



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

**Obtención y evaluación de una crema a base de prebiótico con Factor de
Protección Solar 15**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciada en Farmacia

P R E S E N T A:

ANDREA GUADALUPE GODÍNEZ CASTRO

DIRECTOR DE TESIS

DR. JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR



CUERNAVACA, MORELOS

2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARÍA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 27 de Julio de 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0084/2021

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Obtención y evaluación de una crema a base de prebiótico con Factor de Protección Solar 15”** presentada por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Andrea Guadalupe Godínez Castro, (20161004566)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

Dr. Efrén Hernández Baltazar

M. en C. Silvia Marquina Bahena

Dr. Jesús Rivera Islas

Dra. Anabel Ortíz Caltempa

Dra. Adriana Valladares Méndez



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos,
México. C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha: 2021-07-27 16:03:08 | Firmante

wBcS9ZZCU84w+fespWM+FhYvr1h3XStleHf6hINT2cjW+cjNfcXMkSAdU00w/Y4dxt/eaWI2BDonyBZyzXxhTfwFUbyOg01Gm9x99CFvs1jfqTjmTZxYyQnrnSJ6Cr2QuwDVMkmbm3zIsmPezfD1F054rmcEME9/h2IZ79hbiCqF1BHT5upTYabA+7UfD2LIZ4UgB4k+nWG76k1XSQjdckwepr9gXOasJLW/qjDo3c+9qiF8D2ADhj8haUgkrtuFcHIK12EtzH64RV4jqSjFKbJg6v2OPoWIT77TAYculSA/bu1M/PmKEDjaVMp9snyRn5iN06fvw4V5c+rOarysnwA==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

zwfPRh

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/a28Pv1F8Va4silLjLaSVjgBEkxo6N1St>





Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ANABEL ORTIZ CALTEMPA | Fecha:2021-08-15 22:53:15 | Firmante

AovFq2/bKJFiggQ3lNBbX1m1RCprM0Om1EdMiXtJ9Zb4j9nkPQezCdsJm80TvYeZzedEluuQQaBobH8jgnIVQjhlKhrQD98LNgSjzhMIXVNR9zG+S+KTAqLzROsW76WvH+wmIrf78yQYIChMMMA5iInOURE8rOYTYivmJMiTPVqpd9ysxFzwrptZFazlc8FGdwyeWKA9IMvtr9JUHIjhp1tar4Mna4ZI37LUWadiSis4hUhVg9i5ymDE5vyObkBE2EA+DEHUIRLsFXVrcJpeNM/Y1wLKA2x3A0b1KksrVi+mmVbAGtXWieqJLu74dwASple18beHERuDh1+ae/JFSkA==

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2021-08-16 09:03:06 | Firmante

BvZmzWw0rjdDtUQosSURly0zw1sBbqgBQW+aMUNOIBSj5U/fMIllhsbtjLG92z4i7pQGI/xxP+6LImgr6k7bxykAR60FNcM9Ssi0TPw0+9T69jjJXGJ4jm+d1McAqp549DbEm1pv8PMsfHXJM4juJHQ+LWfMCEwN+LkUsEWAuHrxxwMOBerg26YeM68hNvZCT+Ycjm3xrzeStNVsCCreueuAjl8Vtsl5+ZN6/O1hGITmzzAUdFi+gcDCHTMMNOe9pejRF6P1t1HddG nzs4ZCaKNeNpgwqEFpYgLfZFFBMY4RSd2feBvqS708oIPbMmsrf39Kj80/b4t6ly25027XgQ==

EFREN HERNANDEZ BALTAZAR | Fecha:2021-08-16 10:18:54 | Firmante

HDik3Dg1J1FaLlKaZ16AODVrJP6Z/CNX1qUBEHXLzMJjQUD7XATjXuadWsrLJl/ja13mqtHVRFlu201l5k2NQieTGl9ct9s8/WN7MY6DkOZnNxG7mzLQOOPOT17X/HFIwslugtvfKP3jBUVYDaj53ja/LXd3g0QcmKHceHG6fLuTxFV4I87f/nMibZS4KEfAITisyVtJiAvYTVjHATHGdM4BTd836YFkl1g+tsrvT3WYYRhmdtmgz5XoekwZs0JTGLLR5xvC3cWTp+uvclQ MQyDdQQLBsd4r3Q1N6FaRjtDXdLQeUaEwGNj0HJXI5gEm05KumbROju6ZQjGMSV9g==

SILVIA MARQUINA BAHENA | Fecha:2021-08-16 12:53:02 | Firmante

eL4/clX25SngY20VE+acx3fGHgFeH+EHYzkkSx/UBsmjAPXli6zCeSg05zL7nt1kAWYd5MgXsbrTY16Hw/8hPPYEm9ssx42qedJUcU5OgKfD9JZ9a2t5cz0DbhZbZFUa62vebCi1DCuYBC+M/W2ai/+uz73I4XJ3TP07Ocj1H6dW5DnLn/XgQ4m4NtOmgahqkUHR8S6D0F6kEy13xbrdfu6FL3MkqOFb2JKj0ucOyVeqAg9QkWEq/2fn/VhZ8JYBfmbdYznlbKX3H UJbPU+CkJuUyz/NJhktxYPM9kGNsNFYEAxKaZaUosVpzM/hjftUypT5P6GVDWVps/A==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2021-08-16 18:55:46 | Firmante

hpR9D4ZUNYr5TIMJqH9d0vlvzDlW8EuGwtksppLzGCRJ2/GeMDS+AGTNeZHJnh6p0iXdz08xrBr4ej7tjklUXcxAXzjvnaowkMC+hJHaFPIP6SHY71+ICzO033HygtKonHJ1WGAbjLyMK3/bAJestAprk4O4C1/O8hrjASr6bURCVje86xv0tdGiH3BlDUQ3RX+Eb+bmiRPFPFxpUwvZuWQvVaLajXYS/7zpsHfLNsDy7xkPpUJ85A2jXOgzjomusfGK6MIA9G5lsj1 Wm7/LN6Qw+bT6jKi6IU95mGIU5UfWEqAAciB4q/HKyOYT4MpO1+X5GLRyfeEvgg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



bUiuHV

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ScRnxmpLXm021XCD2CBez73I09YAG4ua



AGRADECIMIENTOS

Gracias de corazón a mi tutor el doctor Jorge Armando Moreno Escobar, gracias por su paciencia, dedicación, motivación, consejos, orientación, ayuda y aliento que me brindó para la realización de esta tesis, gracias por brindarme su amistad la cual me permitió aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto. Ha hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio contar con su apoyo incondicional en todo momento, sin duda es un ejemplo grande a seguir.

Gracias a todos mis compañeras de especialidad de ciclo “Desarrollo y producción de medicamentos” por el apoyo, atención, cariño y amabilidad durante todo el transcurso de la tesis.

Gracias al Mtro. en Farmacia Isaac Guadarrama por las pruebas de estabilidad y a C. Valentín García por donación de materias primas por parte de la empresa Symrise®.

Gracias a los sinodales que me apoyaron y me ayudaron en la revisión de la tesis y que me retroalimentaron con sus correcciones que como tal me ayudaron a mejorar la tesis.

A la Facultad de Farmacia por brindarme las facilidades del uso de sus instalaciones y equipos, especialmente la Planta Piloto.

DEDICATORIAS

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan especial de mi formación profesional, por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorar cada día.

Dedico esta tesis a mis padres Guadalupe Castro Encarnación y Miguel Ángel Godínez Guzmán por todo el sacrificio que han hecho por mí, por todos esos momentos amargos que han pasado para que yo pudiera salir adelante en mi formación profesional, les agradezco inmensamente. Ustedes han sido guía y el camino para poder llegar a este punto de mi carrera, quienes con su ejemplo, dedicación, palabras de aliento y exigencia, nunca bajaron los brazos para que yo tampoco lo hiciera aun cuando todo se complicaba, no tengo palabras suficientes para expresar mi enorme felicidad que tengo, pero les agradezco todo el esfuerzo y sacrificio que hicieron por mí para llegar a formarme como profesional. Todo lo que tengo y he logrado es por ustedes. Los amo.

A mi hermana María Michell Godínez Castro que siempre me apoyo y motivo para concluir este proceso de formación profesional, te doy gracias por tu apoyo, comprensión y motivación. Te amo hermana.

A mis amigas de generación Yulissa, Jenifer, Mei-li, Karina, Leidy que a pesar de que cada una tomáramos diferentes caminos, pero que fue una enorme dicha tenerlas como compañeras y amigas de la facultad, así como tuvimos buenas experiencias en la carrera como malas siempre salíamos adelante, y estoy contenta de que sean mis amigas.

También a todas esas personas que se toparon en mi vida y que me hicieron de mí una mejor persona.

RESUMEN	VII
ABSTRACT	IIX
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Radiación solar	3
2.1.1 Composición de la radiación solar	3
2.1.2 Radiación Ultravioleta	4
2.1.3 Factores que inciden en la radiación ultravioleta	5
2.1.4 Índice de radiación UV	6
2.2 Piel	6
2.2.1 Fototipos de piel y respuesta a radiación ultravioleta	8
2.2.2 Microbiota de la piel	10
2.2.3 Probióticos y prebióticos en la piel	11
2.2.4 Yogurtene® Balance	12
2.2.5 Cáncer de piel	12
2.2.5.1 Cáncer de piel no melanoma	12
2.2.5.2 Carcinoma de células basales	13
2.2.5.3 Melanoma	13
2.3 Filtros solares	15
2.3.1 Filtros solares orgánicos o químicos	16
2.3.2 Filtros solares inorgánicos o físicos	16
2.3.3 Filtros solares biológicos o antioxidantes	17
2.4 Algunos filtros solares que protegen contra la radiación UVB	17
2.4.1 Ácido <i>p</i> -aminobenzoico (PABA) y derivados	18
2.4.2 Derivados del ácido salicílico	18
2.4.3 Derivados del ácido <i>p</i> -metoxicinámico	19
2.4.4 Derivados del alcanfor	19
2.4.5 Ácido sulfónico fenilbencimidazol	20
2.4.6 Octocrileno	20
2.4.7 Triazona de etilhexilo (Uvinul® T150)	20
2.5 Algunos filtros solares que protegen contra la radiación UVA	20

2.5.1 Benzofenonas.....	22
2.5.2 Ácido sulfónico de fenilbenzotriazol.....	23
2.5.3 Drometrizol trisiloxano.....	23
2.5.5 Tinosorb® S.....	23
2.6 Definición de emulsiones.....	23
2.6.1 Características de las emulsiones.....	24
2.6.2 Clasificación de las emulsiones.....	24
2.6.3 Tipos de emulsiones.....	24
2.6.4 Principales componentes de las emulsiones.....	25
2.6.5 Tipos de métodos que definen a las emulsiones.....	25
2.6.6 Estabilidad de las emulsiones.....	26
2.6.7 Ventajas y desventajas de las emulsiones.....	27
2.7 Protección solar.....	27
2.7.1 Factor de Protección Solar.....	27
2.7.2 Métodos de prueba para la determinación de la eficacia del factor de protección solar.....	29
2.7.3 Protección UVA.....	30
2.7.4 Formas Farmacéuticas Cosméticas de los Protectores Solares.....	30
2.7.5 Frecuencia de aplicación.....	32
2.8 Formulación y estabilidad de protectores solares.....	32
2.8.1 Legislación.....	33
2.8.2 Seguridad de los protectores solares.....	33
3. JUSTIFICACIÓN.....	36
4. HIPÓTESIS.....	38
5. OBJETIVO GENERAL.....	38
5.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	38
6 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	39
6.1 Materias primas utilizadas para la fabricación de la emulsión.....	39
6.2 Productos usados para la evaluación y comparación del perfil sensorial.....	39
6.3 Equipos y materiales.....	40
6.4 Preformulación.....	41
6.4.1 Estudio <i>in silico</i> a través del simulador de BASF® para alcanzar el FPS requerido.....	41
6.4.2 Selección de los filtros y excipientes para la crema fotoprotectora.....	41
6.4.3 Incorporación de los ingredientes activos.....	42

6.5 Procedimiento para la fabricación de la forma farmacéutica cosmética.	42
6.6 Evaluación de la crema fotoprotectora <i>in vitro</i>.	48
6.6.1 Evaluación de las características organolépticas de las cremas fotoprotectoras desarrollada y comercial.	48
6.6.2 Parámetros fisicoquímicos de las cremas fotoprotectoras.	48
6.6.2.1 Determinación de viscosidad.	48
6.6.2.2 Determinación de pH.	49
6.6.2.3 Determinación de la densidad relativa.	49
6.6.2.4 Estabilidad física, prueba de centrifuga.	50
6.6.2.5 Estabilidad térmica de la crema fotoprotectora.	50
6.6.2.6 Estabilidad microbiológica de la crema fotoprotectora.	50
6.6.2.7 Contenido volátil.	50
6.6.2.8 Tipo de emulsión (método de dilución de la gota).	51
6.7 Análisis sensorial.	51
6.7.1 Parámetros evaluados de las pruebas sensoriales durante la aplicación.	51
6.7.1.1 Espesor.	52
6.7.1.2 Fluidización.	52
6.7.1.3 Suavidad.	52
6.7.1.4 Sensación grasa.	52
6.7.1.5 Esparcibilidad.	53
6.7.1.6 Residuo de película.	53
6.7.1.7 Sensación suave.	53
6.7.1.8 Sensación agradable.	54
6.8 Análisis estadístico.	54
7. RESULTADOS.	55
7.1 Evaluación <i>in silico</i> de los filtros mediante el simulador de BASF®.	55
7.2 Evaluación de las características organolépticas de las cremas fotoprotectoras.	57
7.3 Evaluación de los parámetros fisicoquímicos.	57
7.3.1 Estabilidad térmica, microbiológica, contenido volátil y tipo de emulsión.	58
7.4 Evaluación del perfil sensorial.	59
7.4.1. Análisis estadístico del perfil sensorial.	61
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	62
8.1 Elección de la forma farmacéutica y componentes de la fórmula.	62
8.2 Diseño de la crema fotoprotectora.	64
8.3 Elaboración de la crema fotoprotectora.	65

8.4 Evaluación de la crema fotoprotectora.	66
8.4.1 Estudio <i>in silico</i>	66
8.4.2 Evaluación <i>in vitro</i> del FPS y del UVA.	68
8.4.3 Evaluación de las características organolépticas.....	71
8.4.4 Evaluación de las propiedades fisicoquímicas.....	72
8.4.5 Análisis sensorial.	75
9 CONCLUSIONES	78
10 PERSPECTIVAS	79
11 REFERENCIAS	80
12 ANEXOS	89

RESUMEN

La radiación solar es una fuente de energía necesaria para nuestro organismo. Aunque la exposición de forma no controlada supone un factor de riesgo para la salud y para la mayoría de los cánceres de piel. Conocer las diferentes radiaciones y el daño que pueden provocar en nuestra piel es fundamental para tener y adquirir buenos hábitos de protección solar.

