se desinfectan los frutos, para aligerar la carga microbiana y remover componentes que pudieran estar adheridos a la superficie y que pudieran fungir como fuente de contaminación al extracto.

Únicamente para los extractos Cf, Cs y Cc se llevó a cabo el proceso de cocción; en donde se calentó agua hasta el punto de ebullición, posteriormente se sumergieron los frutos por un lapso de un minuto, después se retiraron del agua y se dejaron enfriar para seguir con el siguiente paso.

Se separaron los frutos en los distintos componentes a utilizar (pulpa con semillas y el fruto o cascara) y los que fueron usados completos para la elaboración de extractos.

Se pesaron y transportaron al contenedor de maceración (tomate completo, semillas con pulpa, fruto o cascara) por separado y se les agrego el solvente (agua o etanol) hasta obtener la concentración del extracto de tomate al 10% se maceraron por 5 minutos hasta que se obtuvo un tamaño de partícula y una consistencia homogénea.

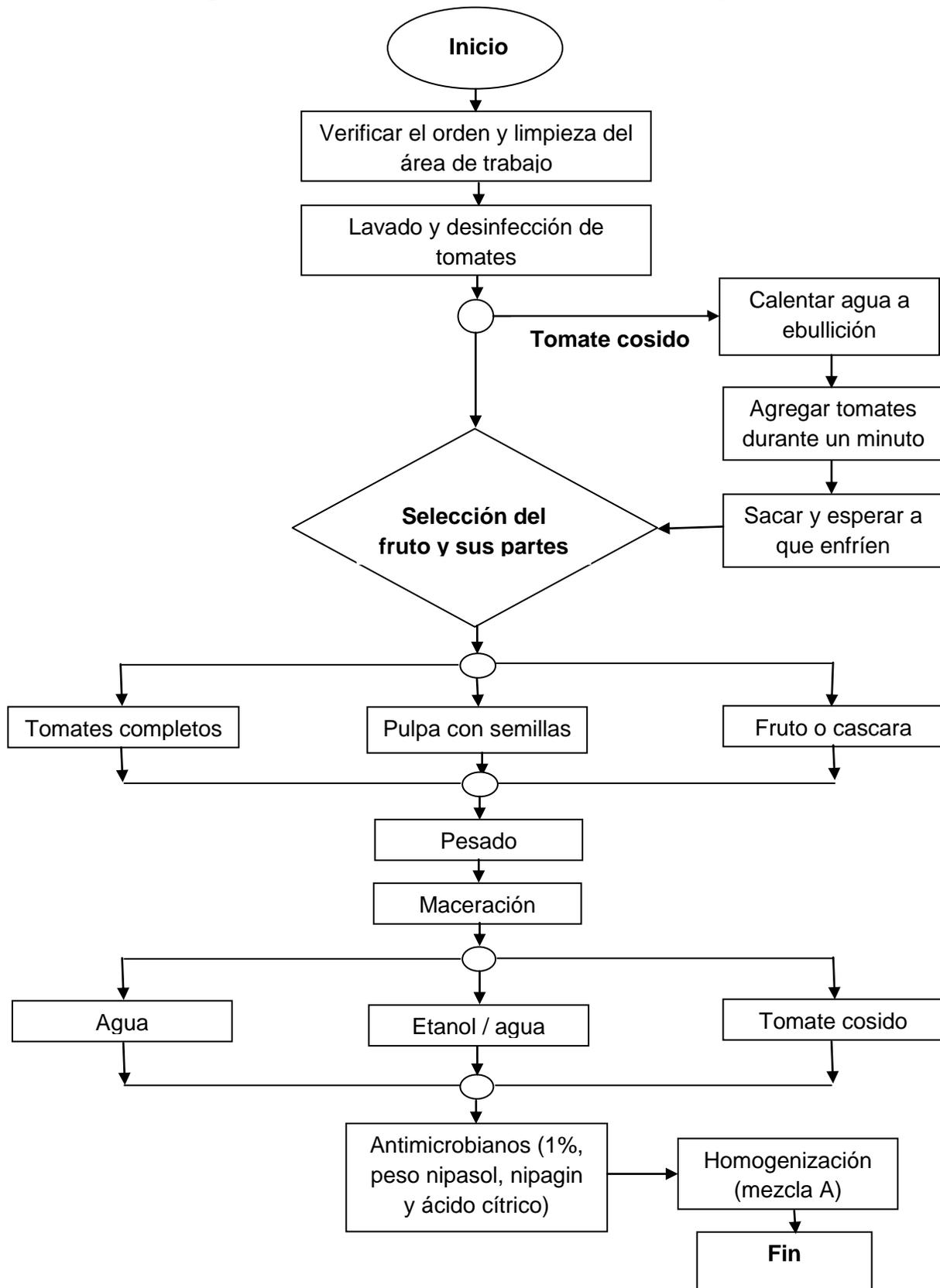
Se agregaron los conservadores previamente pesados por separado (nipasol, nipagin y ácido cítrico) en un porcentaje del 1% en relación al peso del macerado de fruto agregándolos uno por uno en el orden antes descrito.

Se agitaron durante un tiempo aproximado de dos a tres minutos hasta garantizar la homogeneidad del extracto y los conservadores. Y se transfirieron a los distintos contenedores previamente esterilizados y etiquetados para su posterior evaluación de estabilidad acelerada.

Al final se seleccionaron los extractos que cumplieron con las prueba de estabilidad acelerada.

Se trabajo para la obtención de los extractos conforme al diagrama de flujo que se presenta a continuación (Figura 22).

Figura 22. Obtención del extracto de *P. ixocarpa*.



6.1.3 Procedimiento de obtención del gel

Una vez seleccionados los extractos (Mezcla A) que cumplieron con los parámetros de compatibilidad de conservadores, y estabilidad, se procedió a realizar diferentes formulaciones de gel donde se evaluó la compatibilidad con excipientes y se realizaron las pruebas de estabilidad acelerada, donde se eligió la formulación final, la cual cumplió con los estándares de calidad preestablecidos, “apariciencia (incluyendo consistencia), color, olor, pH.

Para lo cual se desarrollaron tres diferentes formulaciones, en donde el procedimiento que se siguió para la preparación fue el siguiente.

Se verificó la limpieza y orden de los equipos, materiales y área de trabajo.

Se preparó la base del gel 24 h antes de agregar el extracto y los demás excipientes de la siguiente forma:

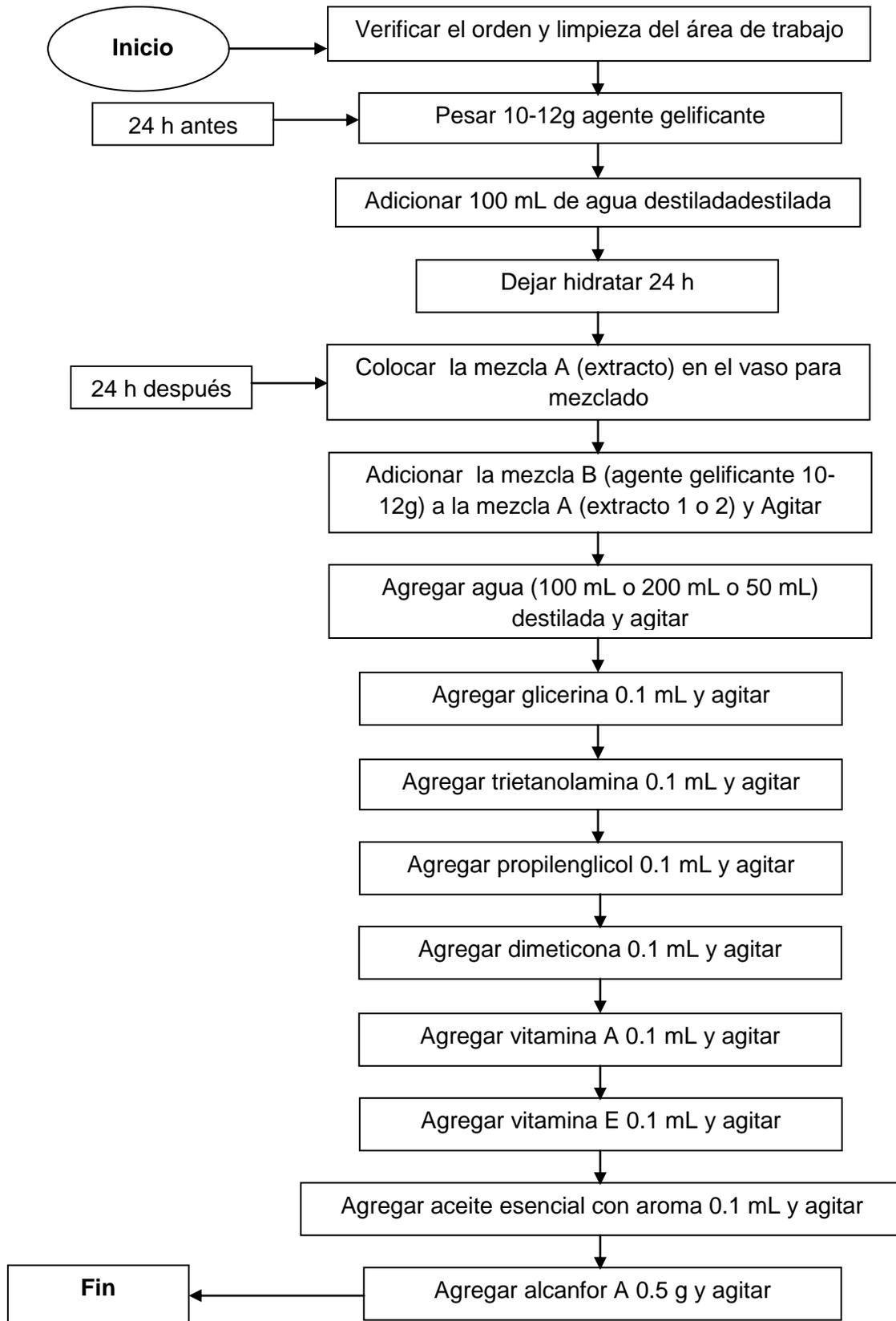
Se pesó en una balanza analítica 10 g de carbómero (Carbopol 940) para la formulación uno y 12 g para la formulación dos y tres (mezcla B), se transvasaron a un vaso de precipitados y se les agregó 100 mL de agua destilada caliente y se dejó reposar durante 24 h hasta el día siguiente para que se hidratara completamente para una mayor disolución del polímero sin presencia de grumos. Pasadas las 24 h se colocó la mezcla A (extracto y conservadores) al vaso del mezclador donde después se agregó la mezcla B (polímero previamente hidratado, se agitaron durante dos minutos y se agregaron los demás excipientes en el orden descrito en la Tabla 7, esperando un minuto entre cada uno, hasta homogenización completa.

Tabla 7. Aditivos utilizados en las formulaciones propuestas de acuerdo al orden en el cual fueron agregados.

Aditivo	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Función
1. Extracto (1 o 2) (mezcla A) (mL)	175	100	250	Fuente natural de vitaminas, minerales
a. Nipasol	1	1	1	Conservador
b. Nipagin	1	1	1	Conservador
c. Ácido cítrico	1	1	1	Antioxidante y conservador
2. Carbopol 940 (mezcla B) (g)	10	12	12	Agente gelificante
3. Agua destilada (mL)	100	200	50	Disolvente
4. Glicerina (mL)	0.1	0.1	0.1	Humectante
5. Trietanolamina (mL)	0.1	0.1	0.1	Neutralizante (base débil)
6. Propilenglicol (mL)	0.1	0.1	0.1	Humectante, codisolvente y conservador
7. Dimeticona (mL)	0.1	0.1	0.1	Humectante
8. Vitamina A (mL)	0.5	0.5	0.5	Regenerador celular y Antioxidante
9. Vitamina E (mL)	0.5	0.5	0.5	Antioxidante
10. Aceite esencial aroma a cítricos (mL)	0.1	0.1	0.1	Aromatizante
11. Alcanfor (g)	0.5	0.5	0.5	Anestésico y antimicrobiano

Al final se tomaron dos muestras de tres lotes piloto para cada una de las formulaciones de los dos extractos elegidos para la prueba de estabilidad acelerada, se siguió la metodología de la figura 23.

Figura 23. Desarrollo del gel del extracto de *P. ixocarpa*.



6.2 Control de Calidad

6.2.1 Prueba de pH

Esta prueba forma parte de una de las condiciones de calidad requeridas para la prueba de estabilidad acelerada. En esta prueba se realizaron dos determinaciones experimentales, una a los extractos con antimicrobianos del fruto *P. ixocarpa*, que se desarrollaron en diferentes condiciones y la otra a las diferentes formulaciones del gel ya con todos los excipientes, en la segunda se uso la formula más estable del extracto (dos muestras de los tres lotes piloto para cada una de las preparaciones).

Cabe mencionar que lo que se esperaba obtener como resultado de la prueba es que se mantuviera la acidez dentro del rango establecido para los extractos y para la presentación final del gel en sus diferentes formulaciones.