Los protectores solares normalmente actúan frente a las radiaciones UVA y UVB. Son cosméticos que independiente de la forma galénica que adopten, tienen como finalidad la protección de la piel humana de los efectos nocivos del sol. Existen una amplia variedad de formas farmacéuticas tópicas tales como las cremas, ungüentos y preparaciones líquidas. La vía de administración tópica cutánea se emplea con el objetivo de conseguir efecto terapéutico a nivel local. Por consiguiente, las cremas están destinadas a ser aplicadas sobre la piel o ciertas mucosas para ejercer una acción local y penetrar los ingredientes activos que contienen. Tienen una absorción media, poca capacidad oclusiva y acción refrescante, la crema es, de todas las fórmulas semisólidas, la que contiene más cantidad de agua, generalmente contiene más de un 50%. El Yogurtene® Balance que se incorporó en la formulación es una mezcla de yogur deshidratado en aerosol e inulina, un polisacárido derivado de la fructosa obtenido del vegetal achicoria, que se ha utilizado para microbioma intestinal y es capaz de proteger y reequilibrar la microbiota de la piel. También proporciona a la piel todos los beneficios del Yogurt, al contener proteínas no hidrolizadas, lactosa, vitaminas y minerales (Zapata & Quagliarello., *et al.*, 2015).

La elaboración de una crema se propuso como vehículo de nuestra formulación y el desarrollo del producto consistió en una crema fotoprotectora Factor de Protección Solar (FPS) 15 además de la incorporación de prebiótico (Yogurtene® Balance) protegiendo la microbiota de la piel, debido a que reduce el crecimiento de bacterias patógenas a favor de microorganismos presentes de forma natural en la epidermis.

Para la evaluación de la crema fotoprotectora, se comparó con una crema fotoprotectora comercial con factor de protección solar 15. Inicialmente, se determinaron el FPS y el UVA *in silico* a través del simulador de BASF® (BASF®, 2021), además de las características organolépticas que incluyeron aspecto, color, olor y consistencia, asimismo sus propiedades fisicoquímicas como el pH, la densidad, la viscosidad, la prueba de separación a través de la centrifuga, estabilidad térmica, estabilidad microbiológica,

contenido volátil y finalmente se realizó la evaluación sensorial afectiva. El diseño de la formulación permitió establecer los porcentajes adecuados de los filtros solares y excipientes para poder obtener la mezcla y proporcionar la estabilidad de la fórmula. Los resultados obtenidos en la evaluación mediante pruebas descriptivas del producto fabricado y comercial mostraron diferencias en las variables que se estudiaron para la estructuración del gráfico radial o polígono irregular. La crema fotoprotectora demostró tener el factor de protección solar establecido (FPS 15), además, la incorporación del prebiótico a la fórmula podría mejorar la hidratación de la piel según reportes previos.

ABSTRACT

Solar radiation is a necessary energy source for our body. Although uncontrolled exposure is a risk factor for health and for most skin cancers. Knowing the different radiations and the damage they can cause on our skin is fundamental to have and acquire good sun protection habits.

Sunscreen normally act against UVA and UVB radiation. They are cosmetics that, regardless of the galenic form they take, are intended to protect the human skin from the harmful effects of the sun. There is a wide variety of topical pharmaceutical forms such as creams, ointments and liquid preparations. The route of topical administration is used with the aim of achieving therapeutic effect at the local level. Therefore, creams are intended to be applied on the skin or certain mucous membranes to exert a local action and penetrate the active ingredients they contain. They have a medium absorption, low occlusive capacity and refreshing action, the cream is, of all the semi-solid formulas, the one that contains the largest amount of water, usually contains more than 50%. The Yogurtene® Balance that was incorporated in the formulation is a mixture of dehydrated yogurt aerosol and inulin, a polysaccharide derived from fructose obtained from the vegetable chicory, which has been used for intestinal microbiome and is able to protect and rebalance the microflora of the skin. It also provides the skin with all the benefits of yogurt, containing non-hydrolyzed proteins, lactose, vitamins and minerals (Zapata & Quagliarello., *et al.*, 2015).

The development of a cream was proposed as a vehicle of our formulation and the development of the product consisted of a photoprotective cream Sun protection factor (SPF) 15 in addition to the incorporation of prebiotic (Yogurtene® Balance) protecting the microbiota of the skin, because it reduces the growth of pathogenic bacteria in favor of microorganisms naturally present in the epidermis.

For the evaluation of the photoprotective cream, it was compared with a commercial photoprotective cream with Sun Protection Factor 15. Initially, SPF and UVA in silico were determined through the BASF® simulator, in addition to the organoleptic characteristics that included appearance, color, smell and consistency, as well as their physico-chemical properties such as pH, density, viscosity, the separation test through the centrifuge and finally the sensory affective evaluation was performed. The design of the formulation allowed to establish the appropriate percentages of the solar filters and excipients to obtain the mixture and provide the stability of the formula. The results obtained in the evaluation

by descriptive tests of the manufactured and commercial products showed differences in the variables that were studied for the structure of the radial graph or irregular polygon. The photoprotective cream proved to have the established sun protection factor (SPF 15), in addition, the incorporation of the prebiotic formula allowed to improve the hydration of the skin, benefit for a healthy skin.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Fototipos de piel y su reacción a la exposición solar (Melo A., 2011).

Tabla 2. Clasificación de los filtros solares y sustancias más empleadas (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Tabla 3. Ejemplos de filtros solares contra la radiación UVB.

Tabla 4. Ejemplos de filtros solares contra la radiación UVA.

Tabla 5. Categorías de clasificación de fotoprotectores recomendados por la Comisión Europea (Padera F., 2011)

Tabla 6. Fórmula para la fabricación de la crema fotoprotectora.

Tabla 7. Número de agujas y velocidades de rotación usada para determinar la viscosidad de las cremas fotoprotectoras fabricada y comercial.

Tabla 8. Combinaciones de filtros solares seleccionados del simulador BASF® con FPS 15.

Tabla 9. Características organolépticas de las cremas fotoprotectoras.

Tabla 10. Parámetros fisicoquímicos obtenidos de las cremas fotoprotectoras desarrollada y comercial.

Tabla 11. Estabilidad térmica, estabilidad microbiológica, contenido volátil y tipo de emulsión de la fórmula fotoprotectora desarrollada.

Tabla 12. Promedios y \pm DE (n= 10) de las cremas fabricada y comercial a partir de los valores del perfil sensorial.

Tabla 13. Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora fabricada.

Tabla 14. Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora comercial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución del espectro de la radiación solar sobre la atmósfera y a nivel del mar (Martínez M., 2016).

Figura 2. Componentes de la luz solar que inciden en la Tierra (Padera F, 2011).

Figura 3. Categoría de exposición e intervalo de valores para el IUV (Fuente: Organización Mundial de la Salud. Índice UV solar mundial: Guía práctica, 2003.)

Figura 4. Esquema de todas las capas de la piel (Winslow T., 2008).

Figura 5. Señales de riesgo de cáncer de piel tipo melanoma.

Figura 6. Representación de un sistema de emulsión (Calvo B., 2015).

Figura 7. Métodos de identificación de las emulsiones (Faustino A., 2009).

Figura 8. Elaboración de la forma farmacéutica de la crema fotoprotectora.

Figura 9. Escala lineal con anclaje verbal.

Figura 10. Simulador BASF® que muestra la combinación específica de los filtros solares empleados en la emulsión.

Figura 11. Gráfico radial o de polígono irregular del perfil sensorial de las cremas fotoprotectoras testadas. Los resultados se muestrean como la media de diez mediciones.

Figura 12. Gráfica del análisis sensorial de las dos cremas evaluadas comparando cada parámetro ($\text{media} \pm \text{DE}$).

LISTA DE ABREVIATURAS

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
®	Marca registrada
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BCC	Carcinoma basocelular
COLIPA	Asociación Europea de Cosméticos, Productos de tocador y Perfumería (por sus siglas en inglés)
Cp	Centipoise
DME	Dosis media de eritema
DOF	Diario Oficial de la Federación
EU	Unión Europea
FDA	Administración de Alimentos Y Medicamentos
FPS	Factor de Protección Solar
INCA	Instituto Nacional de Cancerología de Brasil
INCAN	Instituto Nacional de Cancerología de México
IR	Rayos infrarrojos
ISO	Organización Internacional de Normalización
IUV	Índice de radiación UV
MP	Materia prima
nm	Nanómetro
NMSC	Cáncer de piel no melanoma
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	Productos que no necesitan de receta médica

O/W	Emulsión de aceite en agua (por sus siglas en inglés)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés)
SSC	Carcinoma de células escamosas
PABA	Ácido paraaminobenzoico (por sus siglas en inglés)
PCD	Dermatitis de contacto por proteínas (por sus siglas en inglés)
PPD	Método de oscurecimiento persistente del pigmento
TiO ₂	Óxido de titanio
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV	Ultravioleta
UVA	Radiación Ultravioleta A
UVB	Radiación Ultravioleta B
UVC	Radiación Ultravioleta C
UAEM	Universidad Autónoma del Estado de Morelos
W/O	Emulsión de agua en aceite
ZnO	Óxido de zinc

1. INTRODUCCIÓN.

La radiación ultravioleta (UV) es radiación electromagnética con longitudes de onda comprendidas entre 100 y 400 nm. En cantidades pequeñas, las radiaciones ultravioleta son beneficiosas para la salud y desempeñan una función esencial en la producción de vitamina D. Sin embargo, la exposición excesiva a ellas se relaciona con diferentes tipos de cáncer cutáneo, quemaduras de sol, envejecimiento acelerado de la piel, cataratas y otras enfermedades oculares. También se ha comprobado que estas radiaciones aminoran la eficacia del sistema inmunitario (OMS, 2018).

Uno de los principales problemas que afectan a la piel humana es la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) que causan daños por fotoenvejecimiento y cáncer de piel. Con el fin de proporcionar medidas preventivas contra tales incidentes, existe una mayor demanda de fotoprotectores solares. Los agentes de protección solar han demostrado efecto beneficioso en la piel, reduciendo la exposición a los rayos UV y sus síntomas asociados. Aunque se ha reconocido que varios componentes tienen actividad de protección solar, su seguridad y eficacia siguen siendo motivo de preocupación. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) y las Directrices Europeas (EU) han hecho obligatorio el factor protección solar (FPS) y otros índices similares en las etiquetas de dichas fórmulas para orientar a los consumidores sobre una mejor selección. Los diversos rangos de radiaciones y tipos de piel influyen en el mecanismo de fotorreacción y la posterior elección de la formulación. Además de los agentes existentes, algunos nuevos agentes y tecnologías de protección solar están disponibles para proporcionar una mejor protección a las poblaciones humanas (Swathi P., *et al.*, 2018).

El aumento en la incidencia de cáncer de piel de tipo melanoma representa un problema médico significativo en todo el mundo. En México ocurren alrededor de mil casos anuales de cáncer de piel y por tratarse del órgano más grande de nuestro organismo, la piel es susceptible de padecer enfermedades ocasionadas por la radiación solar (Secretaría de Salud, 2015).

La importancia de la exposición a los rayos UV como factor de riesgo está relacionada con su papel comprobado en el desarrollo del cáncer de piel, así como con su posible control mediante medidas preventivas. Aunque existe controversia sobre el uso de

fotoprotectores solares para la protección, siguen siendo una parte importante del concepto general de protección UV. Se ha demostrado en ensayos clínicos que el uso rutinario de protectores solares reduce el desarrollo de la queratosis actínica y el carcinoma de células escamosas (Swathi P., *et al.*, 2018).

2. ANTECEDENTES.

2.1 Radiación solar.

La radiación solar es el conjunto de radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol. La energía del sol llega a la tierra en forma de radiación solar con una longitud de onda entre 300 y 2.500 nm (Figura 1, Twidell y Weir, 2006). La región visible se encuentra entre 400 y 700 nm, lo que representa aproximadamente 50% de la radiación.

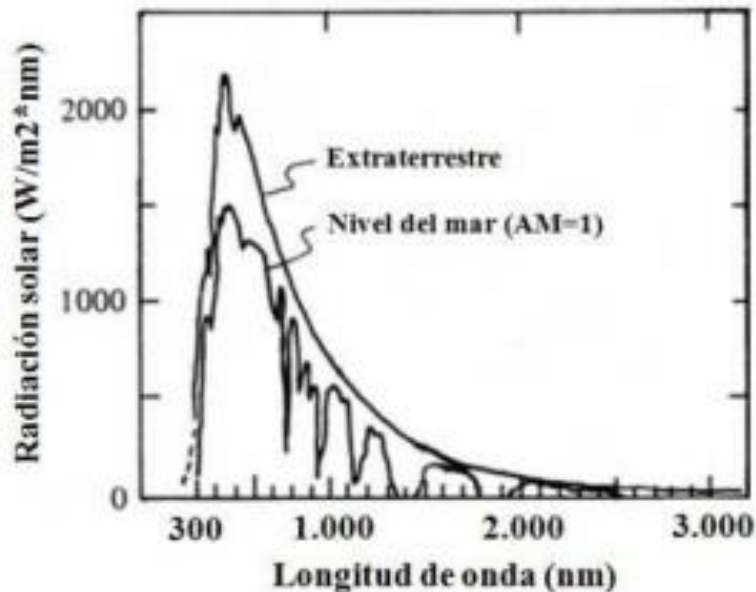


Figura 1. Distribución del espectro de la radiación solar sobre la atmósfera y a nivel del mar (Martínez M., 2016).

2.1.1 Composición de la radiación solar.

La radiación solar se clasifica conforme a la longitud de onda. La longitud de onda de los rayos ultravioleta (UVR) es inferior a 400 nm. La longitud de onda de la luz visible varía entre 400 nm a 700 nm, y longitud de onda de los rayos infrarrojos (IR) es superior a 700 nm. La radiación que llega a la Tierra (Figura 2) constituye un 10% de UVR, un 40% de la luz visible y un 50% IR (Shin DW., 2020).

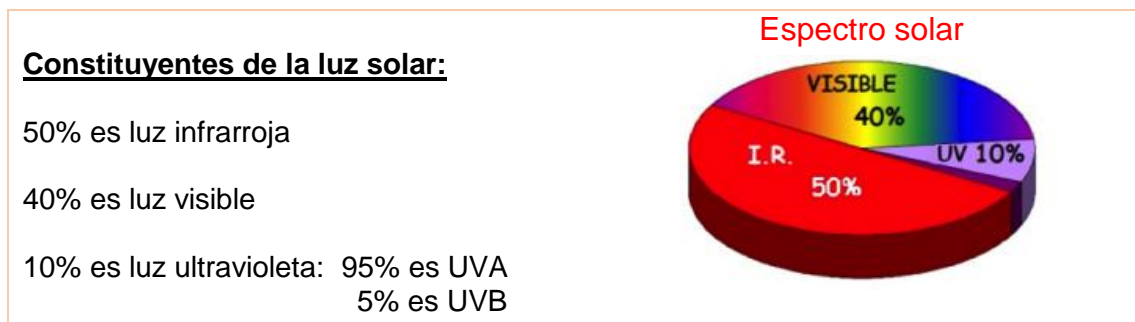


Figura 2. Componentes de la luz solar que inciden en la Tierra (Padera F, 2011).

2.1.2 Radiación Ultravioleta.

Las radiaciones ultravioleta (UV) son radiaciones electromagnéticas con longitudes de onda entre 100 y 400 nm. Es la principal responsable de los efectos nocivos de la radiación solar sobre el organismo, actúa sobre la piel causando lesiones que van desde un pequeño enrojecimiento a auténticas quemaduras, o lesiones tardías como fotoenvejecimiento, fotosensibilidad, cataratas, queratosis actínicas y cáncer de piel (Soledispa K., 2015). Existen diferentes tipos de radiación ultravioleta:

UVA (320 a 400 nm): Aproximadamente el 50% de UVA penetra la epidermis y lo hace con mayor profundidad que la radiación UVB. Es la principal responsable del fotoenvejecimiento, fotosensibilidad y daño en la retina, así como de la aparición de cataratas. Tiene aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de la psoriasis, acné, linfomas cutáneos de células T, repigmentación del vitíligo. Es la radiación empleada en las cabinas bronceadoras.

UVB (280 a 320 nm): La radiación UVB llega a toda la superficie de la Tierra después de pasar a través de la atmósfera. Se absorbe en un 90% por la epidermis. Tiene alta energía y, muy a menudo, causa quemaduras solares. Es la principal responsable del eritema solar, inmunosupresión y fotocarcinogénesis. La exposición frecuente e intensa a la radiación UVB puede causar lesiones en el ADN, además de suprimir la respuesta inmune de la piel.

UVC (100 a 280 nm): Posee propiedades germicidas y es responsable del eritema sin bronceado, por ello es potencialmente la más peligrosa. El ozono impide su penetración en la atmósfera. Está presente en fuentes artificiales: lámparas bactericidas, arcos de soldadura industrial. Cuando la luz solar atraviesa la atmósfera, el ozono, el vapor de agua,

el oxígeno y el dióxido de carbono absorben toda la radiación UVC y aproximadamente el 90% de la radiación UVB. La atmósfera absorbe la radiación UVA en menor medida. En consecuencia, la radiación UV que alcanza la superficie terrestre se compone en su mayor parte de rayos UVA, con una pequeña parte de rayos UVB (Bohórquez J., 2007).

2.1.3 Factores que inciden en la radiación ultravioleta.

Los efectos en la salud producidos por los rayos UV dependen directamente de la intensidad con la que estos llegan a la superficie terrestre. De acuerdo con la Guía del índice UV solar mundial elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003) los principales factores que intervienen tenemos:

- **Posición del sol:** La radiación UV es más intensa al medio día entre las 12 y 15 horas (dependerá de la hora solar de la región).
- **Estado atmosférico:** La contaminación del aire nos protege de la radiación solar, pero a su vez es la causante del progresivo deterioro de la capa de ozono. La intensidad de la radiación UV es máxima cuando no hay nubes, pero puede ser alta incluso con ellas, pues el efecto de nubes aisladas o dispersas puede incrementar los niveles de UV localizados, si está presente la luz del sol por efecto de la dispersión.
- **Latitud geográfica:** Cuanto más cerca de la línea ecuatorial, es mayor la radiación UV.
- **Altitud:** A mayor altitud la atmósfera es más delgada y absorbe una menor proporción de radiación UV. Con cada 1000 metros de incremento de la altitud, la intensidad de la radiación UV aumenta en un 10 a 12%.
- **Ozono:** Absorbe parte de la radiación UV que podría alcanzar la superficie terrestre. La concentración de ozono varía a lo largo del año e incluso del día. Actualmente se observa que a partir de la disminución del espesor de la capa de ozono ha aumentado la RUV que llega a la tierra, impactando negativamente en la salud humana, la vida vegetal y la cadena alimenticia marina.
- **Superficies reflectantes:** Diferentes tipos de superficies que reflejan o dispersan la radiación UV en diversa medida; por ejemplo, la nieve reciente puede reflejar hasta un 80% de la radiación UV; la arena seca de la playa, alrededor de un 15%, y la espuma del agua del mar, alrededor de un 25% (Soledispa K., 2015).

2.1.4 Índice de radiación UV.

El índice de radiación UV (IUV) es una medida de la intensidad de la radiación UV sobre la superficie terrestre que tiene relación con los efectos sobre la piel humana, tiene un enfoque sanitario de protección solar y prevención de cáncer de piel mediante la cuantificación de riesgos y difusión de la información. Los valores que adopta van desde 0 hasta el infinito, y, cuanto mayor es el índice, mayor será la probabilidad de que la exposición a los rayos UV dañe la piel y los ojos y menor es el tiempo de exposición requerido para la aparición de las mismas (OMS, 2003).

La escala internacional para el UVI se divide en categorías de acuerdo a la intensidad como bajo, moderado, alto, muy alto y extremo (Figura 3).

CATEGORÍA DE EXPOSICIÓN	INTERVALO DE VALORES DEL IUV
BAJA	< 2
MODERADA	3 A 5
ALTA	6 A 7
MUY ALTA	8 A 10
EXTREMADAMENTE ALTA	11+

Figura 3. Categoría de exposición e intervalo de valores para el IUV (Fuente: Organización Mundial de la Salud. Índice UV solar mundial: Guía práctica, 2003.)

Esta clasificación comprende que tan peligrosa es la exposición solar en un día y una hora determinada.

2.2 Piel.

La piel es un órgano de gran tamaño, el mayor del organismo, ya que tiene una superficie de alrededor de 2 m² (depende de la altura y peso de la persona) y un peso de 4 kg, lo que supone aproximadamente el 6% del peso corporal total. Desde afuera hacia dentro, se distinguen tres capas de tejido, cuyo origen embriológico es totalmente distinto (Figura 4).

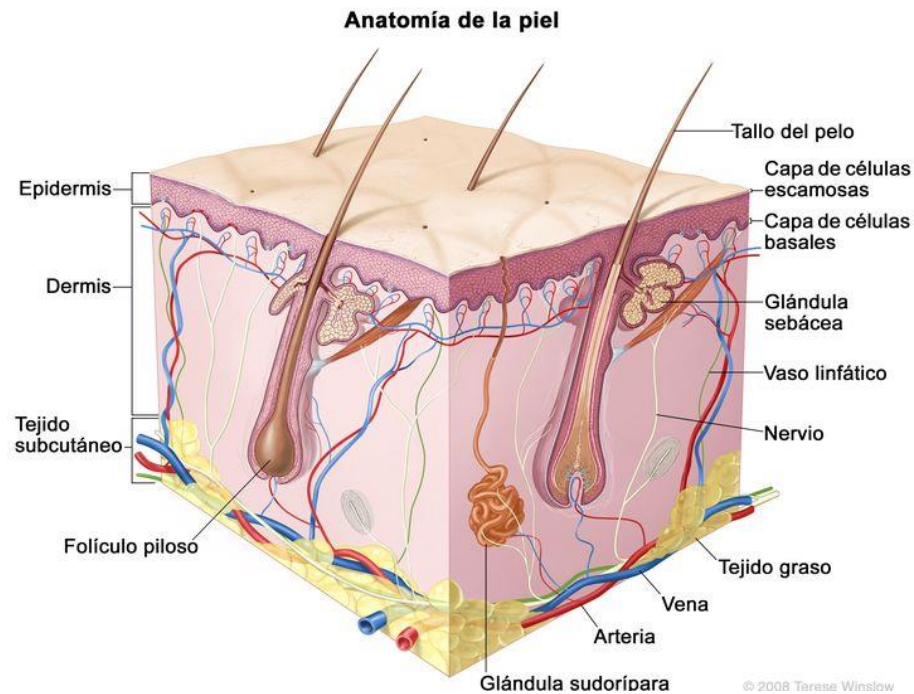


Figura 4. Esquema de las capas de la piel (Winslow T., 2008).

Epidermis: es un epitelio plano poliestratificado y queratinizado que cubre la totalidad de la superficie corporal. Es la capa de la piel con mayor número de células y con una dinámica de recambio extraordinariamente grande. Presenta un espesor variable, con un valor medio de 0,1 mm, pudiendo alcanzar en zonas como las plantas de los pies y las palmas de las manos espesores de hasta 1 o 2 mm.

Dermis: es la estructura de soporte de la piel y le proporciona resistencia y elasticidad. Está formada básicamente de tejido conectivo fibroelástico. Es un tejido vascularizado que sirve de soporte y alimento a la epidermis. Constituye la mayor masa de la piel y su grosor máximo es de unos 5 mm (Merino J., 2019).

Hipodermis o subcutis: Llamada también panículo adiposo o tejido celular subcutáneo, está constituido por células grasas, que se conocen con el nombre de adipocitos, los cuales se disponen en lóbulos separados por tejido conectivo llamados septos o tabiques interlobulillares (Navarrete F, 2003).

La piel está constituida por tres capas, la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo. La epidermis está formada por estratos celulares en donde se encuentran diferentes tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans

y células de Merkel. El estrato basal es el más profundo y está en constante división. Los queratinocitos en esta capa expresan principalmente queratinas 5 y 14. El estrato espinoso está constituido por queratinocitos que expresan queratinas 2 y 11. El estrato granuloso se compone de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina.