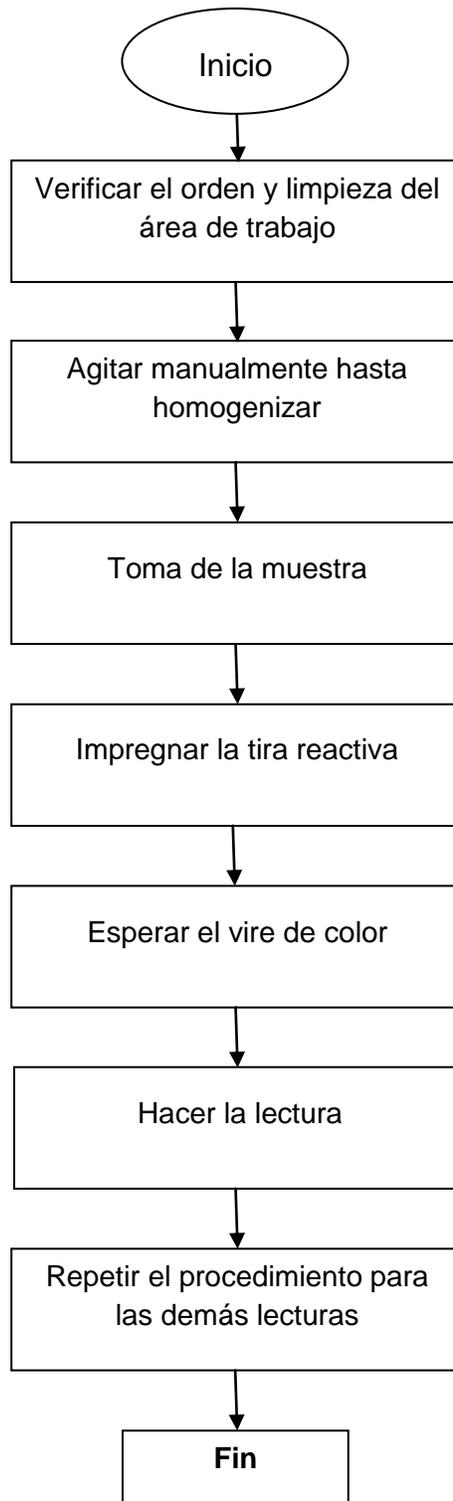
La determinación del pH se hizo de la siguiente manera.

Se verifico la limpieza y orden del área de trabajo antes de realizar las pruebas. El frasco contenedor se agito manualmente para garantizar que la muestra que se tomó fue representativa y homogénea asegurando que la acidez que se midió es la verdadera.

Ya agitado se tomó una pequeña muestra con una espátula limpia y se aplicó sobre el papel pH perfectamente hasta que se impregnara sobre el papel y esperando el vire en el color para hacer la lectura. Posteriormente, se realizó la lectura de acuerdo a la escala marcada para las tiras reactivas de pH-HYDR101069.

Se repitió el procedimiento para cada una de las muestras (extracto y gel), en las diferentes etapas del experimento (Figura 24).

Figura 24. Determinación de pH.



6.2.2 Prueba de Estabilidad Acelerada

El estudio de estabilidad desarrollado a continuación, pone a prueba la formulación con el fin de cumplir con las características de calidad siguiendo las pruebas que aplican para semisólidos, apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, pH y límite microbiano^[46], y se llevó a cabo en dos etapas; la primera consistió en evaluar las condiciones de los tres diferentes extractos de *P. ixocarpa* (previamente desarrollados como se menciona el punto 6.1.2). La metodología que se siguió para hacer el estudio de estabilidad de las formulaciones en cada etapa fue siguiendo los estatutos de la NOM-073-SSA1-2005, que se refiere al estudio de estabilidad acelerada, en el cual las muestras se almacenan durante un periodo relativamente corto de tiempo (duración mínima de tres meses); y a condiciones extremas de temperatura y humedad ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/ 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $4^{\circ}\text{C}/ 45\% \pm 5\% \text{ HR}$), la frecuencia con que se analizaron los lotes fue una vez cada semana haciendo un análisis de apariencia, color, olor y pH, al cumplir el periodo de 180 días se hizo un análisis completo de las pruebas analíticas finales completas (apariencia, color, olor, pH, viscosidad y límites microbianos).

Lo primero que se realizó fue verificar que el área de trabajo, los equipos y el material se encontraran en orden y limpios.

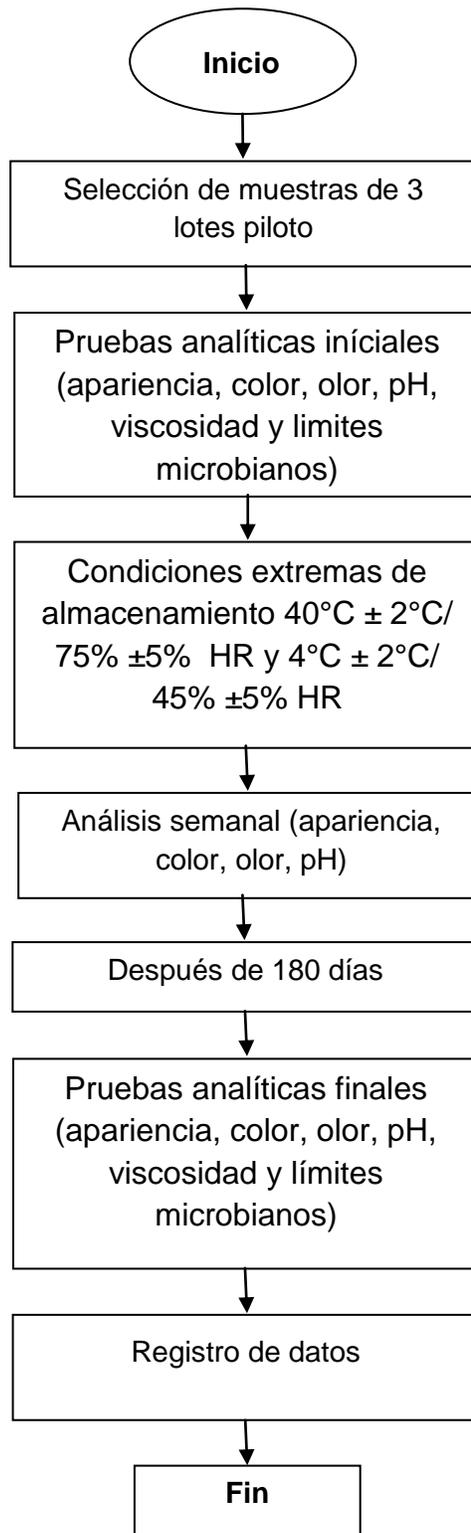
Se seleccionaron dos muestras de cada una de las formulaciones de los tres lotes piloto.

Se les realizaron las pruebas analíticas iniciales (apariencia, color, olor, pH, límites microbianos), como ya se describió con anterioridad. Posteriormente se compararon los resultados obtenidos al inicio, durante el experimento y al final.

Con respecto al envase primario se utilizó un envase de vidrio con taparrosa, ya que fue el más indicado para hacer el envasado de las muestras que se requirieron durante la prueba, facilitando en esta presentación observar la apariencia y el color.

En la figura 25 se observa la mecánica de trabajo que se siguió para el desarrollo de la prueba.

Figura 25. Prueba de estabilidad acelerada.



6.2.3 Irritabilidad en piel

6.2.3.1 Irritabilidad en piel de conejos

Los animales que se usaron para la prueba de irritación en piel, fueron tratados conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-1999, que trata acerca de las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, atendiendo los campos y disposiciones de carácter obligatorio aplicables a la investigación en campo^[45].

La prueba se realizó en seis conejos albinos adultos de 2.0 a 3.5 kg de peso, de sexo indistinto y sin lesiones o daño mecánico en la piel y libres de irritación o algún tipo de eritema.

Se verificó la limpieza y orden del área de trabajo al inicio y al terminar el desarrollo experimental durante el tiempo que duró la prueba. Los residuos generados durante las pruebas fueron separados y desechados conforme a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002^[47].

Un día previo a la experimentación se prepararon los animales, la cual consiste en rasurar el dorso de los conejos de manera que quede sin pelo desde la región escapular a lumbar a un lado y otro de la columna vertebral. Para esto se utilizó primero el peine del No. 40 y después el del No. 0. Esto se debe de hacer con mucho cuidado con el objetivo de no lesionar la piel al rasurarla.

El día posterior a rasurar los conejos, se dividió el área rasurada en seis cuadrantes utilizados para realizar las pruebas, se asignaron tres para el producto de prueba y tres a los que se les aplicó solución salina isotónica (SSI) al 0.9 % .Se aplicó en el dorso de cada animal y en cada cuadrante según la asignación 0.5 mL del producto en las áreas en contacto directo con la piel, después se cubrieron utilizando papel filtro de 2 x 2 cm y una gasa quirúrgica con un grosor de 4 a 8 monocapas pegada con tela adhesiva (Figura 26).

Los animales se colocaron en un cepo para minimizar los movimientos durante 4 horas, transcurrido el tiempo de aplicación se retiraron los parches, se eliminaron los restos de material de prueba con ayuda de una toalla húmeda y se hizo la evaluación de la prueba a 0.5, 1, 24 y 72 h.

Después de cada lectura volver a cubrir cada animal con la gasa y regresar a cada animal a su jaula.

La asignación de calificación para los resultados obtenidos de las lecturas de Eritema y Edema en piel como se deben de interpretar los resultados, se complementa conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA1-1993 y el MGA 0515 de la FEUM 10ª Edición 2011, en el (Anexo I), a fin de calcular el Índice de Irritación Primaria (IIP) y concluir la prueba.

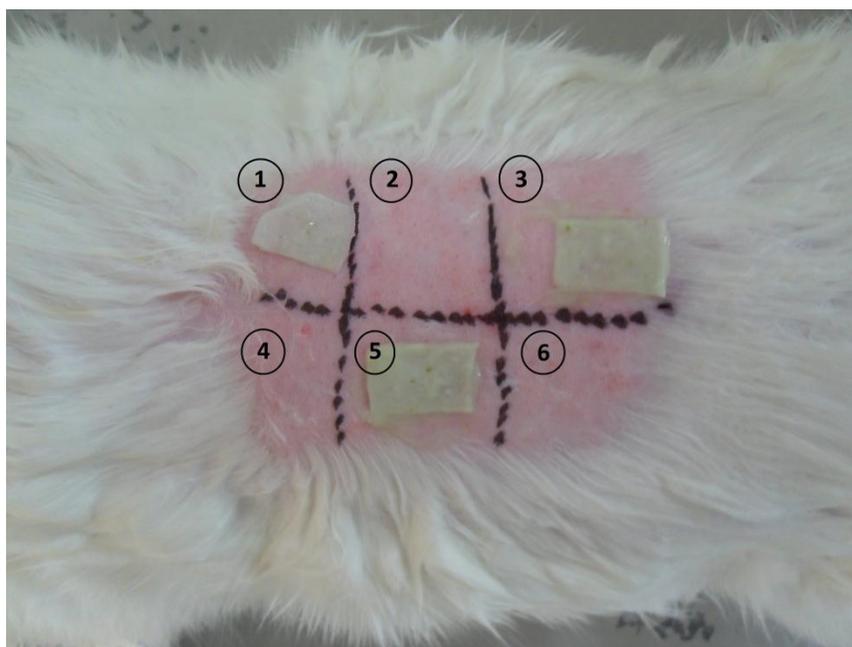
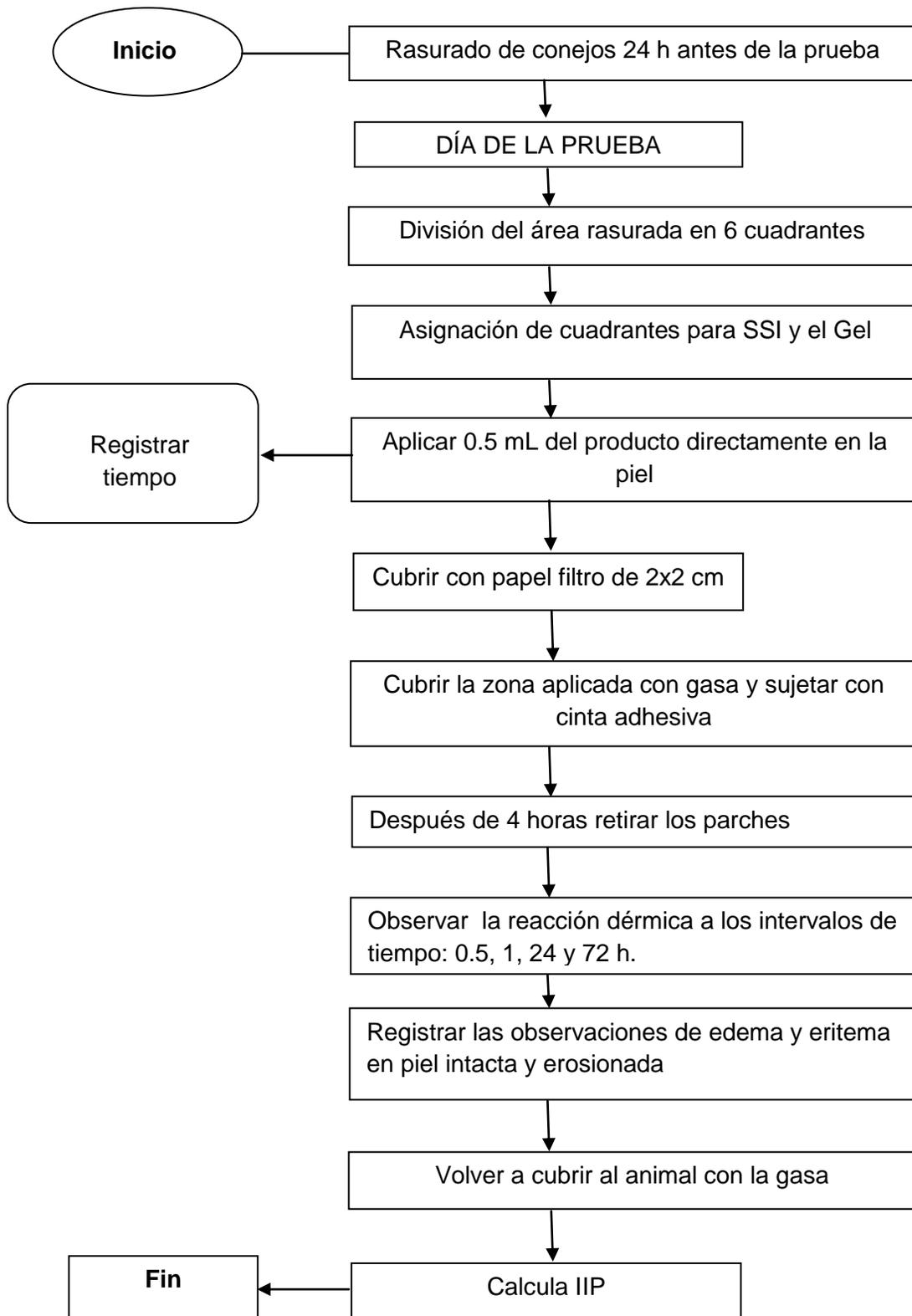


Figura 26. Aplicación del gel a la piel de conejo, (1,3,5 gel con ETOH) (2,4,6 SSI).