El estrato más externo, llamado estrato córneo, está compuesto por queratina y células sin núcleo. Es la capa más externa de la epidermis y comprende, en promedio, unas 20 subcapas de células muertas, aplanadas, en función de la parte del cuerpo que recubre la piel. Estas células muertas se desprenden regularmente en un proceso conocido por descamación. La capa córnea es también asiento de los poros de las glándulas sudoríparas y las aberturas de las glándulas sebáceas (Valdés R., *et al.*, 2012).

Nuestra piel tiene una fina capa protectora en su superficie denominada manto ácido. Este manto ácido está compuesto de sebo (ácidos grasos libre) excretadas de las glándulas sebáceas de la piel, que se mezcla con ácido láctico y aminoácidos del sudor para crear el pH de la piel. Garantiza las condiciones óptimas para protegernos contra bacterias, contaminantes nocivos, así como también facilita la supervivencia de bacterias saludables y necesarias para su buen funcionamiento.

El manto ácido de la piel es el medio acuoso de nuestra barrera hidrolipídica que proporciona a la piel sana su pH ligeramente ácido, entre 5,4 y 5,9. El pH de nuestra piel cambia constantemente por los agresores externos como la contaminación, los cambios de temperatura y los químicos abrasivos. Los productos de calidad para el cuidado de la piel ayudan a conservar el pH de la piel óptimo, mantienen y restauran su defensa natural (Batlle C, 2018).

2.2.1 Fototipos de piel y respuesta a radiación ultravioleta.





El fototipo cutáneo es la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, y cómo y en qué grado lo hace.

Hay diferentes formas de clasificar los fototipos cutáneos. La más utilizada es la del Dr. T. Fitzpatrick, (Marín., *et al.*, 2015).

Existen diversos mecanismos de protección frente a la radiación UV. Desde una perspectiva clínica la reacción detallada de cada paciente frente a la luz solar permite conocer el riesgo relativo de desarrollar procesos agudos o crónicos debidos a la

exposición a radiación ultravioleta (RUV), incluyendo melanoma y el resto de neoplasias cutáneas. Es así como se ha desarrollado una clasificación de los tipos de piel en relación a su reacción a la exposición solar, que incluye 6 fototipos ilustrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Fototipos de piel y su reacción a la exposición solar (Melo A., 2011).

Fototipo	Color	Reacción a UVA	DME* en minutos	Historia de quemadura o bronceado
I 	Claro, cabello rubio o rojo, con pecas y ojos azules	Muy sensible	15-30	Siempre se quema, nunca se broncea
II 	Claro, cabello rubio o rojo, ojos azules o verdes	Muy sensible	25-40	Siempre se quema, se broncea con dificultad
III 	Claro: tez morena clara	Sensible	30-50	Se quema poco, se broncea gradualmente
IV 	Café claro: con ojos y cabellos oscuros	Moderadamente sensible	50-60	Se quema poco, se broncea bien

V	Moreno: tez morena oscura	Mínimamente sensible	60-90	Casi nunca se quema, se broncea profusamente
V	Negro	Insensible o menos sensible	90-150	Nunca se quema, siempre se broncea intensamente

*Dosis Mínima o media de Eritema: es la cantidad de radiación que causa enrojecimiento de la piel. Depende del tipo de piel, de la intensidad de la radiación y del tiempo de exposición.

Para optimizar la protección frente a RUV, se recomienda entre otras medidas, limitar el tiempo de exposición durante las horas de mayor intensidad de luz solar.

Para individualizar esta recomendación a cada paciente, es necesario conocer el concepto de dosis media de eritema (DME) que es la cantidad de radiación necesaria para causar enrojecimiento de piel (Melo A, 2011).

2.2.2 Microbiota de la piel.

La microbiota de la piel asegura la buena salud de nuestra piel y proporciona una capa de protección contra el envejecimiento y factores externos, al tiempo que participa en su estado general de salud.

Hoy en día está establecido que la microbiota de la piel evoluciona a lo largo de nuestra vida. Algunas evoluciones típicas se han observado, con principales tendencias en la población de microorganismo de la microbiota de la piel envejecida en comparación con la piel más joven.

En términos de phylum (filos) principales, Actinobacteria se reducen significativamente, mientras que Proteobacteria son más abundantes. En términos de géneros principales, *Cutibacterium* (llamado anteriormente *Propionibacterium*) son significativamente menos abundantes, en cambio que *Corynebacterium* son encontrados en mayor proporción.

Además se han establecido tendencias con un aumento de *Enhydrobacter* y *Acinetobacter* (Shibagaki., *et al.*, 2017).

Por otra parte, es bien sabido que la piel envejecida está más expuesta a la deshidratación, exponiendo globalmente a hombres y mujeres a disponer problemas de piel seca al envejecer (Zapata Q, 2015).

2.2.3 Probióticos y prebióticos en la piel.

La piel actúa como barrera física y química para proteger al cuerpo contra daños externos, cubre todas las partes del cuerpo humano. La piel regula la temperatura corporal, controla la tasa de evaporación y es responsable del almacenamiento de lípidos y agua. Los microorganismos presentes en la piel incluyen bacterias, hongos y virus, que se clasifican en los siguientes tres grupos: especies residentes, temporales y transitorias.

Los microorganismos residentes poseen funciones beneficiosas para la piel, como inhibir especies patógenas y procesar proteínas de la piel, ácidos grasos libres y sebo. Las especies transitorias se definen como contaminantes con poca o ninguna capacidad de crecimiento o reproducción sostenidos en el ambiente cutáneo, que permanecen brevemente en la piel (Bustamante, M *et al.*, 2019).

La colonización varía entre diferentes partes del cuerpo debido a diferentes factores ambientales. A esos microorganismos se les conoce como probióticos y las sustancias que estimulan el crecimiento de estos microorganismos benéficos son llamados prebióticos.

Con el uso de prebióticos y probióticos ayudamos a mantener la microbiota equilibrada y mejoramos visiblemente el aspecto y la salud de nuestra piel (Nicolás A, 2019).

Los efectos beneficiosos de los prebióticos y probióticos pueden administrarse por vía tópica o sistémica (por ingestión). Los prebióticos y probióticos tienen la capacidad de optimizar, mantener y restaurar la microbiota de la piel de diferentes formas. Las aplicaciones tópicas de bacterias probióticas tienen un efecto directo en el lugar de aplicación al mejorar las barreras de defensa naturales de la piel (Al-Ghazzewi, FH., *et al.*, 2014).

En las formulaciones cosméticas, los prebióticos pueden aplicarse directamente a la microbiota cutánea y aumentar selectivamente la actividad y el crecimiento de la

microbiota cutánea "normal" beneficiosa, sin embargo se conoce poco sobre la eficacia de los prebióticos de aplicación tópica (Lolou V., *et al.*, 2019).

2.2.4 Yogurtene® Balance

El Yogurtene® Balance es un prebiótico que actúa como agente antiestrés, defensa cutáneo, antiacné y sensorial. Mantiene la salud de la piel y ayuda a restaurar el equilibrio microbiológico de la piel (Nicolás A, 2019). Combina los beneficios de la piel del yogur con la actividad prebiótica de inulina, un polisacárido derivado de la fructosa obtenido del vegetal achicoria. Reduce el crecimiento de bacterias patógenas en favor de microorganismos amigables presentes de forma natural en la epidermis. También proporciona a la piel todos los beneficios del Yogur: proteínas no hidrolizadas, lactosa, vitaminas y minerales, además se utiliza en aplicaciones sin aclarado anti-acné, anti-caspa y pieles sensibles. El producto está aprobado por IECIC (China Compliance), Ecocert y COSMOS (SpecialChem., 2021).

2.2.5 Cáncer de piel.

El cáncer de piel es el tipo más común de cáncer en poblaciones de piel clara en todo el mundo. Los cánceres de piel se dividen principalmente en melanoma y cánceres de piel no melanoma (NMSC), estos últimos incluyen carcinomas de células basales y escamosas (BCC y SCC, respectivamente). El melanoma es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de piel, y las NMSC generalmente se describen como que tienen un curso más benigno con características localmente agresivas. Sin embargo, representan "el tipo más común" de cáncer en humanos y pueden provocar una desfiguración significativa, lo que lleva a consecuencias físicas y psicológicas adversas para los pacientes afectados (Deevya L, *et al.*, 2010).

2.2.5.1 Cáncer de piel no melanoma

Se estima que cada año se producen 2-3 millones de casos de NMSC en todo el mundo. La incidencia varía con tasas muy altas en las poblaciones caucásicas del mundo. En cuanto a la incidencia, la tendencia general es observada en la mayor parte de Europa, Canadá, Estados Unidos y Australia, muestran un aumento promedio entre 3% y 8% al

año. La incidencia de NMSC es de más de 1.3 millones de casos cada año en los Estados Unidos; de hecho, esta tasa de incidencia "se espera que se duplique en los próximos 30 años". Aproximadamente el 30% de todos los cánceres recién diagnosticados en los Estados Unidos son BCC, lo que lo convierte en el cáncer de piel más comúnmente diagnosticado en este país (Deevya L., *et al.*, 2010).

2.2.5.2 Carcinoma de células basales.

El carcinoma de células basales (BCC), que representa el 80-85% de todos los NMSC, rara vez hace metástasis a otros órganos. Es la neoplasia maligna más común en personas blancas. Su incidencia mundial está aumentando hasta en un 10%, "con tasas más altas en hombres de edad avanzada y una mayor incidencia en mujeres jóvenes". Aunque la mortalidad es baja, esta neoplasia maligna causa una considerable morbilidad y supone una enorme carga para los sistemas de salud de todo el mundo (Deevya L., *et al.*, 2010).

2.2.5.3 Melanoma.

Se estima que cada año se producen 132,000 nuevos casos de melanoma en todo el mundo. La OMS también "estima que hasta 65,161 personas al año en todo el mundo mueren de cáncer de piel maligno", aproximadamente 48,000 de las cuales están registradas. El melanoma representa solo alrededor del 3% de todo el cáncer de piel en los Estados Unidos, pero representa aproximadamente el 75% de todas las muertes por cáncer de piel. Debido a que es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente en individuos de piel blanca, en México no se le ha dado mucha importancia. La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi 500% en los últimos años (Herrera, N., *et al.*, 2010).

El melanoma aparece con mayor frecuencia en el tronco de los hombres y la parte inferior de las piernas de las mujeres, aunque se puede encontrar en la cabeza, el cuello o en cualquier otro lugar.

Como la incidencia del cáncer de piel aumenta a un ritmo alarmante, es una de las mayores amenazas para la salud pública. La patogenia del cáncer de piel es

multifactorial. Sin embargo, la UVR (un potente carcinógeno) es un importante factor contribuyente (Deevya L., *et al.*, 2010).

El sistema ABCDE (figura 5) puede ayudarnos a recordar las características que pueden ser síntomas de un melanoma:

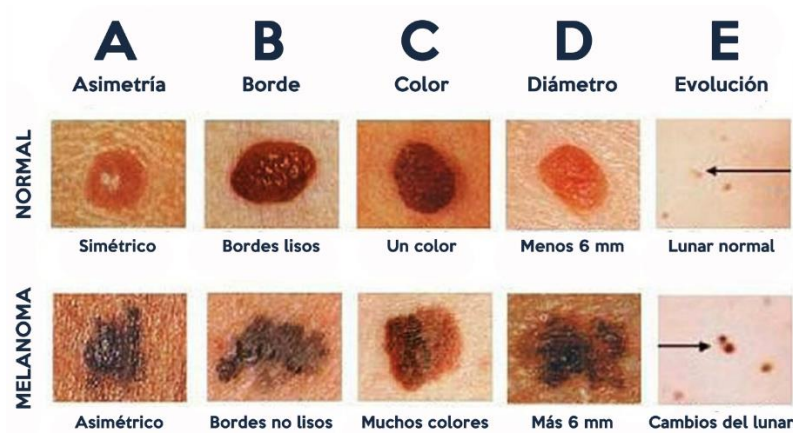


Figura 5. Señales de riesgo de cáncer de piel tipo melanoma.

- **A (Asimetría):** Si una de las mitades del lunar es diferente a la otra mitad es sospechoso de melanoma.
- **B (Bordes):** Los lunares que tienen bordes irregulares o borrosos, con proyecciones o entradas y salidas, son sospechosos de melanoma.
- **C (Color):** es típico en un melanoma que sea de dos o más colores.
- **D (Diámetro):** Si el lunar mide más de 6 mm o aumenta su tamaño es sospechoso de melanoma.
- **E (Evolución):** Cuando el lunar presenta cambios en el tamaño, en el color, si se enrojece o sangra es sospechoso de melanoma.

El riesgo de melanoma aumenta con:

- Antecedentes de melanoma maligno personales o familiares.
- Antecedentes de quemaduras solares severas.
- Fototipos claros.
- Pecas numerosas (más de 50) de diferentes formas, colores y tamaño.
- Exposiciones repetidas a UVA (Deevya L., *et al.*, 2010).

2.3 Filtros solares

Según la definición del Instituto Nacional del Cáncer (INCA de Brasil), los protectores solares son preparaciones tópicas que minimizan los efectos nocivos causados por la radiación ultravioleta (Marques F., *et al.*, 2012).

Los filtros actúan fundamentalmente de dos formas, desviando o reflejando la radiación o absorbiéndola; y atendiendo a su composición se les clasifica en dos grupos; filtros físicos y filtros químicos (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los filtros solares y sustancias más empleadas (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Sustancias más empleadas como filtros solares	
Filtros químicos	
Filtros UVB	Filtros UVA
Ácido <i>p</i> -aminobenzoico (PABA) y derivados	Derivados del dibenzoilmetano
Derivados del ácido salicílico	Derivados de alcanfor bencilideno
Derivados del ácido <i>p</i> -metoxicinámico	Ácido sulfónico fenilbobencimidazol
Derivados del alcanfor	
Otros Filtros UVB	Filtros de amplio espectro (UVA + UVB)
Ácido sulfónico de fenilbencimidazol	Benzofenonas
Octocrileno	Ácido sulfónico de fenilbenzotriazol
Triazona de etilhexilo	Drometrizol trisiloxano
	Bisotrizol
	Bemotrizinol
Filtros físicos	
Dióxido de titanio (TiO ₂)	
Óxido de zinc (ZnO)	

2.3.1 Filtros solares orgánicos o químicos.

Los filtros químicos son moléculas que absorben los fotones de la radiación solar alterando su estructura molecular. Cada molécula presenta un espectro de absorción óptimo que permite clasificarla en filtro UVA o filtro UVB. Los cambios en su estructura molecular pueden traducirse en cambios en su estructura química, de modo que a veces producen dermatitis de contacto. Son los más difundidos en el mercado porque son transparentes, no manchan la ropa y necesitan una capa de aplicación de menor grosor. Cosméticamente son más aceptables. Las sustancias más habitualmente empleadas son PABA, salicilatos, ácido cinámico, alcanfor, y bencimidazoles como filtros UVB; benzofenonas, antranilatos y dibenzoilmetanos como filtros UVA (Duro E, *et al.*, 2003).

La eficacia de las sustancias químicas como filtros principalmente es debido a las propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, coeficiente de absorción y espectros de absorción y propiedades de las partículas restantes en la superficie de la piel, que dependen de la estructura química (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.3.2 Filtros solares inorgánicos o físicos.

Los filtros físicos actúan reflejando o desviando la radiación solar formando una barrera opaca que actúa a modo de pequeños espejos. Su espectro de acción es más amplio, de manera que proporcionan protección frente a los UVA, UVB, luz visible e infrarroja. Son partículas minerales que necesitan una capa de aplicación gruesa, pueden manchar la ropa, aunque cada día se elaboran nuevas partículas microscópicas cosméticamente más aceptables. Están menos difundidos en el mercado (Marques F., *et al.*, 2012).

Este grupo de compuestos incluye dióxido de titanio (TiO_2) y óxido de zinc (ZnO). Ambos son de color blanco nevado y son insolubles en agua. En la actualidad, el único material aceptable es el dióxido de titanio. Los compuestos menos usados son óxidos de hierro, talco, caolín y mica.

Las partículas micronizadas de dióxido de titanio tienen un tamaño de 20-80 nm. Son capaces de difundir la radiación con una longitud de onda de 400 nm, pero no dejan una visible capa blanca en la piel. Las concentraciones máximas en formulaciones cosméticas pueden ser del 25%. Sin embargo, las partículas micronizadas pueden entrar en reacciones fotoquímicas producidas por especies reactivas de oxígeno (ROS) y contribuir

a la reducción de la eficacia de la protección del sol. Los filtros físicos no causan alergias ni reaccionan con la piel; por lo que, se recomiendan para adultos y niños con alergias (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.3.3 Filtros solares biológicos o antioxidantes.

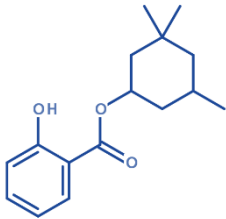
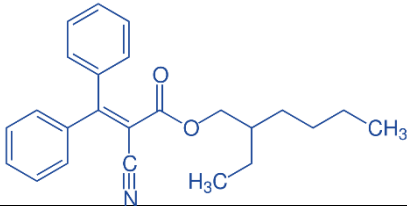
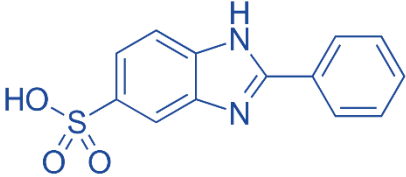
Los filtros biológicos también llamados “activos antioxidantes” evitan la formación de radicales libres y completan las acciones de otros filtros, estableciendo sinergias. Se emplean cada vez con mayor profusión y las vitaminas A (betacarotenos), C y E son las más utilizadas (en forma de acetato o palmitato) (Marín D, 2005).

2.4 Algunos filtros solares que protegen contra la radiación UVB.

La radiación UVB puede causar quemaduras solares severas de la piel. Los efectos nocivos pueden ser la reducción de las actividades enzimáticas, el debilitamiento del sistema inmunitario, las alteraciones de la estructura del ADN y los cambios en la membrana celular (Symrise, 2020).

Los filtros solares que protegen contra la radiación UVB (tabla 3) se pueden dividir según su estructura en derivados del ácido *p*-aminobenzoico, derivado del ácido salicílico, derivados del ácido *p*-metoxicinámico, alcanfor y mezclas (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Tabla 3. Ejemplos de filtros contra la radiación UVB.

Estructura química	Nombre INCI	$\lambda_{\text{máx}}$	Estado físico
	Homosalato	306 nm	Líquido
	Octocrileno	303 nm	Líquido
	Ensulizol	302 nm	Sólido

2.4.1 Ácido *p*-aminobenzoico (PABA) y derivados.

El ácido *p*-aminobenzoico (PABA) es uno de los primeros filtros químicos utilizados en la década de 1920. El uso es limitado, debido a sus propiedades de tinción y dermatitis de contacto por proteínas (PCD). Otras restricciones incluyen la mala solubilidad en agua, pues puede conducir a la precipitación de PABA de las preparaciones y la cristalización en las superficies de la piel. La concentración máxima autorizada es del 5% en productos cosméticos. Entre los nombres comunes que se utilizan en cremas son Escalol 507, Eusolex 6007 y Padimate O (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.4.2 Derivados del ácido salicílico.

Estas sustancias muy raramente se utilizan ya que presentan un bajo coeficiente de absorción, y la necesidad de concentraciones elevadas (al menos el 8%) para mantener un nivel de protección. Las propiedades benéficas de estas sustancias es que no son irritantes y son incapaces de penetrar en la epidermis. Los compuestos pertenecientes a este grupo son el salicilato de homomentilo y el salicilato de octilo. Ambos tienen la característica de que son compuestos insolubles en agua, lo que lo hace más estable

bajo condiciones de aumento de la transpiración y el baño. El salicilato de homomentilo también se le conoce como homosalato. La concentración máxima autorizada es del 10% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.4.3 Derivados del ácido *p*-metoxicinámico.

Los compuestos referentes a este grupo son a menudo utilizados en Europa. Los dos más comunes son octil (Parsol® MCX) e isopentilo *p*-metoxicinamato. Ambos compuestos se utilizan en productos con una concentración máxima autorizada del 10%. Son caracterizados por una alta velocidad de absorción, absorbiendo la radiación dentro de un rango estrecho, incluyendo la longitud de onda más intensa de 308 nm. Pese a la buena tolerabilidad de estos compuestos en productos cosméticos, los datos en la literatura establecen que la exposición crónica a los cinamatos aumenta la tasa de hipersensibilidad (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.4.4 Derivados del alcanfor.

Los derivados del alcanfor se caracterizan por una alta fotoestabilidad y raramente se reportan casos de alergia a causa de su uso. Son comunes en Europa. Cinco compuestos son clínicamente autorizados e incluyen los siguientes:

- 4-metilbencilideno alcanfor (4-MBC, Enzacameno), en Europa conocida con el nombre de Eusolex® 6300. La concentración máxima autorizada es del 4%.
- Bencilideno alcanfor (Mexoryl® SD). La concentración máxima autorizada es del 2%.
- Ácido sulfónico de bencilideno alcanfor (Mexoryl® SL). La concentración máxima autorizada es del 6%.
- Alcanfor poliacrilamidometil de bencilideno (Mexoryl® SW). La concentración máxima es del 6%.
- Metosulfato de alcanfor benzalconio. La concentración máxima autorizada es del 6% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.4.5 Ácido sulfónico fenilbencimidazol.

Conocido con el nombre de Eusolex® 232, se utiliza usualmente en forma de sal. Absorbe la radiación con longitudes de onda de 310 nm. La concentración máxima autorizada es del 8% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.4.6 Octocrileno.

Fue aprobado recientemente para su uso en Europa. Es un filtro fotoestable que mejora la fotoestabilidad del producto cuando se combina con otros protectores solares, como avobenzona. Posee propiedades emolientes (humectantes). Absorción de la radiación UVB a 303 nm. La concentración máxima autorizada es el 10% (Marques F., *et al.*, 2012).

2.4.7 Triazona de etilhexilo (Uvinul® T150).

Es un compuesto insoluble en agua y frecuentemente utilizado en productos cosméticos etiquetados como "impermeables". La concentración máxima autorizada es del 5% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.5 Algunos filtros solares que protegen contra la radiación UVA.

Los rayos UVA, aunque son menos energéticos que los rayos UVB, penetran en capas más profundas de la piel donde pueden acelerar los procesos de envejecimiento de la piel. La radiación UVA-II de onda más corta también contribuye al desarrollo de quemaduras solares. Además, la radiación UVA puede desencadenar reacciones cutáneas fototóxicas o fotoalérgicas. La irradiación muy frecuente y desprotegida de la piel por la luz solar conduce a una pérdida de elasticidad de la piel y a un mayor desarrollo de arrugas, lo que resulta en un envejecimiento prematuro de la piel. En casos extremos, se observan cambios patogénicos en la piel que se extienden al cáncer de piel.

Actualmente, la radiación UVA se divide en dos categorías adicionales, UVA-II (320 a 340 nm) y UVA-I (340 a 400 nm). La división se produjo al reconocer que las longitudes de onda de 320 a 340 nm también contribuyen significativamente al eritema y que la radiación UVA con longitudes de onda superiores a 340 nm causó daño a la piel a largo plazo a través de otros mecanismos (Marques F., *et al.*, 2012).

Los filtros solares de la gama UVA se registran en la FDA y la lista europea de sustancias activas autorizadas en los protectores solares (tabla 4). Este pequeño grupo incluye:

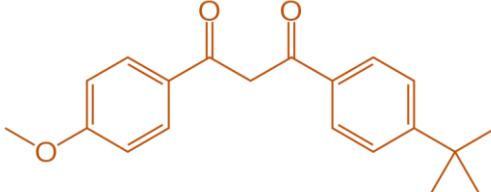
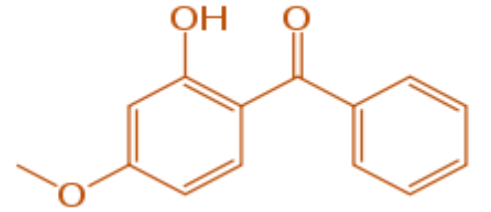
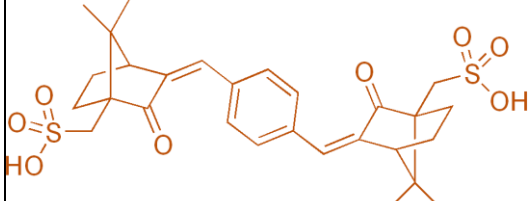
- Derivados del dibenzoilmetano
- Derivados del alcanfor benzilideno
- Ácido sulfónico fenilbencimidazol

Los compuestos más eficaces en la protección UVA son los derivados del dibenzoilmetano, como avobenzona con nombres comerciales de Parsol[®] 1789, Eusolex[®] 9020 y Escalol[®] 517. La avobenzona es un derivado de butil metoxidibenzoilmetano, pertenece a la categoría de cetonas aromáticas. Es utilizado en Europa con un máximo de concentración del 5%. Pese a sus beneficios como no irritante para la piel, su desventaja es que es fotolábil y puede oxidarse rápidamente. Se utiliza como absorbente en asociación con filtros UVB específicos (Deevya L., *et al.*, 2010).

A diferencia de los compuestos anteriores, Mexoryl[®] SX, un derivado del alcanfor benzilideno, tiene muy alta estabilidad contra los rayos UVA. La concentración máxima autorizada en productos cosméticos es del 10%. Ácido sulfónico fenilbencimidazol presenta una absorción máxima a una longitud de onda de 335 nm, y las concentraciones autorizadas no superan el 10% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Las benzofenonas son la única clase de protector solar que pertenece a la categoría de cetonas aromáticas. Aunque las benzofenonas son principalmente filtros UVB, la oxibenzona (benzofenona 3, $\lambda_{\text{máx}}$ 288 y 325 nm) absorbe bien en la escala UVA-II, siendo considerado un filtro de amplio espectro. Su desventaja es que es fotolábil y puede oxidarse rápidamente. Se utiliza como absorbente en asociación con filtros UVB específicos (Marques F., *et al.*, 2012).