La metodología que se siguió se resume en la Figura 27.

Figura 27. Prueba de irritabilidad en piel.



6.2.3.2 Prueba de irritación en piel de humanos

La Prueba de irritación en piel de humanos se hizo siguiendo con estricto apego a lo estipulado en la NOM-039-SSA1-1993 siguiendo la siguiente metodología.

Para la prueba se requirió de un mínimo de 20 voluntarios, los cuales antes de comenzar su participación en el estudio, entregaron una carta donde informan por escrito su consentimiento para participar voluntariamente en la prueba (la carta se encuentra en el anexo II), a su vez se da por enterado que a cada voluntario se le proporciono la información necesaria acerca del propósito y naturaleza del estudio (cada sujeto recibió una copia del informe de consentimiento).

Cada voluntario fue seleccionado con el propósito de que cumpliera con las siguientes características a fin de poder participar en la prueba:

- Ser una persona sana
- Que hay transcurrido por lo menos un mes desde la última vez en que el voluntario haya participado en una prueba de parche.
- Tener por lo menos 18 años de edad cumplidos. No más del 20% de de los participantes podrán tener más de 65 años.

Un voluntario NO podrá participar en la prueba por alguna de las siguientes razones:

- Si ha sido sometido a algún trasplante de órgano que requiera el uso de medicamentos inmunodepresores (a excepción de trasplante de cornea).
- Si presenta psoriasis, eczema u otro tipo de erupciones en cualquier sitio de la piel, cáncer en la piel o alguna enfermedad de ésta, que pudiera interferir con las evaluaciones efectuadas o que pudiera exponer al voluntario a un riesgo inaceptable.
- Si el voluntario está tomando algún medicamento esteroide anti-inflamatorio por administración sistémica, o si está aplicando cualquier medicamento en el sitio de aplicación del parche.
- Si presenta diabetes o está tomando insulina.

- Si presenta asma severa o algún tipo de alergia respiratoria que requiere de una terapia crónica o frecuente con administración de medicamentos.
- Si se le ha practicado mastectomía bilateral o unilateral durante el último año, o extirpación de nódulos linfáticos axilares.
- Si está recibiendo tratamiento para cualquier tipo de cáncer, o si ha sido tratado contra cáncer durante los últimos seis meses.
- Si presenta alguna enfermedad de inmunodeficiencia (lupus, tiroiditis, etc.).
- Si desarrollo alergia como consecuencia de su participación en pruebas de parche previas.
- Si la persona se encuentra embarazada o en periodo de lactancia.
- Si la persona presenta antecedentes de trastornos mentales.

El producto se aplico directamente sobre la piel aproximadamente 0.5 mL, el parche empleado fue de algodón, y se aseguro que la cantidad del gel usada no escurriera ni sobrepasara el área que cubre el parche.

Se aplicaron dos parches por brazo con un espacio mínimo entre los bordes de cada parche de 2 cm.

Los parches se aplicaron en la superficie lateral del brazo o entre el codo y el hombro, con el brazo en una posición relajada al lado del cuerpo. Los lugares de aplicación de los parches se eligieron aleatoriamente y se rotaron entre los voluntarios para minimizar la variación entre los sitios.

El sitio de aplicación para cada sujeto, se anoto claramente, conservando su localización durante todo el tiempo de duro la prueba. Los sitios de aplicación se marcaron con dos puntos arriba y uno abajo con una solución al 0.5 % de violeta de genciana, de forma que su localización en el sitio de prueba fuera claramente visible para las subsecuentes evaluaciones y nuevas reaplicaciones del parche.

Los parches se aplicaron 6 veces, cada uno por 24 h y después se removieron. Los parches se aplicaron y evaluaron conforme a la (Tabla 8).

Tabla 8. Aplicación dérmica de parches.

Día	Aplicación y evaluación
1	Se aplicaron los parches y se mantuvieron en su lugar durante 24 h, cubriéndose con material adhesivo (micropore), dicho material se colocó de manera que se ejerciera igual presión sobre todo el parche.
2	Se instruyó al voluntario para que él mismo se retire el parche y elimine cualquier residuo de la sustancia de prueba utilizando una toalla o un trozo de algodón húmedo, aplique nuevamente el producto y coloque un nuevo parche.
3	El voluntario acudió al centro de prueba donde se realizó la evaluación del área expuesta, empleando una fuente luminosa artificial, de ser necesario, auxiliarse con una lente de aumento. Al terminar la evaluación se aplica el siguiente parche.
4	Se procedió como el segundo día.
5	Se procedió como el tercer día.
6	Se procedió como el segundo día.
7	Proceder como el tercer día sin aplicar nuevo parche.

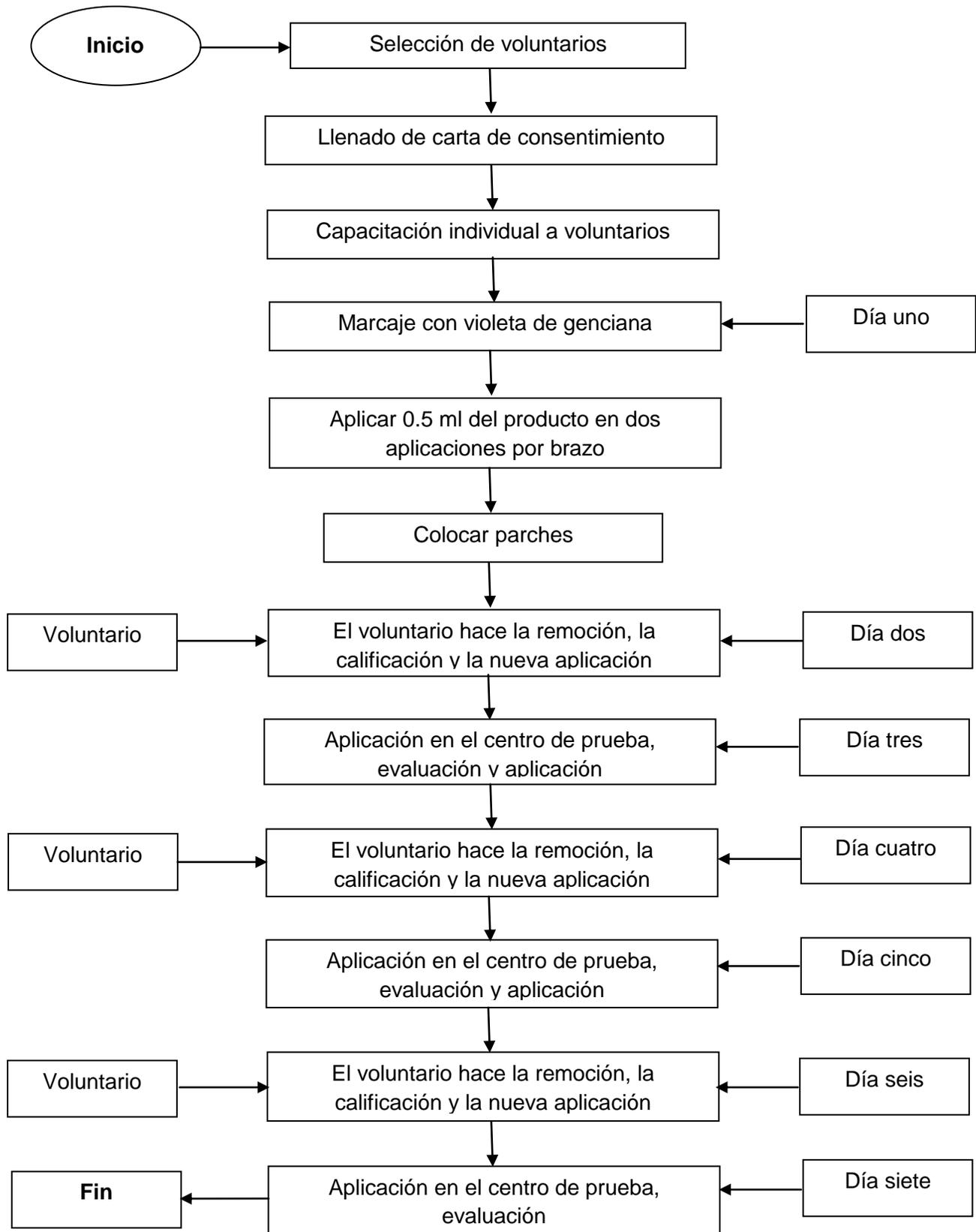
Se entregó un cuestionario al sujeto de prueba donde se le indicó que después de haber seguido las instrucciones recibidas para la remoción del parche, hiciera las anotaciones correspondientes en cuanto a la reacción dérmica que observara en su piel, en caso de que hubiera existido alguna.

Las evaluaciones se califican conforme al anexo IV, donde se le asigna el valor a la prueba y que se complementa con las indicaciones para la interpretación de resultados, conforme a lo estipulado en la NOM-039-SSA1-1993.

Los voluntarios fueron evaluados por la misma persona durante toda la prueba.

En la figura 28 se observa la metodología seguida en la prueba.

Figura 28. Prueba de sensibilidad dérmica en humanos.



6.2.4 Límites microbianos

En este apartado se describe la metodología que se siguió para la determinación del contenido microbiano en el producto cosmético terminado, con el objetivo de asegurar que se encontrara libre de contaminación microbiológica, haciéndolo así apto para el uso en humanos, cumpliendo con lo establecido con la normatividad Nacional vigente y además con las disposiciones aplicables de la Secretaría de Salud.

Se verificó la limpieza y orden de las áreas de trabajo, así como de los equipos, materias primas y materiales utilizados durante la prueba. El análisis se realizó en dos frascos, estos fueron esterilizados y etiquetados previamente a su utilización^[40].

Se tomó una muestra representativa del producto, se almacenó a temperatura ambiente para hacer las pruebas tan pronto como fue posible, esta no se incubó, congeló, ni refrigeró antes o después de hacer el análisis^[48].

En condiciones asépticas a cada frasco se le agregó 1 g de muestra del producto y se le adicionó 0.5 mL de Tween 80 estéril, con el objetivo de hacer miscible la muestra e inactivar los parabénos presentes en la formulación, de esta forma se hace posible el desarrollo de microorganismos que pudieran estar presentes en las muestras. Uno de los frascos contenía 90 mL de CLM y 90 mL de CDS el otro. Posterior a la adición respectivamente se agitaron y homogenizaron perfectamente.

Los medios de cultivo inoculados se deben de incubar a $30^{\circ}\text{C} \pm 2$ durante 7 días. La confirmación de crecimiento se leyó a los 2 y 7 días de incubación.

Si se tiene crecimiento evidente o si se duda del desarrollo microbiano, se debe hacer una resiembra en ALM y AEM, inoculando 0.5 mL de los cultivos CLM y CDS.

Petri con 18 a 20 mL de medio de cultivo, sembrándolas de la siguiente manera:

ALM para cuenta estándar total.

AEM para cuenta de hongos y levaduras.

Se espera a que se absorba el inóculo, se invirtieron las cajas y se incubaron a $30^{\circ}\text{C} \pm 2$ durante 48 horas para la cuenta estándar total (ALM); a 22°C durante 5

días para la cuenta de hongos y a 35°C por 48 horas para la cuenta de levaduras (AEM).

El reporte de resultados respectivamente con una pipeta estéril para cada uno, utilizando el método vaciado en placa. Incubar durante 4 días a 30°C ± 2.

Si no hay crecimiento reportar: menos de 10 UFC/mL o g de muestra.

Se agregó por separado 10 g de muestra dos frascos, más 5 mL de Tween 80, se pusieron en baño de agua a 45°C durante 15 minutos hasta homogenizar. Posteriormente se agregaron a 85 mL de medio CDS y CLM (Dilución 1-10). A partir de esta dilución 10⁻¹, hicieron tres diluciones seriadas a partir de la inicial hasta llegar a una dilución 10⁻⁴. Se sembró con un asa calibrada y estéril de 0.5 mL de cada dilución en cajas para la cuenta total de hongos y levaduras, se hace multiplicando el número de colonias contadas por el inverso de la dilución observada y al final se multiplica por dos.