Tabla 4. Ejemplos de filtros contra la radiación UVA.

Estructura	Nombre INCI	$\lambda_{\text{máx}}$	Estado físico
	Butil metoxidibenzoilmetano	357 nm	Sólido
	Benzofenona-3	324 nm	Sólido
	Ácido tereftalilideno dicaforsulfónico	335 nm	Sólido

2.5.1 Benzofenonas.

Hay 12 tipos de benzofenonas, pero sólo tres están autorizadas para el uso comercial e incluyen las siguientes:

- Benzofenona-3 (Oxibenzona)
- Benzofenona-4 (Sulisobenzona ácido sulfúrico)
- Benzofenona-5 (Sal sódica de sulisobenzona)

La benzofenona-3, una sustancia soluble en aceite, proporciona la base fotoprotectora en productos cosméticos como la oxibenzona. Las concentraciones para su uso no pueden exceder el 10%. Debido a los frecuentes casos de hipersensibilidad, las descripciones del producto deben enumerar la presencia de este compuesto como ingrediente activo (Marques F., *et al.*, 2012).

La benzofenona-4 y benzofenona-5 son ambas sustancias solubles en agua con menos casos de hipersensibilidad. Las concentraciones para su uso no pueden exceder 5% en productos cosméticos.

2.5.2 Ácido sulfónico de fenilbenzotriazol.

Su acción abarca un amplio espectro que va desde UVB a la luz visible, siendo al mismo tiempo un muy buen absorbente de radiación UVA. Las sustancias registradas de este grupo incluyen los siguientes:

- Drometrizol trisiloxano (Mexoryl® XL)
- Bisotrizol (Tinosorb® M)
- Bemotrizinol (Tinosorb® S)

2.5.3 Drometrizol trisiloxano.

Este compuesto persiste en la superficie de la piel, debido a la porción de siloxano de la molécula. La concentración no podrá ser superior al 15% en los productos cosméticos.

2.5.4 Bisotrizol o Tinosorb® M.

Es un pigmento que es soluble en agua. Sus partículas finas permanecen en la superficie de la piel, pero las propiedades fisicoquímicas no permiten la penetración del compuesto a través de la piel. En cosméticos, la presencia no puede superar una concentración del 10%.

2.5.5 Tinosorb® S.

Es un compuesto similar a Tinosorb® M, es soluble en aceite. La máxima concentración autorizada en productos cosméticos es del 10% (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

2.6 Definición de emulsiones.

De acuerdo a la definición de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) es un sistema bifásico (Figura 6) donde un líquido está disperso en otro en forma de pequeñas gotitas, o sea:

Fase dispersa: Líquido que se dispersa en pequeñas gotitas, también se le conoce como interna o discontinua.

Fase dispersante: Líquido como medio de dispersión, también llamado externa o continua.

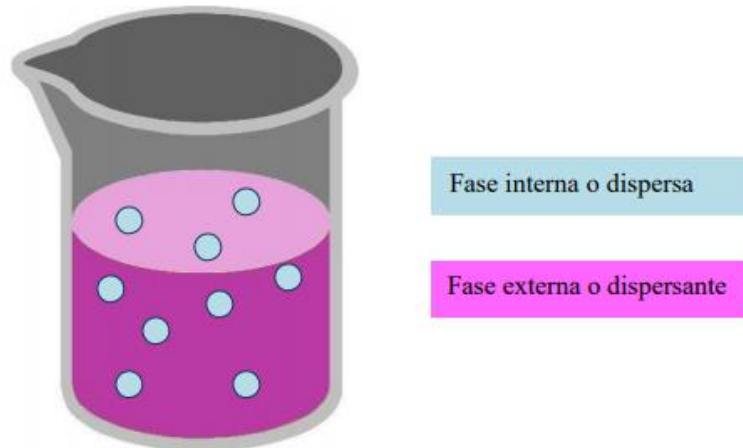


Figura 6. Representación de un sistema de emulsión (Calvo B., 2015).

2.6.1 Características de las emulsiones.

- Las partículas dispersas deben ser de un tamaño tal que no se provoque coalescencia de manera rápida.
- En el caso de sedimentación no deben de coalescer para que sea fácilmente redispersable (mínimo esfuerzo).
- Fácil de verter.
- Sabor agradable (emulsiones orales).
- Resistente al ataque microbiano (Duran C., 2014).

2.6.2 Clasificación de las emulsiones.

Se representa de la siguiente forma:

- O/W ó O/A = aceite en agua, fase externa acuosa.
- W/O ó A/O = agua en aceite, fase externa oleosa.

2.6.3 Tipos de emulsiones.

- **Emulsiones de aceite en agua (O/W):** son las emulsiones en las que la fase continua es agua y en ella se encuentra disperso un aceite u otra sustancia similar. Son de rápida absorción y se extienden con mucha facilidad, no dejan brillos, además de que no taponan nuestros poros. Este tipo es ideal para pieles normales o grasas.

Composición y porcentaje de ingredientes utilizados en este tipo de emulsión:

Fase de dispersión: agua 75%

Fase dispersa: aceite 20%

Emulsionantes: 5%

- **Emulsiones de agua en aceite (W/O):** son aquellas en las que la fase interna es agua y se encuentran en forma de gotas rodeadas por la fase oleosa. Su absorción es más lenta, creando así una película protectora sobre la piel. Este tipo es ideal para pieles más bien secas.

Composición y porcentaje de ingredientes utilizados en este tipo de emulsión:

Fase de dispersión: aceite 30-40%

Fase dispersa: agua 50-65%

Emulsionantes: 5-10% (Copovi J., 2019)

- **Emulsiones múltiples W/O/W (agua/aceite/agua) y O/W/O (aceite/agua/aceite):** Estas emulsiones permiten una liberación prolongada de las sustancias funcionales contenidas en ellas, además permiten la incorporación de ingredientes incompatibles en una sola preparación, mejorando la estabilidad (Duran C., 2014)

2.6.4 Principales componentes de las emulsiones.

- Medio dispersante (fase continua)
- Glóbulos dispersos (fase discontinua)
- Emulsionante

2.6.5 Tipos de métodos que definen a las emulsiones.

Existen varios tipos de métodos para definir una emulsión, de dilución, del colorante o por tinción, del papel filtro, de fluorescencia y de conductividad (figura 7).

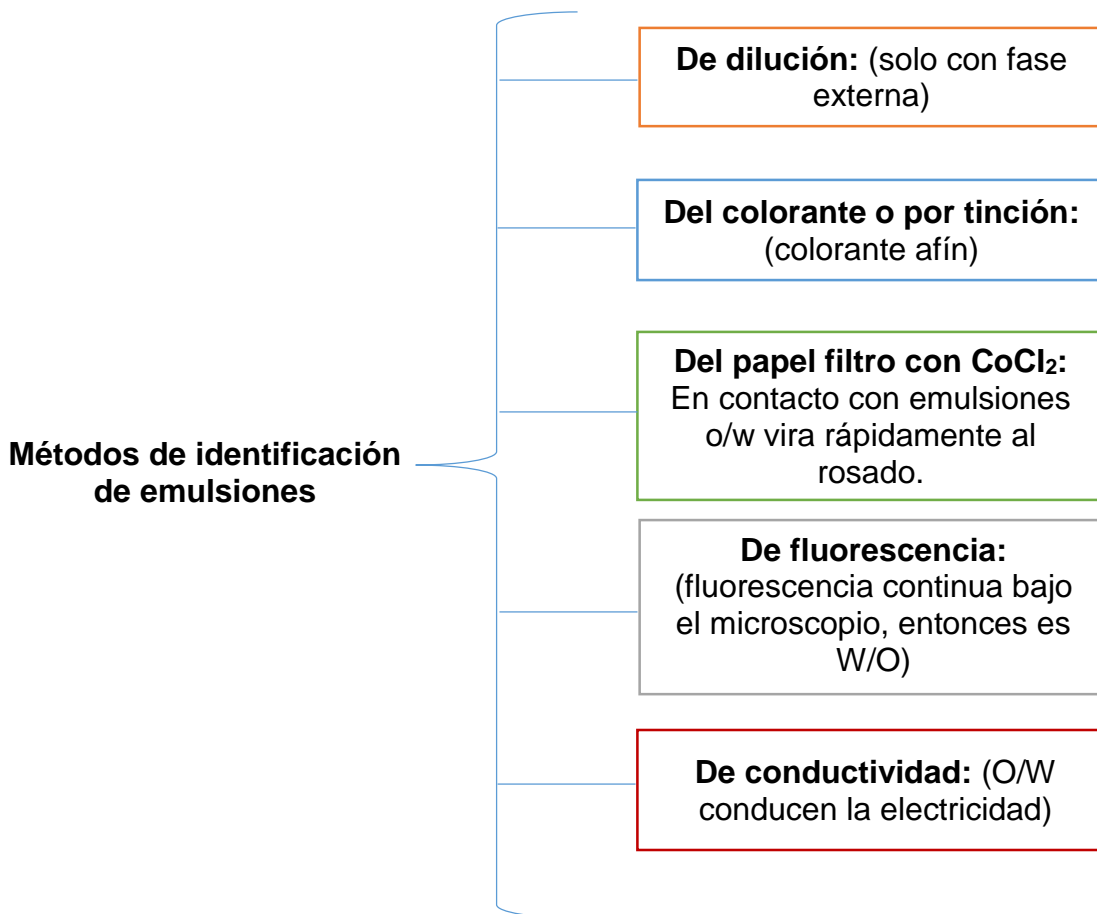


Figura 7. Métodos de identificación de las emulsiones (Faustino A., 2009).

2.6.6 Estabilidad de las emulsiones.

Las emulsiones se estabilizan mediante agentes que impiden la coalescencia. En las emulsiones aceite en agua, se agregan polímeros hidrofílicos naturales o sintéticos junto con los agentes tensoactivos. Estas sustancias se acumulan en la interfase y aumentan la viscosidad de la fase acuosa por lo cual disminuyen la velocidad de la formación de agregados. Todas las emulsiones requieren un agente antimicrobiano porque la fase acuosa es favorable al crecimiento de los microorganismos (Farmacopea Argentina, 2003).

Los factores desencadenantes de la inestabilidad de las emulsiones son:

Reversible

Cremado: La fase dispersa se concentra en la parte superior.

Sedimentación: La fase dispersa se concentra en la parte inferior.

Floculación: Se forman agregados de glóbulos que no se fusionan entre sí.

Irreversible

Coalescencia: Los glóbulos se fusionan entre sí.

Inversión de fases: La fase continua pasa a discontinua y viceversa (Faustino A., 2009).

2.6.7 Ventajas y desventajas de las emulsiones.

Ventajas:

- ❖ Aumentan la absorción y penetración de los medicamentos
- ❖ La acción de una emulsión es prolongada así como el efecto emoliente
- ❖ Mejoran la estabilidad del fármaco
- ❖ Mejoran las características organolépticas
- ❖ Pueden administrarse a nivel oral o tópico

Desventajas:

- ❖ Mayor vulnerabilidad a contaminación microbiana (adición de conservantes)
- ❖ Error en la dosificación
- ❖ Separación de fases (Pasquali R, 2009).

2.7 Protección solar.

Los cuatro requisitos para una buena protección solar uniforme son los siguientes:

1. Tecnología de protección solar, en particular disponibilidad de filtros UVA y UVB de amplio espectro.
2. Evaluación del rendimiento, en particular los métodos SPF y UVA.
3. Estándares establecidos por la industria o las autoridades, en particular con respecto a la protección UVA.
4. Cumplimiento del usuario de protector solar (Lim H W., 2009).

2.7.1 Factor de Protección Solar.

Se denomina factor de protección solar (FPS) al número de veces que el fotoprotector aumenta la capacidad de defensa natural de la piel frente al eritema o enrojecimiento previo a la quemadura. Para ello se calcula la dosis mínima eritemática (MED) con y sin protección. Se debe tener en cuenta que la definición sólo indica la capacidad de

protección frente al eritema y no frente a los otros efectos producidos por la radiación UVA. La expresión para determinar el FPS es la siguiente: (Batlle C, 2005).

$$\text{FPS} = \frac{\text{MED piel protegida}}{\text{MED piel sin proteger}}$$

La fotoprotección que ofrecen los protectores solares tópicos contra la radiación ultravioleta puede ser determinada *in vitro* o *in vivo*, y se determina por fotopruebas en voluntarios humanos. Este tipo de determinación se ha utilizado durante muchos años, y aunque es útil y preciso, es un proceso lento, complejo y caro, sobre todo cuando la información es referente a protección contra radiación de longitud de onda larga (UVA). Resultado de esto, se ha dedicado mucho esfuerzo para desarrollar técnicas *in vitro* para fotoprotección (Abreu *et al.*, 2004).

En general los métodos *in vitro* son de dos tipos: Métodos que implican la medición de la absorción o la transmisión de la radiación ultravioleta a través de productos solares a base de películas en placa de cuarzo o biomembranas, y métodos en los que las características de absorción de los protectores solares se determinan con base al análisis espectrofotométrico de las soluciones diluidas (Abreu *et al.*, 2004). Mansur *et al.*, (1986), desarrollaron una ecuación matemática que sustituye a la ecuación *in vitro* método propuesto por Sayre *et al.*, (1979), utilizando espectrofotometría UV:

$$\text{SPF}_{\text{espectrophotometric}} = \text{CF} \times \sum_{290}^{320} \text{EE}(\lambda) \times I(\lambda) \times \text{Abs}(\lambda)$$

Donde:

EE (I): espectro de efectos eritematosos

I (I): espectro de intensidad solar

Abs (I): Absorbancia del protector solar

CF: Factor de corrección

El factor de protección solar se puede calcular para determinar cuál es el factor de protección necesario para nuestra piel y saber qué productos debemos de aplicarnos. En la actualidad existen calculadoras que calcula el SPF (factor de protección solar) que se

puede esperar en función de la concentración y combinación de los filtros solares seleccionados.

El SPF depende de la cantidad/grosor del protector solar aplicado en la piel. La cantidad mínima recomendada es de 2 mg / cm², lo que equivale aproximadamente a 1,7g o 1/3 de cucharadita para el rostro y aproximadamente 36g o 7 cucharaditas para el cuerpo (Making cosmetics, 2021).

2.7.2 Métodos de prueba para la determinación de la eficacia del factor de protección solar.

Para la determinación de la eficacia del Factor de protección solar (FPS) deben utilizar como referencia los siguientes métodos de prueba.

- ISO24442:2011 Determinación *in vivo* de la protección solar UVA.
- ISO24443:2012 Determinación de la fotoprotección de los filtros solares UVA *in vitro*
- COLIPA 2011 Método para la determinación *in vitro* de la protección UVA.
- FDA 2011 Métodos de prueba FPS y para la protección UVA (NOM-141-SSA1/SCFI-2012).

Para la determinación del factor de protección solar (FPS) existen varios sistemas, que entre ellos varía la metodología, y es posible que para un mismo producto se puedan obtener distintos valores de factor de protección, en función del método utilizado. Los productos de protección se dividen en cuatro clases de protección (Tabla 5).

Tabla 5. Categorías de clasificación de fotoprotectores recomendados por la Comisión Europea (Padera F., 2011).

Categoría	FPS (SPF)
Protección baja	6-8-10
Protección media	15-20-25
Protección alta	30-40-50
Protección muy alta	50+

Atendiendo a lo establecido en la tabla, los protectores solares deben cumplir con la siguiente regulación:

- Un factor FPS <6 no se considera protector
- Se debe indicar si la protección es UVA o UVB (o ambas)
- Contar con instrucciones de uso y advertencias
- Evitar la leyenda de protección total (“sunblock”)
- Aplicación recomendada de 2 mg /cm² (1/3 del frasco para todo el cuerpo)
- Aplicaciones frecuentes (según la actividad)
- Nivel de protección del producto debe figurar mediante la clasificación como <<baja>>, <<media>>, <<alta>> y <<muy alta>>.

2.7.3 Protección UVA.

La protección UVA está actualmente dirigida a prevenir la aceleración del fotoenvejecimiento. ISO24443 lo ha determinado como un método utilizado para medir la protección UVA *in vitro*. La longitud de onda crítica indica el equilibrio de la eficacia de protección en la región-irradiante. Se calcula a partir de longitudes de onda inferiores al 90% del área bajo la curva de la absorbancia de 290 nm a 400 nm.

La regulación de protección UVA de varios productos difieren entre países. En Japón, se indican cuatro grados de Protección Ultravioleta A, que se basan en el valor FPUVA. En la Unión Europea (UE) requiere que se indique protección de “amplio espectro” o “protección UVA” si el FPUVA es al menos 1/3 del factor de protección solar y su longitud de onda crítica mínima es de 370 nm.

En los Estados Unidos, la FDA requiere que el término "amplio espectro" se utilice sólo en productos con una onda crítica mínima de 370 nm y un factor de protección solar 15 o más. Además, la información del producto debe indicar que el uso de los protectores solares reducen los riesgos de cáncer de piel y envejecimiento. Otros países tienen regulaciones similares a las de Japón o la Unión Europea, sin embargo, las prácticas de regulación aún no se han establecido completamente debido a que la regulación de la protección UVA del protector solar difiere de un país a otro (ISO24443:2012).

2.7.4 Formas Farmacéuticas Cosméticas de los Protectores Solares.

Los protectores solares son clasificados como productos que tienen ingredientes activos que pueden absorber la radiación ultravioleta para proteger la piel de los daños

ocasionados por el sol. Estos productos son regulados por la FDA. Se han desarrollado una variedad de compuestos con actividad antisolar, que pueden ser formulados en vehículos apropiados como geles, suspensiones, lociones, cremas y barras, para ser aplicados sobre la piel expuesta al sol y proteja las células que interaccionan con la radiación (Cuadrado O, 2011).

- Crema: Son emulsiones con una determinada cantidad de fase oleosa lo que permite muy bien la formulación de filtros solares puesto que la mayoría de ellos son lipófilos. Las cremas son las más hidratantes, suelen estar envasadas en tubo o tarro, por lo que su escaso volumen las hace más cómodas para el tratamiento facial. Generalmente son las más utilizadas para niños y bebés.
- Leche (emulsión fluida): Son emulsiones O/W o W/O, en las que se trata de aumentar la fase acuosa con el fin de conseguir distintas consistencias para adaptarse a las necesidades de cada usuario. Suelen ir en envases de mayor volumen. En general, son muy buenas hidratantes.
- Gel: Son sistemas dispersos a los que se les añaden sustancias capaces de formar una estructura continua. Son agradables al tacto, muy extensibles y dan sensación de frescor. No son recomendables para bebés y niños. Una de las desventajas de los geles es que dejan escaso residuo por estar exentos de grasas.
- Spray fluido (leche en spray): Son emulsiones tipo O/W en las que el tamaño de las partículas dispersas es inferior al micrómetro. Son extremadamente fluidas. Pueden tener un gas propelente, o un sistema mecánico con o sin aire como propulsor.
- Bruma ultraligera: Se aplica en forma de spray y está compuesto por un gas propelente con los componentes dispersos en el gas.
- Compacto: Consiste en partículas sólidas finamente pulverizadas que se aplican sobre la piel con una esponja o pincel. Normalmente se usa esta forma farmacéutica para los polvos de maquillaje comprimidos.

- Aceite: Son mezclas de aceite de parafina, ésteres grasos y aceite vegetal. No suelen tener un alto FPS pero resisten bien el agua.
- Barras: Generalmente están destinados a la protección de los labios pero su uso se está extendiendo a todas las zonas más sensibles de la piel como puede ser cicatrices, lunares o incluso zonas más expuestas al sol como la nariz (Cruz Carpena, Ma. Teresa, 2015).

2.7.5 Frecuencia de aplicación.

Las organizaciones de salud pública, incluida la OMS, recomiendan que el protector solar se vuelva a aplicar cada 2 a 3 horas, aunque algunos autores han señalado que la reaplicación con una frecuencia de hasta veinte minutos puede mejorar significativamente la protección contra la RUV (Suozzi K, *et al.*, 2020).

2.8 Formulación y estabilidad de protectores solares.

Los filtros solares químicos son moléculas altamente inestables, que reaccionan fácilmente modificando sus propiedades funcionales. Estas reacciones no solamente son debidas a que la propia radiación ultravioleta los degrada, sino también a interacciones entre ellos mismos y distintos componentes de la formulación, dando lugar a procesos de cristalización (Plá M.D. y Carbonell C., 2010).

Además de proporcionar una protección uniforme de amplio espectro contra radiación UVB y UVA, un protector solar ideal debe ser fotoestable. La fotoestabilidad puede evaluarse comparando la absorbancia de un protector solar antes y después de la exposición UV. Cuando un fotón UV es absorbido por una molécula absorbente UV, se forma un estado excitado de la molécula, y la energía absorbida debe disiparse rápidamente en calor para que la molécula pueda volver a su estado estable. Si la molécula no dispersa suficiente, los enlaces químicos del absorbente UV puede romperse y el filtro UV puede degradarse.

La avobenzona proporciona la más alta y amplia absorción, y es el único filtro UVA con un nivel de rendimiento tan alto que está aprobado en todo mundo. Si bien, avobenzona no es fotoestable, y se somete a rápida fotodegradación cuando se utiliza solo o con otros filtros. Por lo que, se combina comúnmente con otros filtros UV como Bemotrizinol (no

disponible en los Estados Unidos) u Octocrileno, que actúan para fotoestabilizar a la avobenzona. Mientras que, avobenzona y octinoxato son altamente fotoinestables cuando se combinan, provocan la destrucción de ambas moléculas, por lo que no deben utilizarse juntos.

A temperaturas extremas (como las que se encuentran en el motor de vehículos) se pueden comprometer los efectos fotoprotectores de los protectores solares y conducir a su degradación. Los pacientes deben ser aconsejados por los expertos de la salud sobre el almacenamiento adecuado del fotoprotector solar, especialmente para evitar su almacenamiento en los coches y para mantenerlos cubiertos o a la sombra al aire libre (Mancuso JB, *et al.*, 2017).

2.8.1 Legislación.

Uno de los mayores problemas al formular productos solares es el país al que va destinado el producto, ya que dependiendo de ello deberá tenerse en cuenta una legislación u otra. Existen distintas legislaciones para Europa, Estados Unidos, Australia, Sudáfrica y Japón en las que no sólo varía los filtros permitidos, sino también la concentración de uso y la forma de testar el producto acabado. Así, por ejemplo, si se va a formular productos solares para vender en Estados Unidos, no sólo se debe tener en cuenta que se consideran productos que no requieren receta médica (OTC), sino que además tan solo están permitidos un número limitado de filtros solares (Plá M.D. y Carbonell C., 2010).

2.8.2 Seguridad de los protectores solares.

Todas las sustancias autorizadas de un protector solar están registradas en listas reguladas. Antes de la aprobación, estas sustancias deben pasar varias pruebas, incluida la prueba toxicológica, para garantizar la mayor seguridad posible. Estos compuestos no pueden penetrar la barrera de la piel y entrar en la circulación sistémica ni penetrar en las células donde podrían causar mutaciones del ADN. Los protectores UV ideales no son tóxicos y por ende no causan reacciones alérgicas. Las formulaciones cosméticas actualmente se basan completamente en compuestos insolubles, debido a que minimizan el riesgo de penetración de un compuesto. Además, estas preparaciones contienen más

de un compuesto protector UV para garantizar una gama más amplia de protección (Plá M.D. y Carbonell C., 2010).

La mayoría de las formulaciones combinan varios compuestos de diferentes grupos químicos con diferentes máximos de absorción para reducir la concentración de cada sustancia individual, por lo tanto, la obtención de la más amplia gama posible de protección y mejora de la durabilidad y la estabilidad es mediante la combinación de filtros solubles en aceite y en agua. El aumento de uso de estos compuestos es la causa de reacciones de alergia, principalmente dermatitis de contacto fotoalérgica. Pruebas realizadas en el 2010 confirmaron que compuestos utilizados como filtros químicos fueron los principales alérgenos que causan el contacto de dermatitis fotoalérgico. Los filtros químicos con moléculas inestables pueden ser inactivados por la luz UV, por lo que pueden perder capacidad protectora. En consecuencia, las mezclas de diferentes filtros UV no se pueden producir sin escrutinio adecuado, porque existe la posibilidad de interacciones negativas (Plá M.D. y Carbonell C., 2010).