Para reportar la cuenta total de mesofilos aerobios contar las cajas donde se encuentren de 25 a 250 UFC, el número de UFC se multiplica por el inverso la dilución observada y al final se multiplica por dos.

En caso de que los resultados sean positivos se procederá a identificar los patógenos utilizando los tubos de las diluciones 10-2 y 10-3 de CLM utilizado para la cuenta estándar total, incubándolos durante 7 días a 30°C ± 2 se tomara una azada y se sembraran en medios de cultivo diferenciales: agar centrimida, EMB, AMC, y AVJ. Los medios EMB y AMC se incuban de 33 a 37°C durante 24 horas y los medios agar centrimida y AVJ durante 48 horas. Posteriormente se harán las pruebas bioquímicas respectivas para cada género^[48].

Los límites microbiológicos para los productos de perfumería y belleza (Tabla 9), no deberán exceder los siguientes:

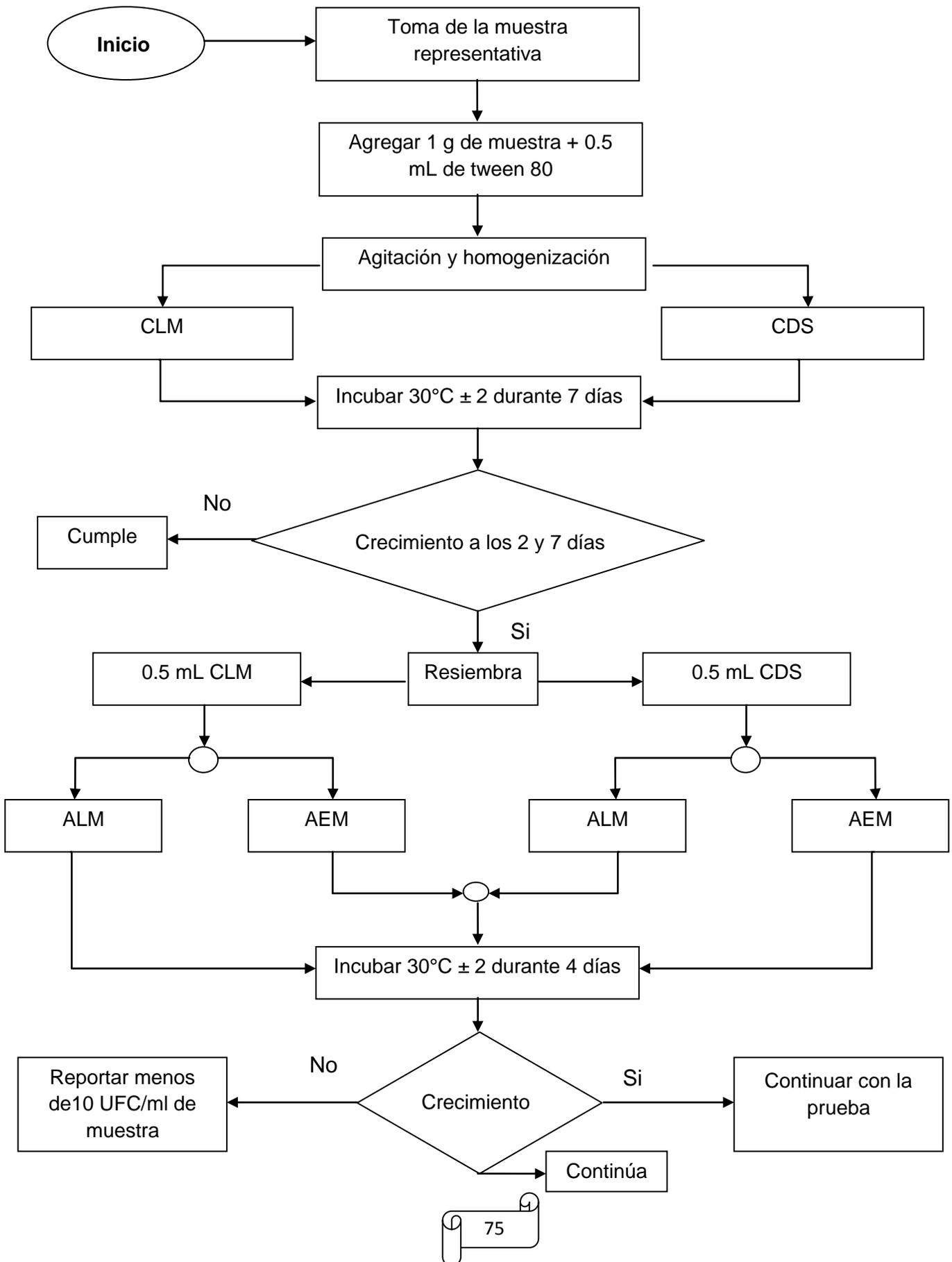
Tabla 9. Límites microbianos en productos de perfumería y belleza^[39].

Microorganismo	Límite
Microorganismos aerobios	No más de 500 UFC/g o mL en los productos para niños y para aplicación en el área de los ojos
Mohos y levaduras	No más de 100 UFC/g o mL
<i>Escherichia coli</i>	Negativa/g o mL
<i>Salmonella spp.</i>	Negativa en 25 g o mL
<i>Pseudomonas spp.</i>	Negativa/g o mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	Negativo/g o mL

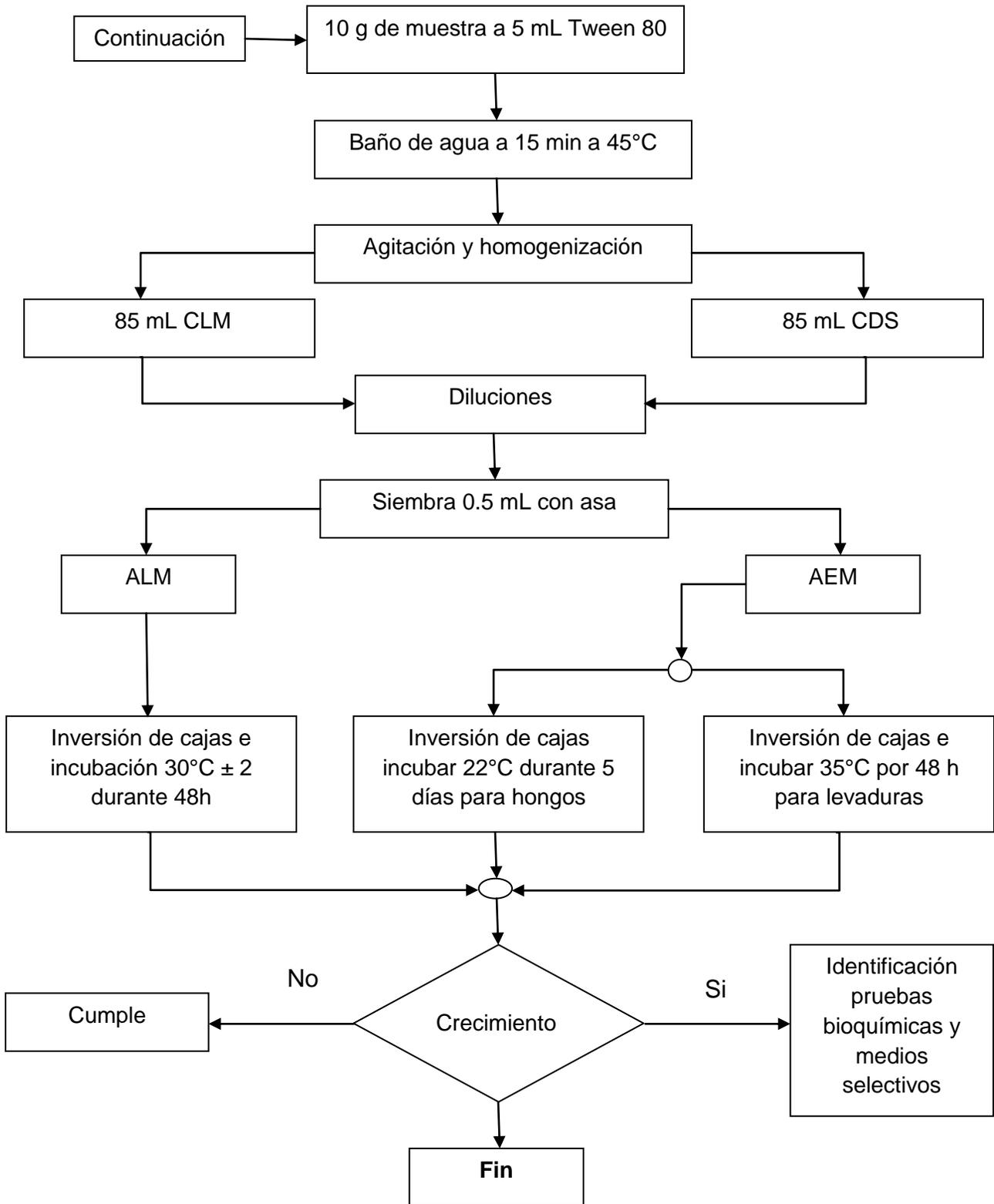
Para realizar las pruebas se utilizaron controles positivos de resiembras de: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Pseudomonas spp.* Todos los medios de cultivo así como los controles biológicos utilizados, fueron donados por el Departamento de Biología de la Facultad de Química.

La figura 29 nos muestra la mecánica para el análisis microbiano en la prueba.

Figura 29. Análisis microbiano.



Continuación (Figura 29).



6.2.5 Prueba de Exfoliación

Una vez que se eligió la formulación, se eligieron 20 voluntarios sanos que cumplieron con las características necesarias citadas en el punto (6.2.3.2 Prueba de irritabilidad en piel de humanos), se les explico el objetivo de la prueba, se les capacito para desarrollar la metodología que se llevó a cabo y se les hizo firmar la carta de consentimiento (Anexo II).

Se tomo una fotografía del área antes de aplicar el gel para estimar las condiciones al inicio y hacer la comparación de resultados al final de la prueba.

El gel se aplico en el área facial mediante un masaje en la frente, alrededor de los ojos, nariz, línea de la sonrisa y mejillas; la finalidad del producto es aplicarse en otras áreas del cuerpo que se deseen obtener el efecto exfoliador, sin embargo únicamente se aplico en rostro con fines didácticos para su evaluación de la siguiente manera (Figura 30).

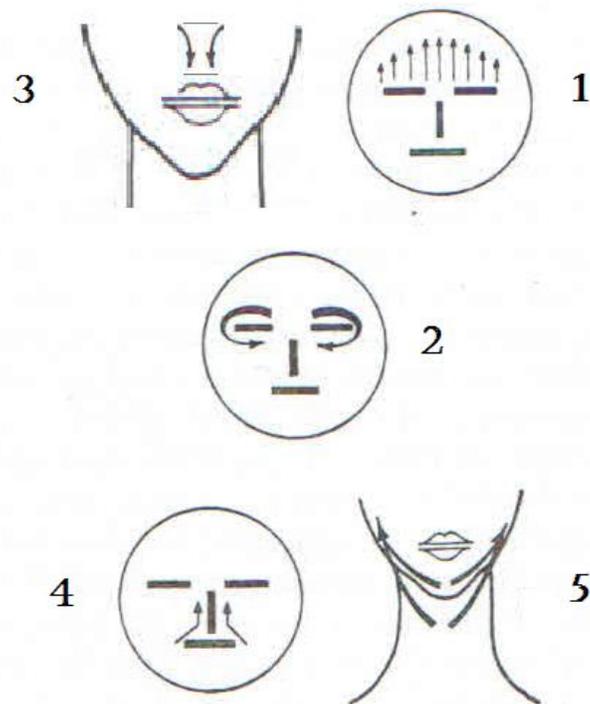


Figura 30. Masaje facial y aplicación del gel.

1. Para la frente: aplicar masajes suaves ascendentes desde las cejas hacia la línea del pelo con movimientos alternativos de las manos.
2. Para los ojos: trabajar con ambas manos simultáneamente, hacer círculos alrededor de los ojos, terminando con suavidad en el parpado inferior. Siempre se efectúa en la dirección indicada en la (Figura 30).
3. Para la nariz: usar alternativamente ambas manos aplicándolas alrededor la nariz y dar masajes firmes con movimientos descendentes.
4. Para la línea de la sonrisa: dar masaje con ambas manos con movimientos simétricos ascendentes sobre la “línea de la sonrisa” finalizando entre las comisuras de la boca y ventanas de la nariz.
5. Para las mejillas: trabajar alternativamente con ambas manos, tomando la línea de la mandíbula entre el segundo y tercer dedos, realizar movimientos ascendentes desde el punto de la barbilla hacia el musculo temporal.

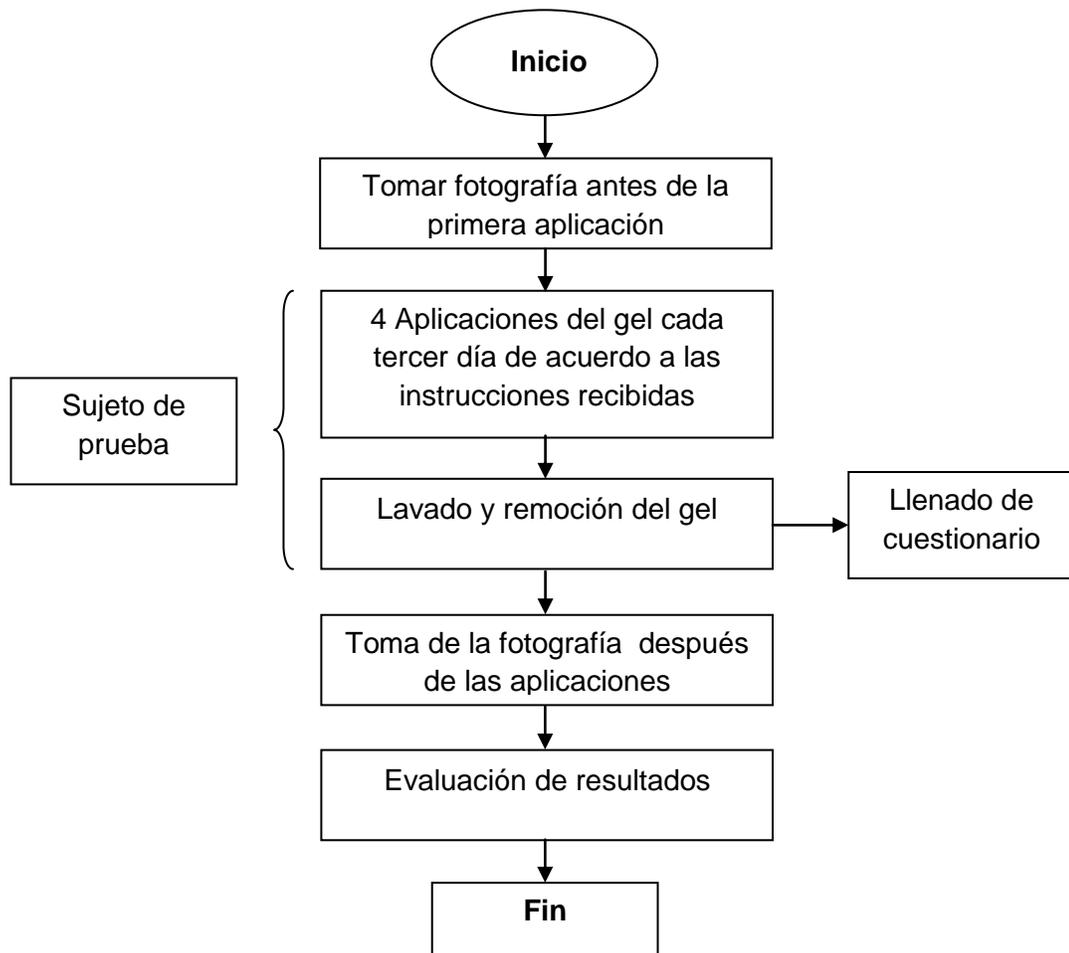
El gel se empleó por las noches cada tercer día en cuatro aplicaciones, después de cada uso se removió con agua corriente. El tiempo de aplicación recomendable es de un mínimo de 15 minutos para que dé tiempo a que se ejerza algún efecto, sin embargo si se desea puede permanecer en la piel durante toda la noche ya que en las pruebas de irritabilidad no se observo ningún efecto de irritabilidad en la piel hasta con una aplicación continua de hasta 72 horas.

Después de las aplicaciones ya removido el producto se sugirió llenar el cuestionario con los datos solicitados.

El resultado final del estudio se demostró a través de una fotografía del área a la que se le aplicó el gel bajo las mismas condiciones de luz y con la misma cámara fotográfica para hacer la comparación de los resultados obtenidos.

En la figura 31 se muestra el diagrama de flujo para la prueba de exfoliación en humanos.

Figura 31. Prueba de exfoliación.



VII RESULTADOS

7.1 Obtención del extracto.

Durante el desarrollo experimental se utilizaron frascos de vidrio transparente con taparrosaca. Con esto cumplimos con un punto de la norma donde se indica que el contenedor que se debe de seleccionar para la prueba debe de ser representativo o el mismo que se utiliza o utilizará en la presentación final del producto y en su comercialización.

La primer parte de la experimentación (mezcla A), consistió en desarrollar un extracto estable, el cual se sometió a la prueba de estabilidad acelerada antes descrita (punto 6.2.2), los parámetros que se evaluaron fueron: apariencia (incluyendo consistencia), color, olor, pH.

Los resultados obtenidos de las determinaciones de los tres lotes piloto que se sometieron a la prueba de estabilidad acelerada, con muestras por triplicado para cada lote (la mezcla A “extractos”), se reportó (Tabla 10) con el promedio de los valores obtenidos cuando aplicó (prueba de pH); en el caso de resultados descriptivos (apariencia, color y olor), (Figura 32), el resultado se consideró como inadecuado o inaceptable cuando se obtuvieron dos muestras por lote de las tres analizadas no cumplía con las especificaciones descritas a continuación, que fueron las iniciales:

pH rango aceptación: 5-6 .Condiciones iniciales pH= 5

Color: Verde característico del fruto.

Apariencia: Semisólido, no transparente, suave al tacto, no deja residuos, ni sensación pegajosa y sin gas (g).

Color: Verde, característico del fruto.

Olor: Acidulzón característico del fruto.



Figura 32. Presentación de geles terminados.

Tabla 10. Resultados obtenidos de la prueba de estabilidad de los extractos.

Clave	Maceración /agua (M)	Apariencia			Color			Olor			pH (promedio)		
		Lote			Lote			Lote			Lote		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Fruto o Cascara (f)	M f	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
Semilla (s)	M s	g ✗	g ✗	g ✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	4	4	4
Completo (c)	M c	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
	Etanol (E)												
Fruto o Cascara (f)	E f	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
Semilla (s)	E s	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	5	5	5
Completo (c)	E c	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
	Cosido /agua (C)												
Fruto o Cascara (f)	C f	g ✗	g ✗	g ✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	4	4	4
Semilla (s)	C s	g ✗	g ✗	g ✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	4	4	4
Completo (c)	C c	g ✗	g ✗	g ✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	4	4	4

Aceptable o adecuado ✓ Inaceptable o inadecuado ✗ g=presencia de gas

Los criterios de aceptación para las distintas determinaciones a los extractos se reportan a continuación (Tabla 11), al salir del rango o al ser considerado como inaceptable o inadecuado se reporto como inestable.

Tabla 11. Resultado final de la prueba de estabilidad acelerada a la mezcla A.

	Maceración /agua	Resultado	Etanol	Resultado	Cosido/agua	Resultado
Fruto o Cascara	M f	Inestable	E f	Inestable	C f	Inestable
Semilla	M s	Inestable	E s	Inestable	C s	Inestable
Completo	M c	Estable	E c	Estable	C c	Inestable

Los dos extractos estables (mezcla A) fueron seleccionados para homogeneizarse con la mezcla B (distintas formulaciones de gel).

7.2 Consecución de geles más extractos.

Después de homogenizar los dos extractos que fueron estables (Mc y Ec) con las tres distintas formulaciones (mezcla A + B), ya que ambas se prepararon por separado y al final se mezclaron, se sometieron a la prueba de estabilidad acelerada descrita en el punto (6.2.2), los resultados obtenidos (Tabla 12) se califican con el mismo criterio que el punto anterior (7.1).

Tabla 12. Resultados de prueba de estabilidad acelerada a formulaciones más extractos.

	Apariencia			Color			Olor			pH (promedio)		
	Lote			Lote			Lote			Lote		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Maceración /agua (Mc)												
Formulación 1	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
Formulación 2	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	6	6	6
Formulación 3	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	4	4	4
Etanol (Ec)												
Formulación 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5	5	5
Formulación 2	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	6	6	6
Formulación 3	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	4	4	4

Acceptable o adecuado ✓ Inacceptable o inadecuado ✗

Al final solo una formulación cumplió con todos los criterios de calidad que se preestablecieron al principio del ensayo de estabilidad acelerada, (Tabla 13).

Tabla 13. Criterio de aceptación a formulaciones desarrolladas del gel más extractos.

	Maceración /agua	Resultado	Etanol	Resultado
Formulación 1	M c	Inestable	E c	Estable
Formulación 2	M c	Inestable	E c	Inestable
Formulación 3	M c	Inestable	E c	Inestable

7.3 Límites microbianos.

Los resultados reportados (Tabla 14) del ensayo microbiológico que se hizo a la formulación del gel estable, refleja el cumplimiento con lo establecidos según la Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios, que establece los métodos y los límites para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza.

Tabla 14. Resultados de la prueba de cuantificación de microorganismos (mesófilos aerobios, coliformes y patógenos, en la forma cosmética desarrollada y no estéril).

Microorganismo	Límite	Resultado
Microorganismos aerobios	No más de 500 UFC/g o mL en los productos para niños y para aplicación en el área de los ojos	Menos de 500 UFC/g
Mohos y levaduras	No más de 100 UFC/g o mL	Menos de 100 UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	Negativa/g o mL	Negativo
<i>Salmonella spp.</i>	Negativa en 25 g o mL	Negativo
<i>Pseudomonas spp.</i>	Negativa/g o mL	Negativo
<i>Staphylococcus aureus</i>	Negativo/g o mL	Negativo

Ya concluida la prueba de límites microbianos y aprobada, el producto se considera como apto para el uso en humanos, posterior a este ensayo el gel se sometió a la evaluación de irritabilidad en piel de conejo y en humanos.

7.4 Pruebas de irritabilidad en conejo.

Los resultados de la prueba de irritabilidad en piel de conejos según la NOM-039-SSA1-1993 y con base a la FEUM 10ª edición 2011. MGA 0515. Irritabilidad en piel, se reportan en la (Tabla 15), junto con la asignación de calificación e interpretación de resultados según lo contenido en el (Anexo I).

Tabla 15. Pruebas de irritabilidad en conejo.

Prueba en conejo	Según la NOM-039-SSA1-1993												
Conejo	1				3				3				Calificación
Hora	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	
Eritema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No eritema
Edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No edema
Promedios	0				0				0				Categoría
IIP	0				0				0				No irritante
Prueba en conejo	Con base a la FEUM 10ª edición 2011. MGA 0515												
Conejo	1				2				3				Calificación
Hora	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	
Eritema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No eritema
Edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No edema
Promedios	0				0				0				Categoría
IIP	0				0				0				No irritante
Piel intacta	0				0				0				No irritante
Piel erosionada	0				0				0				No tóxico para los componentes de la piel erosionada
Reacciones mixtas	0				0				0				No irritante
Conejo	4				5				6				Calificación
Hora	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	0.5	1	24	72	
Eritema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No eritema

Continuación (Tabla 15).

Edema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No edema
Promedios	0				0				0				Categoría	
IIP	0				0				0				No irritante	
Piel intacta	0				0				0				No irritante	
Piel erosionada	0				0				0				No tóxico para los componentes de la piel erosionada	
Reacciones mixtas	0				0				0				No irritante	

7.5 Prueba de irritabilidad en humanos.

El gel se probó en 10 voluntarios sanos que cumplieron con los puntos señalados en el apartado (6.2.3.2 Prueba de irritación en piel de humanos), los resultados obtenidos de la prueba se reportan en la (Tabla 16), se hicieron las observaciones durante un periodo de siete, los días 3, 5 y 7 el voluntario acudió para hacer las observaciones pertinentes y los días 2, 4 y 6 se instruyó al voluntario para que el removiera el parche, respondiera un cuestionario (Anexo III) referente a la auto evaluación dérmica y auto aplicara el producto de nuevo.

Tabla 16. Asignación de de valor a la prueba de irritabilidad en humanos y resultado de índice de irritación promedio final.

Sujeto	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Promedio
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma								0
IIPF								0

La asignación de valores a la prueba así como el análisis de resultados, la interpretación y los criterios de aceptación, se reportan en el (Anexo IV).

7.6 Resultados prueba de exfoliación.

Se tomó una fotografía a los voluntarios (Figura 33) al inicio y al final, donde se pueden observar efectos notorios. Se reportan los efectos obtenidos al final (Tabla 17), después de cinco aplicaciones por la noche cada tercer día.



Figura 33. Efectos de la aplicación del gel sobre la piel antes y después.

En la Tabla 17, se muestran los resultados del efecto en los sujetos de prueba (n= 15 mujeres, n= 5 hombres), se observa que ninguno presento irritación y todos manifestaron sensación de frescura al momento de aplicar el gel, se observo disminución del tamaño de poro y ligero aclaramiento de la piel (disminución de manchas).

Tabla 17. Resultados de los sujetos de prueba después de la aplicación.

Sujeto de Prueba	Frescura	Irritación	Cambios visibles
1	✓	✗	✓
2	✓	✗	✓
3	✓	✗	✓
4	✓	✗	✓
5	✓	✗	✓
6	✓	✗	✓
7	✓	✗	✓
8	✓	✗	✓
9	✓	✗	✓
10	✓	✗	✓
11	✓	✗	✓
12	✓	✗	✓
13	✓	✗	✓
14	✓	✗	✓
15	✓	✗	✓
16	✓	✗	✓
17	✓	✗	✓
18	✓	✗	✓
19	✓	✗	✓
20	✓	✗	✓

Si ✓ No ✗

VIII ANALISIS DE RESULTADOS

En cuanto a los resultados obtenidos del procedimiento desarrollado referente a la obtención de extractos estables del fruto, se analizaron varios parámetros uno de ellos fue: el pH el cual se estableció un rango de 5-6, ya que este es el pH ideal para productos que pueden ser usados para el uso dérmico; además de los productos que ofrece el mercado para mantener un cutis saludable, como cremas con contenido lipídico y vitaminas, logran un balance pH 5.5, barras de jabón con pH balanceado y maquillaje, entre otros, para evitar el exceso de grasa y el envejecimiento prematuro de la piel ^[53]. El pH ideal de la piel se encuentra entre 4.8 y 6 varía dependiendo de la raza y del tipo de piel de la persona. De entrada los extractos que no cumplieron con este rango después o durante la prueba de estabilidad acelerada fueron descartados y tachados como inestables; podemos relacionar la disminución en el pH con los cambios en el olor, color y apariencia, ya que al bajar este hasta 4 (extractos Cf, Cs, Cc, Ms) estos cambiaron su olor de acidulón a agrio, la coloración de verde a amarillo verdoso y su apariencia a dejo de ser homogénea formándose dos fases siendo de estas la superior espumosa y con presencia de gas. Esto se le atribuye a que se favoreció el desarrollo de microorganismos que fermentaron el extracto y disminuyeron el pH como consecuencia de la formación de metabolitos secundarios de la descomposición. Este efecto se observo en mayor proporción en los extractos de tomate cosido (Cf, Cs, Cc), ya que posiblemente la cocción favoreció el crecimiento al cambiar las propiedades del tomate, a diferencia de los demás extractos estos se desestabilizaron a los 7 días de la prueba. En cuanto a los extractos adicionados con agua disminuyó el pH sólo en el Ms que contiene únicamente las semillas del fruto, es aquí donde se encuentran la mayoría de los nutrientes que pudieran ser necesarios para el crecimiento de los μ oos es por eso que se cree desarrollaron en este y no en el que únicamente contiene la cascara pues esta puede carecer del contenido nutricional mínimo requerido para el desarrollo de los microorganismos.

En cuanto a los extractos que contenían en su formulación etanol (Ef, Es, Ec), no hubo disminución del pH ni cambios olor, esto se pudo deber a que el alcohol como se sabe puede inhibir el desarrollo microbiano en los extractos.

Como ya mencionamos con anterioridad los cambios en el color y olor van ligados a la disminución del pH y crecimiento microbiano, ya que al desarrollar en es extracto modificaron estas características con la producción gas y descomposición del extracto, debido a la fermentación que es la descomposición de moléculas de glucosa, las cuales son ricas en energía. El proceso es anaeróbico (se produce en ausencia de O₂)^[82].

En el caso particular de extracto (Es) que contiene la semilla del fruto en etanol, hubo un cambio considerable en la coloración al tornarse este con un verde más oscuro casi acercándose a verde seco, por esta razón se considero que no cumplió con la prueba conservación de la coloración, le atribuimos este cambio a la presencia de etanol en la formulación ya que al ser este un alcohol es potencialmente un compuesto que oxidó con facilidad las vitaminas y fracciones que se encuentran en las semillas del fruto que como ya se mencionó es donde se encuentra la mayor variedad y contenido de compuestos fácilmente oxidables; es decir el cambio en la coloración podría deber a la oxidación de estos componentes. Aunque en los otros extractos con alcohol (Ef, Ec) se observo un ligero cambio en la coloración tornándose un poco más oscuro, no se considero tan grande el cambio como para calificar el resultado como inaceptable o inadecuado.

Al evaluar la apariencia se consideran muchas cosas una de estas es que el extracto permanezca homogéneo durante toda la prueba, como ya se menciono hubo formación en fases (Ms, Cf, Cs, Cc), y con formación de gas. En los casos donde no hubo disminución en el pH ni crecimiento de μ oos (microorganismos), algunos extractos no cumplieron con esta prueba (Mf, Ef), debido a que se consideraron como no aptos para el estudio pues al tratarse de la cascara su apariencia no era atractiva para su uso en el gel sumando que no se logro homogenizar el tamaño de las partículas formadas aún incrementando el tiempo en e que se disminuyo el tamaño de partícula.

Independientemente de que todos los extractos contenían antimicrobianos no se logro frenar el desarrollo al 100% en estos, se propondría proponer el incrementar la cantidad de estos en la obtención de extractos, sin en cambio no es recomendable pues el producto es de uso tópico y podría causar efectos en la piel al incrementar su porcentaje en el gel; es por esto que se eligió seguir la experimentación con los extractos nombrados como estables (Mc, Ec) que cumplieron con las cualidades preestablecidas con que debían cumplir al final de la prueba de estabilidad acelerada.

Los resultados de la prueba de estabilidad acelerada a las tres formulaciones resultado de la mezcla de (A + B) donde se varió la cantidad de los extractos elegidos (Mc, Ec), arrojaron una disminución en el pH a 4 (formulación 3 en ambos extractos), esto se pudo deber a que la cantidad del extracto agregada fue elevada y no cumplió al bajar del límite de acides establecido; consecuentemente de esta caída en el pH se desestabilizo la red polimérica del gel lo que ocasionó la perdida de la consistencia y formación de dos fases a lo que invariablemente se les califico como inestables, faltando por tal motivo a las cualidades requeridas para la aprobación de la prueba de estabilidad acelerada. Si se añade un principio activo ácido que haga bajar el pH (inferior a 6), se produce la ruptura del gel (evidente por una total caída de la viscosidad y formación de pequeños aglomerados blanquecinos de Carbopol)^[52]. El carbopol en solución acuosa tiene un pH de 2.5 a 3.5, pero la estabilidad y viscosidad del gel es máxima a pH entre 6 y 11, reduciéndose considerablemente a pH menor de 3 o mayor de 12^[54].

En cuanto a la formulación 2 aunque conservaron el pH en el límite superior (pH 6), no cumplieron con la prueba de apariencia, manteniendo una figura homogénea y la estabilidad del gel, su consistencia no era aceptable ya que esta era poco espesa no como un semisólido, sino más bien tenía una aspecto un tanto liquido debido a que la red polimérica del gel no era lo suficientemente fuerte como para alcanzar la estabilidad que le proporcionara la viscosidad requerida.

Para la evaluación de la formulación 1 con ambos extractos estos mantuvieron un pH de 5 lo que ocasionó que se mantuviera estable la red polimérica resultado de este fenómeno una apariencia aceptable con una viscosidad aceptable, suave al

tacto y sin dejar residuos de ningún tipo sin embargo en el caso del extracto (Mc) era distinguible una ligera caída en la estabilidad conforme transcurrió el tiempo, al final de la prueba de estabilidad acelerada se formó una ligera capa acuosa en la superficie del gel tal vez debida a un exceso de la cantidad de agua, sin embargo esta formulación recuperaba su cuerpo al agitarse ligeramente; es por esta razón que se eligió la formulación con el extracto (Ec) para continuar con las demás pruebas ya que este mantuvo la uniformidad y homogeneidad durante el transcurso de la prueba y al final de esta.

Aunque todas las formulaciones mantuvieron el color y olor durante la prueba se recurrió a aspectos descriptivos de estado físico y criterio de fecha con respecto a su estado, para calificarlas y elegir la más adecuada para continuar con las pruebas.

El debido a las características del polímero que se usó en la formulación, el gel se clasifica de acuerdo a sus distintas propiedades físicas como un hidrófilo debido a su afinidad con el agua, con respecto a su constitución es monofásico ya que solo constituye una sola fase, debido a su viscosidad se considera un gel semisólido, y de acuerdo a su estructura como un gel elástico.

En cuanto al análisis de los límites microbianos evaluados a la formulación elegida (Formulación 1 con el extracto "Ec"), los resultados obtenidos fueron favorables manteniéndose por debajo de los límites establecidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios, que establece los métodos y los límites para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza; esto nos permitió continuar con la siguiente evaluación en la dermis de conejos.

Los resultados de la prueba de irritabilidad en piel de conejos según la NOM-039-SSA1-1993, se calificaron como cero ya que no existió reacción cutánea alguna ni formación de eritema y edema a los tiempos evaluados (0.5, 1, 24, 72 h), el IIP calculado fue de cero, de esta forma la determinación de irritabilidad sugiere que el producto entra en la categoría de productos "No Irritantes".

Con base a la FEUM 10ª edición 2011. MGA 0515. Irritabilidad en piel, la prueba se califica basándose en el IIP cuyo resultado fue cero para: piel intacta, piel

erosionada y reacciones mixtas; la interpretación de resultados para piel intacta sugiere que el producto es “No irritante” y para piel erosionada el valor de IIP de cero nos dice que el uso sobre la piel es “No tóxico para los componentes de la piel erosionada”, con base al resultado obtenido a reacciones mixtas de IIP con un valor de cero nos dice que es “No irritante”; así basándonos en la NOM-039-SSA1-1993 y FEUM 10ª edición 2011. MGA 0515, el producto puede ser considerado como apto para ser usado para el consumo humano; por tal razón se procedió a su evaluación en piel de humanos.

Para la prueba de irritabilidad en piel de humanos se asignó el valor a la reacción cutánea evaluada en el centro de aplicación y por el paciente capacitado para dicha tarea, se promediaron las calificaciones en los diez pacientes durante los siete días, el resultado fue de cero en todas las valoraciones al no presentar reacción alguna en la piel; conforme a la NOM-039-SSA1-1993 el IIPF calculado fue de cero por tal motivo el producto se describe como “apto para el uso humano”.

Sumado a la calificación del IIPF en el cuestionario (Anexo III) se incluyeron tres preguntas con el fin de tener un control sobre posibles reacciones cutáneas secundarias debidas a la mala aplicación o el efecto de la combinación del gel con otro tipo de productos; no hubo tales efectos pues los pacientes siguieron las recomendaciones y las instrucciones recibidas para la aplicación del gel, sin embargo todos reportaron el haber sentido una sensación de frescura al momento de aplicar el producto, esto se debe al efecto del alcanfor sobre la piel.

Para la evaluación final del efecto en la piel los pacientes reportan sensación de frescura al aplicar el gel, se recomendó removerlo con agua después de aplicarlo, sin embargo después de mantenerlo en la piel hasta por un periodo mayor a 8 h no hubo efectos secundarios de reacciones de irritación ni sensación de molestia. Después de varias aplicaciones como se puede observar en la (Figura 32) hubo remoción de células muertas (exfoliación), producto de este efecto se reporta aclaración de la piel remoción de puntos negros y desaparición parcial de manchas cutáneas, sumado a este efecto se observó un efecto no esperado donde se obtuvo una disminución en el tamaño de poro, desaparición de puntos

negros y un ligero brillo en la piel resultado de la humectación parcial debida a compuestos extra adicionados para enriquecer las propiedades cosmeceúticas del gel como lo son la glicerina, el propilenglicol y la dimeticona.

Ningun voluntario utilizo algun producto cosmético sobre la piel antes de la aplicación del gel, esto con el objetivo de evitar posibles efectos de irritabilidad en combinación con el gel.

Gracias a que la planta posee gran variedad de vitaminas y minerales contenidos en el fruto de la planta *Physalis ixocarpa Brot*, se observaron resultados favorables que sustentan los objetivos propuestos y la hipótesis planteada, esto observado de la experimentación a partir de la formulación propuesta del producto final desarrollado.

Los efectos favorables observados se debieron a los ingredientes que se encuentran de manera natural en el tomate verde, la vitamina C posee efectos anti oxidantes contra los rayos UV, potenciando la formación de colágeno, ayudando de esta manera a combatir el foto envejecimiento. Los carotenos precursores de la Vitamina A, que tambien se encuentran en la vitamina C tiene propiedades antioxidantes. La vitamina A, posee la cualidad de regular la proliferación y diferenciación de células epiteliales, facilitando el procesos de absorción y promueve cambios en piel envejecida.

La vitamina E y C que se adicionaron a la formulación potencian su acción antioxidante, y ayudan a mantener la viabilidad de las células, poseen la cualidad de reducir la formación de cicatrices y tienen propiedades hidratantes, que son reforzadas en la formulacion con la adición de la dimeticona, propilenglicol y glicerina.

IX CONCLUSIONES

Se desarrollo un gel a partir del extracto vegetal del fruto completo "*Physalis ixocarpa Brot.* 10% base etanol de la planta", que cumplió con las características de calidad evaluadas propuestas de:

El producto desarrollado fue inocuo a reacciones cutáneas hasta con un tiempo constante de aplicación de 72 h en la piel en conejo Nueva Zelanda y hasta con 24 h en aplicación continua en humanos, de acuerdo a las pruebas de irritabilidad en la dermis.

El producto desarrollado posee las cualidades de exfoliación y humectación después de la aplicación continua en el cutis, ayudando a la remoción de puntos negros, aclaración de la piel y desaparición parcial de manchas cutáneas.

Adicionalmente a los objetivos planteados se observo que el gel desarrollado tiene la cualidad de disminuir el tamaño del poro cutáneo después su aplicación facial. De acuerdo a las características fisicoquímicas del gel desarrollado se clasificó como un gel hidrófilo, monofásico, semisólido y elástico.

Apéndice

Anexo I

Irritabilidad en piel en conejos.

Definiciones.

Edema, inflamación producida por acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular, debida a diversas causas.

Eritema, enrojecimiento difuso o en manchas de la piel producido por la congestión de los capilares, debido a diversas causas.

Irritación dérmica, alteración fisiológica de la piel provocada por algún agente físico, químico o biológico.

Asignación de calificación para la prueba de irritabilidad en piel (eritema y formación de edema) y (edema), para la NOM-039-SSA1-1993 y con base a la FEUM 10ª edición MGA 0515, Irritabilidad en piel.

Calificación	Reacción cutánea
	Eritema y formación de escara
0	No eritema
1	Eritema ligero (apenas perceptible)
2	Eritema (bien definido)
3	Eritema de moderado a severo
4	Eritema severo a formación ligera de escaras (heridas en profundidad)
Calificación máxima posible de eritema: 4	

Calificación	Reacción cutánea
	Formación de Edema
0	No edema
1	Edema muy ligero (apenas perceptible)
2	Edema ligero (bordes del área conspicuos por elevación definida)
3	Edema moderado (elevación máxima de 1mm, aproximadamente)
4	Edema severo (elevación mayor de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)
Calificación máxima posible de edema: 4	

Con base a la NOM-039-SSA1-1993 para el análisis de resultados se toman valores obtenidos de tres conejos al azar ya que según la norma solo se utilizó a tres animales para la prueba y se calcula el IIP de la siguiente manera:

Una vez obtenidas las lecturas de eritema y formación de escara, promediar las calificaciones obtenidas por separado (0.5, 1, 24, 72 h, después de haber removido el parche) para los tres animales (nueve calificaciones en total) y por separado promediar las calificaciones de edema de la misma manera para cada uno de los tiempos^[44].

A partir de los promedios, calcular el Índice de Irritación Primaria de la siguiente forma:

$$\text{IIP} = \text{Promedio de eritema} + \text{Promedio de edema}$$

Interpretación de resultados.

IIP	Categoría
0-1	No irritante
1.1-2	Ligeramente irritante
2.1-5	Moderadamente irritante
5.1-6	Irritante moderado a severo
6.1-8	Irritante severo

Criterio de aceptación.

1. Todos los productos de usos para bebés deberán tener in IIP no mayor a 2.
2. El producto que tenga un IIP no mayor a 5 será aceptado como un producto para uso en adultos.
3. Cuando en producto obtenga una calificación entre 5.1 y 6 deberá optar por cualquiera de las tres alternativas siguientes:
 - a) Ostentar la leyenda “Precaución, este producto es irritante”
 - b) Repetir la prueba en animales vírgenes y si se repiten los resultados de la primera deberá optarse por la alternativa anterior

Si el IIP obtenido en la segunda prueba tiene un valor aceptable conforme al criterio de aceptación el producto será considerado apto para uso humano.

4. Si el valor obtenido es mayor a 6 no serán aceptados para su uso en humanos.

Con base a la FEUM 10^a edición 2011. MGA 0515. Irritabilidad en piel, se usan los valores obtenidos de los seis conejos:

Se suman los valores de para eritema y formación de escaras a las 24 h y 72 h, (tomar cuatro valores). El total de los ocho valores se divide en cuatro para dar el valor de irritación. El valor registrado para cada lectura es el valor del promedio de los seis animales de prueba.

Interpretación de resultados		
	Valor	Interpretación
Piel intacta	0 - 0.9	No-irritante
	1 - 1.9	Ligeramente irritante. Requiere medidas de protección dura te su uso
	2 - 4	Muy irritante (evitar su uso)
Piel erosionada	0 - 0.9	No tóxico para los componentes de la piel erosionada
	1 - 1.9	Ligeramente tóxico. Requiere medidas de protección durante su uso
	2 - 4	Muy tóxico (evitar su uso)
Reacciones mixtas		
Valor	Interpretación	
0 – 0.9	0 - 0.9	No-irritante
	1 - 1.9	No irritante Para piel intacta puede ser inocuo Para piel erosionada se requieren medidas de protección durante su uso
	2 - 4	No irritante para piel intacta Evitar contacto con la piel
1 – 1.9	0 - 0.9	Puede ser inocuo para piel intacta y erosionada Se requieren medidas de protección durante su uso
	1 - 1.9	Puede ser inocuo para piel intacta. Se requieren medidas de protección durante su uso Evitar su uso sobre piel erosionada
2 - 4	2 - 4	Muy irritante para piel intacta y para piel erosionada. Evitar su uso

Anexo II

Formato (Carta de Consentimiento Informado para Participación en Protocolos de Investigación Clínica).

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
Lugar y Fecha	Bioterio de la Facultad de Química de la UNAM
Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: "Desarrollo de un gel exfoliante a partir del extracto acuoso de <i>Physalis ixocarpa Brot.</i> y su evaluación dérmica en conejo Nueva Zelanda"	
El objetivo del estudio es: Determinar si el producto a probar posee actividad exfoliante y si produce irritabilidad en la piel.	
Se me ha explicado que mi participación consiste en: Aplicar el gel en el rostro una vez cada tercer día por las noches, aplicándolo en tres ocasiones siguiendo la siguiente metodología: <ol style="list-style-type: none">1. Aplicar el gel en el rostro2. Frotar con las yemas de las manos la superficie de la piel donde se aplique el gel3. Dejar reposar durante un periodo de 5 minutos4. Retirar el producto lavando con agua abundante5. Responder el cuestionario proporcionado para cada aplicación Nota: En caso de molestias o irritación enjuagar con agua abundante.	
Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias, y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:	
El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo. Informarme de los posibles riesgos involucrados en el estudio, así como de los beneficios que recibiré y cualquier otro asunto relacionado con la investigación.	
Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio si es que en algún momento lo deseo y lo considero conveniente, sin que ello afecte la atención médica que pueda recibir en el instituto.	
El Investigador Responsable se compromete a mantener la confidencialidad de mis datos y resultados obtenidos, manteniendo oculta mi identidad en las publicaciones o presentaciones que se deriven de la participación en estudio, asegurando que todo tipo de información se maneje de forma privada y reservada exclusivamente para fines científicos y de investigación.	
También se ha comprometido a mantenerme informado y actualizado de los resultados obtenidos durante mi estancia, aunque estos puedan cambiar mi juicio sobre la permanencia	
_____ Nombre y firma	
_____ Nombre y firma del Responsable	
Números telefónicos a los que podrá comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:	
Testigos	_____

Anexo III

Cuestionario al sujeto de prueba evaluación de irritabilidad en humanos.

DATOS DEL PACIENTE		
Nombre: _____		
Fecha: _____ Hora de Aplicación _____		
PRIMERA APLICACIÓN DEL SUJETO DE PRUEBA (Segundo día)		
RESPONDE AL TERMINAR LA APLICACIÓN	SI	NO
1. Durante la aplicación ¿Experimentaste sensación de frescura?		
2. Después o durante el manejo ¿Te ocasionó alguna irritación o molestia?		
3. ¿Utilizaste otro producto cosmético antes o después de usar el gel?		
4. Asignación de valor a reacción cutánea.		

DATOS DEL PACIENTE		
Nombre: _____		
Fecha: _____ Hora de Aplicación _____		
SEGUNDA APLICACIÓN DEL SUJETO DE PRUEBA (Cuarto día)		
RESPONDE AL TERMINAR LA APLICACIÓN	SI	NO
1. Durante la aplicación ¿Experimentaste sensación de frescura?		
2. Después o durante el manejo ¿Te ocasionó alguna irritación o molestia?		
3. ¿Utilizaste otro producto cosmético antes o después de usar el gel?		
4. Asignación de valor a reacción cutánea.		

DATOS DEL PACIENTE		
Nombre: _____		
Fecha: _____ Hora de Aplicación _____		
TERCERA APLICACIÓN DEL SUJETO DE PRUEBA (Sexto día)		
RESPONDE AL TERMINAR LA APLICACIÓN	SI	NO
1. Durante la aplicación ¿Experimentaste sensación de frescura?		
2. Después o durante el manejo ¿Te ocasionó alguna irritación o molestia?		
3. ¿Utilizaste otro producto cosmético antes o después de usar el gel?		
4. Asignación de valor a reacción cutánea.		

Anexo IV

Asignación de a la evaluación del IIPF (Índice de Irritación Primaria Final).

Para asignar el valor a la prueba de irritabilidad en humanos después de aplicar el parche directamente en la piel se utiliza la siguiente tabla. Los voluntarios para el estudio debieron ser previamente entrevistados seleccionados y capacitados para las autoevaluaciones del estudio.

Valor	Descripción
0	No se presenta reacción visible en la piel.
0.5	Mayor que 0 y menor que 1.
1	Eritema ligero definido, sin erupciones ni grietas en la piel o bien ausencia de eritema con presencia de resequedad.
1.5	Mayor que 1 y menor que 2.
2	Eritema moderado puede presentarse algunas pápulas o fisuras profundas y presentarse eritema moderado o severo en las grietas.
2.5	Mayor que 2 y menor que 3.
3	Eritema severo (color rojo brillante), pueden presentarse pápulas generalizadas o eritema severo con edema ligero (bordes bien definidos y elevados).
3.5	Mayor que 3 y menor que 4.
4	Vesículas generalizadas o eritema moderado a severo o edema que se extiende más allá del área del parche.

Análisis de datos

En caso de que se obtenga una calificación de 3 o mayor, no se reaplica el parche y se supone una calificación de 3 para las evaluaciones restantes.

Cualquier sujeto de prueba que falte a una aplicación o evaluación debe ser eliminado del estudio. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera debe de ser anotado el motivo o razón y ser reportado al hacer la evaluación final.

Interpretación de resultados

Después que han completado todas las sesiones de evaluación se suman las calificaciones obtenidas por día y se dividen entre el número total de sujetos, lo que representa al promedio de calificación para este día. El promedio de estas calificaciones es el Índice de Irritación Promedio Final (IIPF).

Los productos que tengan una calificación menor o igual a 1,5 serán aceptados como productos aptos para uso humano.

Anexo V

Equipo, Material y reactivos

Equipos

- Balanza analítica Mettler Toledo 2004
- Parrilla eléctrica
- Agitador magnético
- Rasuradora de uso veterinario con peine No. 40 y No. 0
- Estufa BINDER serie KBF
- Refrigerador Mabe
- Homogenizador modelo 4125
- Incubadora serie BD

Materiales

- Matraces aforados de 10, 50 y 100 mL
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL
- Probetas de 25, 50 y 100 mL
- Tubos de ensayo de 12 x 75 mm
- Vasos de precipitados 50, 100, 150, 250, 500, 1000 mL
- Vidrios de reloj
- Mortero con pistilo
- Cajas petri de plástico
- Cronómetro
- Espátula cromo/níquel
- Propipeta
- Piceta
- Termómetro
- Gradilla
- Bisturí quirúrgico
- Jeringas 10 mL
- Cepos
- Cuchillo

- Tina de aluminio
- Gasas
- Vernier
- Tela adhesiva
- Naves de pesado
- Frascos de vidrio 20 mL
- Tiras reactivas de pH-HYDR101069
- Marcador indeleble
- Cámara fotográfica
- Lámpara de luz blanca

Reactivos

- Ácido cítrico GR
- Aceite esencial aroma a cítricos
- Agua destilada
- Agua destilada
- Alcanfor
- Carbopol 940 GR
- Dimeticona
- Etanol
- Glicerina
- Medios de cultivo (CLM, CDS, AEM, ALM, EMB, AMC, AVJ)
- Nipagin
- Nipasol
- Propilenglicol
- Trietanolamina
- Tomates verdes (*Physalis ixocarpa* Brot.)
- Violeta de genciana
- Vitamina A, E

Reactivos Biológicos

Se usaron seis conejos albinos de sexo indistinto de la cepa Nueva Zelanda de peso de 2.0 a 3.5 kg. Sin daño en la piel, ni sometidos previamente a ninguna experimentación.

Todos los animales fueron proporcionados por el Bioterio de la Facultad de Química de la UNAM. Estos se mantuvieron de acuerdo a la NOM-062-ZOO-1999. Voluntarios humanos sanos de sexo indistinto, de entre 18 y 35 años, de entre 40 y 75 kg. Con una N=20. Los voluntarios fueron sometidos a una selección para el estudio y firmaron una carta de consentimiento informado de acuerdo con lo dispuesto en la Ley general de Salud un Materia de investigación y salud para las buenas prácticas clínicas y conforme a la NOM-039-SSA1-1993.

X Referencias

- 1 Allende M. L. M. Efectos del Retinol (Vitamina A) en la activación de los linfocitos T humanos y sus implicaciones terapéuticas. Memoria para obtener el grado de Doctor. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas. Madrid, 1997. 21 pp.
- 2 Bamaca C. S. A. Enfermedades de la Piel. Estudio retrospectivo sobre Prevalencia de enfermedades de la piel en pacientes que consultaron al puesto de Salud de la Aldea de San Vicente Cabañas, Zacapa durante el año de 1992. Tesis presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Medicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en el acto de su investidura de Médico Cirujano. Junio de 1993. 8-12 pp.
- 3 Beatriz B. T. Funciones de la Vitamina C en el Metabolismo del Colágeno. Actualización. Revista Cubana Alimentación y Nutrición 2000;14(1). Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. pp.46-54.
- 4 Bonadeo I. Cosmética Ciencia y Tecnología. Editorial Ciencia 3, S.A. 2001. Traducción de Juan Vioque Lozano. pp. 1, 27-29, 76, 401-402.
- 5 Casas de la A. E., Moreno G. J.C. Retinoides. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp. 14-19.
- 6 Charlet E. Cosmética para farmacéuticos. Editorial Acribia, S.A. Zaragoza España. 1996. Traducción de de Romero M. A. J. La piel humana y su aseo. pp. 77-108.
- 7 Cortés L. A. “Evaluación de un gel de kiwi (*Actinidia deliciosa*) para determinar si tiene efecto cicatrizante en conejo (*Orytalagus cuniculus*) y cobayo (*Cavia porcellus*)”. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. México D.F. 2009. pp. 12-13.
- 8 Cuenca A. E., Riestra D. D., Pérez M. J.M., Echegaray A. A. Crecimiento y Rendimiento del Tomate de Cáscara (*Physalis ixocarpa* Brot.) Regado con Aguas Residuales y Control de la Contaminación Microbiana. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. pp 1.
- 9 Del Toro E. M. Efecto de la Carboxilasa sobre la glucemia en ratas Wistar inducidas a diabetes. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas. Universidad de Colima, Facultad de Medicina. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas Colima, Colima, Agosto 2001. pp 21.
- 10 Delgado R. L. Fraga P. A. Bécquer V. M. A. Fernández S. E. Vázquez L. A. M. Marcadores sistémicos de peroxidación lipídica en ratas Sprague Dawley

- tratadas con Lipofundin 20%. Revista– Química Viva - Número 3, año 10, – diciembre. pp 207.
- 11 Everhart E. Haynes C. Jauron R. Guía de Horticultura de Iowa State University. University Extension. El Huerto Doméstico. PM 1895(S) October 2003. pp 1.
 - 12 Fabbrocini G. Cacciapuoti S. Marasca C. Compuestos Exfoliantes. Monografías de Dermatología 2012; 25. pp 27-34.
 - 13 Gómez F. M., Garza G. J., Hernández R. M. Antioxidantes. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp 20-26.
 - 14 Gómez R. O. R. Actividad Antimicrobiana de Extractos Obtenidos de Partes Aéreas de *Physalis chenopodifolia* Contra Sepas Clínicas de *Staphylococcus*. Tesis para obtener el título de Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias. Cd. Universitaria, México, D.F. 7-9, 12-13, 47-48 pp.
 - 15 González G. E. Guerra T. A. Aplicación de los Cosmecéuticos a la Práctica Dermatológica. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp. 63-67.
 - 16 H. Remington. The Science and Practice of Pharmacy, Volumen 1. Ed 21 Médica Panamericana, 30/05/2003. pp. 867.
 - 17 Honeyman J. Zegpi E. Cosmecéuticos: Plantas Y Metales. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp. 39-49.
 - 18 Houglum K. P. Brenner D. A., Chojkier M. Ascorbic acid Stimulation of Collagen Biosynthesis independent of hydroxylation. The American Journal of Clinical Nutrition. January 7, 2013. pp.1141S – 1142S.
 - 19 Islas B. A. A. Efecto de la Fertilización y Riego con Aguas Negras en la Calidad Poscosecha de Tomate de Cáscara, (*Physalis ixocarpa Brot.*) Var. Titán. Tesis para obtener el grado Título de Ingeniero Agroindustrial. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Agropecuarias. Tulancingo de Bravo Hidalgo., Noviembre del 2006. pp 6-58.
 - 20 Jiménez Z. J. I. Análisis Genómico del Catabolismo de Compuestos Aromáticos en *Pseudomonas putida* KT2440: Caracterización Molecular de la ruta de Degradación del Ácido Nicotínico. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Investigaciones Biológicas. Madrid, 2006. pp. 40.
 - 21 Kurlandsky S. B., Duel E. A., Kang S. Voorhees J. J. Fisher G. J. Auto-

- regulation of Retinoic Acid Biosynthesis through Regulation of Retinol Esterification in Human Keratinocytes. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 271, No. 26. pp 15346.
- 22 Laurence. J. M. 1991. Hanbook of vitamin. Second Edition, Revised and Expanded. Marcel Dekker, Inc. Departament of Vitamins and Clinical Nutrition Hoffmann La Roche, Inc. Nutley, New Jersey. pp 102, 134.
 - 23 Leeson T. S. Leeson C. Paparo A. A. Atlas of histology. Traducido de la Primera Edición en Inglés 1990. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. una división de Mc Graw-Hill. Capitulo 14 Piel y Faneras. pp. 363-393.
 - 24 Munksgaard Genser F. Histologi. Titulo original en Danés. Tercera Edición 2000. Traducción de Editorial Panamericana S.A. efectuada por Dra. Karen Mikkelsen. Capitulo 17 Piel. Capitulo 1 Introducción. pp. 5, 445-455.
 - 25 Murad S. G. D., Lindberg K. A., Reynolds G., Sivarajah A., Pinnell S.R. Regulation of Collagen Synthesis by Ascorbic Acid. Communicated by James B. Wyngaarden, February 9, 1981. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 78, No. 5, pp. 2879-2882.
 - 26 Ortega O. R. Husein A. H. Péptidos, Proteínas y Factores de Crecimiento. Monografías de Dermatología 2012; 25: 50-54. pp. 50-54.
 - 27 Peña L.A. Santiaguillo F. 1999. Variedad genética de tomate de cáscara en México. Boletín técnico No. 3, Enero de 1999. Universidad Autónoma de Chilpancingo. Chilpancingo Edo. de México. pp. 16.
 - 28 Rodríguez B. A. 2010 Desarrollo de fruto y calidad de semilla de cinco variedades de *Physalis ixocarpa* Brot. en el valle del fuerte, Sinaloa. Tesis de Maestría. Postgrado en recursos genéticos y productividad producción de semillas. Colegio de Postgraduados campus Montecillo, Texcoco, Edo. De México.
 - 29 Rosety R. I. Valoración Biológica de la Respuesta Antioxidante del Ejercicio Físico en Ratas Emocionalmente Estresadas. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz. Facultad de Medicina. Departamento de Anatomía y Embriología Humana. 2009. 5pp, 21pp, 59pp.
 - 30 Ross I. Michael H. Lippincott K. G. I. Histology. A Text and Atlas, whit cell and Molecular Biology, 4th edition, 2004. Liibermed Verlag, S.A. Montevideo, Uruguay. Traducción de Editorial Médica Panamericana S.A. por Jorge Horacio Negrete. Capitulo 10 Piel y Faneras (integumento). pp. 402-413.
 - 31 Sandoval H. S. D. Cuantificación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en Néctares de Melocotón y Manzana Comercializados en Supermercados de

- la Ciudad Capital. Informe de Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica. Universidad De San Carlos Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, Mayo 2010. pp 3.
- 32 Sanz M. V., Martorell C. A. Vitamina C. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp. 35-38
- 33 Serra B. E. Efectos adversos de los cosmeceúticos. Monografías de Dermatología 2012; 25: pp. 68-62.
- 34 Taboada M.S. y Oliver G. Cultivos alternativos en México. Primera Edición. Editorial AGT Editor, S.A. México, D.F. pp.169.
- 35 Tortora G. J. Derrickso B. Principios de Anatomía y Fisiología. Onceaba Edición 2006 por Biological Sciences Textbooks, Inc. and Bryan Derrickson. Traducción y supervisión de Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V. Capitulo 5 Sistema Tegumentario. pp.147- 164.
- 36 Waldman P. M. Brown R. K. Cosmetics Science and Technology. Segunda edición Volumen 3. Editorial Board. 1974. Capitulo 36. Fisiología de la piel y sus apéndices. pp. 210-213.
- 37 Wilkinson J.B.- Moore R.J. Cosmetología de Harry. Ediciones Díaz de Santos, S.A. 1990. Traducido por Marta A Rodriguez Navarro. Capitulo 1 La Piel. pp. 3-28. Capitulo 3. Nutrición y Control Hormonal de la Piel. Capitulo 34. Humectantes. pp. 47-49, 711-713.
- 38 Zapata L. M., Gerard L. Davies C. Schvab M. C. Estudio de los Componentes Antioxidantes y Actividad Antioxidante en Tomates. Ciencias Exactas y Naturales Ingeniería y Tecnologías. Ciencia, Docencia y Tecnología N° 35, Año XVIII, noviembre de 2007. pp. 173-193.

Normatividad consultada

- 39 Apéndice del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios. Diario Oficial, Lunes 9 de agosto de 1999. Numero XX. Productos de perfumería, belleza y aseo.XX.2 Límites microbiológicos para los productos de perfumería y belleza.
- 40 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10ª Edición 2011. MGA 0381. Esterilidad. MGA 0571. Limites Microbianos. MGA 0515. Irritabilidad en piel.
- 41 La Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, “Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados.”
- 42 Ley General de Salud. Titulo Decimo Segundo “Control Sanitario de

Productos y Servicios de su Importación y Exportación”, Capítulo IX Productos cosméticos. Artículos 269 y 270.

- 43 Ministerio Sanidad y Consumo. BOE 31 octubre 1997, núm. 261. Cosméticos. Regulación de Productos cosméticos. Real Decreto 1599/1997, de 17 octubre. RCL 1997/2572. Capítulo I. Artículos 2 y 3.
- 44 Norma Oficial Mexicana Nom-039-SSA1-1993, Bienes Y Servicios. Productos De Perfumería Y Belleza. Determinación De Los Índices De Irritación Ocular, Primaria Dérmica Y Sensibilización.
- 45 Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- 46 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- 47 NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.
- 48 Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios. Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza.
- 49 PROYECTO de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados; para quedar como Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-141-SSA1/SCFI-2010, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial.
- 50 REGLAMENTO (CE) No 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea. L 342/59. 22/12/2009. Consideraciones: (9,16). Capítulo I. Ámbito de Aplicaciones y definiciones Artículo 2.
- 51 Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios. Diario Oficial, Lunes 9 de agosto de 1999. Artículo 1º, y 187.

Páginas de Internet

- 52 Estabilidad del Carbopol 940. <http://www.elsevierciencia.com/es/revista-/articulo/cuestionario-formulacion-magistral-dermatologia-dermocosmetica-hidrogeles-13015464>
- 53 EL pH de la piel. <http://m.revistafucsia.com/belleza/articulo/un-ph-balancea-do-para-piel-lujo/8019>

- 54 Elaboración de geles <http://www.farmaciaetchaberry.es/archivos/elaboracionycontroldegeldecarbopol.pdf>
- 55 Formas de la niacina. <http://es.wikipedia.org/wiki/VitaminaB3>
- 56 Geles. <http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/geles112.pdf>
- 57 Importancia Biotecnológica de los geles. <http://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/386/importancia-biotecnologica-de-los-geles>
- 58 Investiga UNAM propiedades antibacterianas del tomate. Redacción EL UNIVERSAL.com.mx. El Universal lunes 09 de Julio de 2007. disponible en <http://www.eluniversal.com.mx/articulos/41258.html>
- 59 Magil Fernando. Fierro y pelo. Artículo de Revisión. Disponible en <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol18n2/pdf/a08v18n2.pdf>
- 60 Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de Salud. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/924.html>
- 61 Mínguez Mosquera María Isabel, Pérez Gálvez Antonio Y Hornero Méndez Dámaso. Pigmentos carotenoides en frutas y vegetales; mucho más que simples “colorantes” naturales. pp. 3-7. Disponible en <http://digital.csic.es/bitstream/10261/5754/1/IGAGROCSIC4.pdf>
- 62 Procedimiento de elaboración de geles. <http://www.farmaceuticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFS/FormulacionMagistral/PN-L-PE-GELES.pdf>
- 63 http://www.espatentes.com/pdf/2079818_t3.pdf
- 64 Vitaminas. Disponible en: <http://www.nutrilearning.com.ar/docs/util/alimentos/MICRONUTRIENTES.pdf>
- 65 Geles. Wikipedia la enciclopedia libre. Gel. <http://es.wikipedia.org/wiki/Gel>
- 66 <http://harasambato.files.wordpress.com/2008/10/estructura-de-la-piel.jpg?w=761&h=425>
- 67 <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v16n1/pdf/a02.pdf>
- 68 <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/sistematogumentario.pdf>
- 69 <http://www.portalfarma.com/Profesionales/parafarmacia/dermofarmacia/formacion/Documents/LA%20PIEL%20Y%20TIPOS%20DE%20PIEL.pdf>

- 70 <http://www.lindisima.com/piel2/cosmeceuticos.htm>
- 71 <http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/20918/Marco%20Teorico.pdf>
- 72 <http://fotos.infojardin.com/upload/images/jdv1216620520b.jpg>
- 73 <http://fruteria.joanmsegura.es/23-thickbox/tomatillo-verde.jpg>
- 74 <http://www.gastronomydomine.com/uploadedimages/P1030658799028.JPG>
- 75 www.itescam.edu.mx/principal/sylabus/fpdb/recursos/r48168.DOC
- 76 <http://www.reocities.com/ResearchTriangle/Thinktank/8447/vitaminas/vitaminaC.gif>
- 77 <http://quimica.laguia2000.com/wp-content/uploads/2011/08/Carotenoide.gif>
- 78 <http://images.encydia.com/thumb/4/42/Retinolstructure.svg/360px-Retinolstructure.svg.png>
- 79 <http://www.vitaminasbasicas.com/vitaminas/hidrosolubles/vitaminab/vitaminab1/estructura2dvitaminab1.gif>
- 80 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Niacin.png/250px-Niacin.png>
- 81 <http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/cienciasquimicasyfarmaceuticas/ap-fisquim-farm14/c21.3.html>
- 82 <http://books.google.com.mx/books?id=Nxb3iETuwpIC&pg=PA137&lpg=PA137&dq=fermentacion&source=bl&ots=z82spJ41jF&sig=cr-DnkZ-cwZQqOeAj-4v8rOc3j4&hl=es&sa=X&ei=My2gUYbkK4rU9gS66oD4Bg&ved=0CC4Q6AEwATgU#v=onepage&q=fermentacion&f=false>