Desafortunadamente, las sustancias como PABA y sus derivados, ésteres de ácido salicílico y benzofenonas se basan en moléculas de bajo peso molecular, de modo que podrían penetrar en la piel, y se absorban en la dermis. PABA y sus derivados son causantes de reacciones alérgicas. Cualquier compuesto químico proporciona protección UV pero también puede causar reacciones alérgicas, además de PABA, la mayoría de los compuestos alérgicos comunes son la avobenzona, benzofenona-3 y octocrileno. A pesar de las fuertes reacciones alérgicas que causa la benzofenona-3 es ampliamente utilizada en productos cosméticos. Estudios en voluntarios han demostrado la presencia de benzofenona-3 en la orina y plasma incluso cuatro días después de la aplicación inicial tópica sobre la piel. Encontrar la sustancia en la orina sugiere su capacidad de pasar al sistema circulatorio y causar efectos en otros órganos. La concentración aprobada era del 10%, que es la concentración máxima permitida de benzofenona-3 en la Unión Europea. Sin embargo, las concentraciones de benzofenona-3 no pueden superar el 6% en los Estados Unidos aprobado por la FDA. Después de cuatro días de aplicación tópica inicial, octil metoxicinnamato también se observó en el plasma. La concentración aprobada por la Unión Europea, utilizada durante el estudio; sin embargo, las concentraciones no pueden exceder el 7.5% en los Estados Unidos (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Otro peligro en cosméticos con filtros químicos es la inhibición del eritema, que es el signo alarmante de irritación de la piel. Sin el signo fisiológico de eritema, los individuos están permitiendo periodos más largos de exposición a la radiación. Por lo tanto, los preparados no deben contener exceso de protectores solares como agentes antiinflamatorios, como la reducción de la formación de eritema ya que fomenta permanecer más tiempo en la luz del sol. Los agentes antiinflamatorios se utilizan en formulaciones de mitigación etiquetadas como “después del sol” (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

Muchas controversias rodean el uso de la nanotecnología, principalmente con respecto a los filtros físicos. Las partículas de tamaño pequeño evitan una desagradable película blanca que queda en la piel después de la aplicación de una formulación que contenga dióxido de titanio. El tamaño de las partículas es significativo, ya que las de menor tamaño molecular hay mayor riesgo de penetración de sustancias en la piel y más allá, en el torrente sanguíneo. Muchos estudios alertan la capacidad de partículas muy pequeñas de dióxido de titanio para penetrar en la piel, y luego, bajo la influencia de UVA, para inducir mutaciones de ADN que pueden ser el punto de partida para el desarrollo de cáncer. Estas mutaciones son inducidas por especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que resulta daño a proteínas y lípidos. También existe la sospecha de acumulación de nanopartículas en folículos de cabello y en glándulas sudoríparas. Con la finalidad de evitar los efectos adversos mencionados anteriormente, las partículas de TiO_2 están recubiertas de compuestos orgánicos o inorgánicos. Este procedimiento garantiza una mayor estabilidad y una menor toxicidad de la sustancia. Un estudio realizado en 2009 mostró la ausencia de partículas de dióxido de titanio en las capas más profundas de la piel, incluso después de la aplicación bajo una oclusión. Un año después, los estudios demostraron que las nanopartículas de TiO_2 recubiertas con PABA hicieron no activar las células de Langerhans, lo que indica ausencia de respuesta inmune e inflamación (Skotarczak K., *et al.*, 2015).

3. JUSTIFICACIÓN.

La radiación solar es causante de múltiples efectos sobre la piel. Los efectos dañinos de la radiación UV son acumulativos e irreversibles. Unos son inmediatos, como la aparición de eritema, la pigmentación retardada o las quemaduras solares, y otros acontecen de forma tardía, como el envejecimiento cutáneo o el aumento de riesgo de carcinogénesis.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer cutáneo es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo, y el melanoma el que más rápidamente está incrementando. El riesgo estimado de desarrollo de un carcinoma basocelular es de 28 a 33% y el de un carcinoma espinocelular es de 7 a 11%. Como se ha documentado en numerosos estudios epidemiológicos, el principal factor de riesgo para el cáncer de piel, especialmente el carcinoma basocelular, el carcinoma espinocelular y el melanoma, es la radiación UV (Bray F., *et al.*, 2015).

Recibir demasiada luz solar puede ser perjudicial para ello existen medidas simples que pueden limitar la exposición a los rayos UV como las conductas de evitación solar, la protección con ropas, gorros, gafas solares y el uso de fotoprotectores.

Existen diferentes formas cosméticas de fotoprotectores solares como las cremas, los aceites, el spray, los geles, las espumas, los polvos compactos, el maquillaje líquido y barras o sticks. A pesar de que hay muchos productos en el mercado, todavía hay necesidad de seguir investigando nuevas formulaciones que puedan ofrecer un sensorial grato, sin perder la propiedad de fotoprotector solar, de acuerdo a las demandas de los usuarios para su satisfacción y confianza.

La formulación de emulsiones con protección solar es compleja, tanto por la variedad en la combinación de sustancias como la estabilidad de las mismas, y la posibilidad de incrementar el factor de protección con base en el excipiente y emolientes seleccionados. Sin embargo, las cremas y las lociones son las preferidas por el usuario, siendo las primeras utilizadas como fórmula de protección solar de uso diario mientras que las segundas se utilizan cuando es cuestión de playa.

En México la mayoría de la población no está usando protector solar con regularidad para proteger la piel contra los daños causados por los rayos ultravioleta del sol, debido a que sólo se usan cuando es cuestión de playa. Si se usan de forma correcta, los productos de protección solar pueden ayudar a prevenir ciertos tipos de cáncer de piel, como el melanoma.

En el presente trabajo se desarrolló un prototipo de fórmula que cubra el FPS y el UVA para ser considerado un fotoprotector solar eficaz. Además de ser una formulación fisicoquímicamente estable, con perfil sensorial agradable y atributos deseados por el usuario.

4. HIPÓTESIS.

Al combinar filtros solares y aditivos adecuados mediante un proceso para la obtención de una emulsión O/W que pueda cumplir con el FPS 15 y un tercio de UVA, derivará una formulación que tendrá un perfil sensorial agradable y propiedades tecnológicas convenientes.

5. OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar una formulación semisólida en presentación de crema con la carga de filtros solares correspondiente para alcanzar un FPS 15 adicionada con prebióticos, realizando los ajustes necesarios de las materias primas como excipientes en la fórmula para lograr atributos sensoriales gratos.

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Seleccionar diferentes combinaciones de filtros solares, físicos y químicos, a través de un estudio *in silico* usando el simulador de BASF® cuya mezcla cumpla con el FPS y UVA requeridos.
- Diseñar una fórmula base robusta que sea compatible con la carga de filtros solares elegidos e ingredientes funcionales.
- Obtención de filtros solares y materias primas.
- Manufacturar la fórmula correspondiente a escala laboratorio para la obtención de emulsiones O/W.
- Determinar las propiedades organolépticas y fisicoquímicas de la emulsión prototipo obtenido.
- Evaluar el perfil sensorial y atributos de la fórmula obtenida y de un fotoprotector solar comercial como referencia a partir de pruebas afectivas y descriptivas con un grupo de panelistas voluntarios.
- Comparar el perfil sensorial de la fórmula obtenida y del producto comercial para destacar los atributos de la formulación.

6 DISEÑO EXPERIMENTAL.

6.1 Materias primas utilizadas para la fabricación de la emulsión.

Donados por Symrise® México	Obtenidos por la Facultad de Farmacia
1.- Neo Heliopan® 357 (622501)	9.- Cera de abejas
2.- Neo Heliopan® 303 (600154)	10.- Goma xantana
3.- Neo Heliopan® HMS (182573)	11.- Propilenglicol
4.- Dragoxat® 89 (109854)	12.- Glicerina
5.- Emulsiphos® (677660)	13.- Alcohol estearílico
6.- SymOcide® pH	14.- Aceite mineral
7.- Dracorin® GOC	15.- Vitamina E
Donado por (Givaudan® México)	16.- Agua destilada
8.- Yogurtene® Balance	

6.2 Productos usados para la evaluación y comparación del perfil sensorial.

- 1.- Crema fotoprotectora con FPS 15
- 2.- Crema corporal con FPS 15 (comercial)

¹ Elaborado en la planta piloto de la Facultad de Farmacia, UAEM.

6.3 Equipos y materiales

Equipo/material	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS®	PIONEER
Potenciómetro	HANNA®	HI2210
Viscosímetro Brookfield	Brookfield®	DV- II Viscometer
Centrifuga	Science MED®	DM04152S
Parrilla de calentamiento	C-MAG HS 7®	IKA-3581201
Batidora de inmersión	RIVAL®	IB952
Incubadora estándar serie B	Classic.Line®	B 28
Estufa de circulación de aire	Nabertherm®	TR 60 LS
Picnómetro metálico	Garoco®	
Vasos de precipitados de 250 mL, 100, mL y 50 mL		
Termómetro de mercurio		
Espátulas de acero inoxidable		
Pipetas Pasteur de plástico		
Tubos de ensayo		
Agitador de vidrio		
Tubos de ensayo		
Placas de Petri		
Piseta con agua		
Asa bacteriológica		
agar M-H		
Recipientes de plástico para el almacenamiento del producto obtenido (crema)		

6.4 Preformulación

6.4.1 Estudio *in silico* a través del simulador de BASF® para alcanzar el FPS requerido.

Para el estudio *in silico* se utilizó el simulador de protección solar de BASF® que permite estimar el factor de protección contra quemaduras solares (FPS), así como diversas métricas UVA comunes sugeridas por la legislación vigente. Además de planificar la composición de los ingredientes activos en una formulación de fotoprotección solar. El simulador de Protección Solar de BASF® es una herramienta que permite al formulador optimizar su tiempo de desarrollo, costos y plataformas eficientes que atiendan las necesidades del consumidor, realizando cálculos dinámicos inmediatos y comparando múltiples formulaciones (BASF®, 2018).

6.4.2 Selección de los filtros y excipientes para la crema fotoprotectora.

Mediante la revisión bibliográfica exhaustiva fue posible seleccionar las materias primas empleadas en el desarrollo de la fórmula deseada. Para lo cual se tomó en consideración la siguiente información.

Los filtros solares deben demostrar ser fotoestables, es decir, que la capacidad del filtro solar permanece estable ante la exposición solar o del agua. Además, es necesario elegir una combinación de filtros que proteja la piel de los rayos dañinos UVB y UVA, principalmente. Entonces por su fotoestabilidad se seleccionaron Octocrileno y Homosalato.

Para poder realizar la correcta selección de los ingredientes espesantes, estabilizadores y emulsionantes, se deben conocer las características de los ingredientes activos para que sea compatible y aplicable en zonas del cuerpo humano.

La importancia de añadir más o menos ingredientes estabilizantes a las fórmulas puede hacerlas más robustas o incluso hacer combinaciones con otros emulsionantes puede mejorar el nivel de estabilidad de las emulsiones.

Para seleccionar los emulsionantes, los espesantes y los emolientes, se debe tener en cuenta si entre los excipientes a incorporar en la fórmula hay algún ingrediente funcional que no logre estabilidad o compatibilidad, para ello se indagó sus propiedades

funcionales. Por último, se consideró la solubilidad y las propiedades del Yogurtene® Balance como la hidratación y la protección de la piel.

6.4.3 Incorporación de los ingredientes activos.

Tal como sucede en otras formas farmacéuticas a la hora de incorporar un ingrediente activo la principal característica es su solubilidad, en el caso de los filtros solares, se consultó la solubilidad con base en las bibliografías revisadas, ya que los filtros utilizados fueron solubles en la fase oleosa. Sin embargo, también existen filtros que pueden ser solubles en la fase acuosa.

Los emulsionantes, los espesantes y los estabilizadores suelen incorporarse disueltos tanto en fase oleosa como acuosa, dependiendo de su carácter apolar o polar, respectivamente. Una vez obtenida la emulsión, se adicionó el Yogurtene® Balance y la vitamina E, el primero previamente dispersado en agua.

6.5 Procedimiento para la fabricación de la forma farmacéutica cosmética.

Para la fabricación de la crema fotoprotectora se verificó cada materia prima (MP) a usar, pesando y midiendo con precisión las cantidades adecuadas de acuerdo a la fórmula propuesta (Tabla 6) según el tamaño de lote fabricado (200 g). Las concentraciones recomendadas de uso de cada excipiente fueron consultadas en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (Rowe, R., *et al.*, 2006) y para los filtros solares se revisó de forma exhaustiva en el Diario Oficial de la Federación (DOF) en el “Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza (DOF, 2010).

Tabla 6. Fórmula para la fabricación de crema fotoprotectora.

Materias primas	Concentración (%p/p)	Cantidad (g)	Nombre INCI	Función	Solubilidad
Neo Heliopan® 357 (622501)	5.0	10	Butil metoxidibenzoilmetano	Filtro químico contra UVB+UVA	Liposoluble
Neo Heliopan® 303 (600154)	6.0	12	Octocrileno	Filtro químico contra UVB	Liposoluble
Neo Heliopan® HMS (182573)	8.0	16	Homosalato	Filtro químico contra UVB	Liposoluble
Dragoxat® 89 (109854)	2.0	4	Isononanoato de etilhexilo	Emoliente	Liposoluble
Cera de abejas	1.5	3	Cera de abejas	Emoliente	Liposoluble
Emulsiphos® (677660)	2.5	5	Cetil fosfato de potasio, glicéridos de palma hidrogenados	Emulsificante	Hidrosoluble
Aceite mineral	5.0	10	Aceite mineral	Emoliente, lubricante	Emulsión aceite en agua
Propilenglicol	5.0	10	Propilenglicol	Conservante antimicrobiano , cosolvente y humectante	Miscible en agua
Goma xantana	0.3	0.6	Goma xantana	Agente que aumenta la viscosidad. Agente gelificante, estabilizador	Soluble en agua fría o tibia
Glicerina	5.0	10	Glicerina	Humectante, emoliente, solvente o cosolvente	Soluble en agua

Dracorin® GOC	2.0	4	Citrato de oleato de glicerilo, triglicérido caprílico/cáprico	Emulsificante	Soluble en agua
SymOcide pH	1.0	2	Fenoxietanol, hidroxiacetofenona, caprilil glicol, agua	Conservador	Soluble en etanol y glicoles
Alcohol estearílico	2.0	4	Alcohol estearílico	Agente de refuerzo/Emulsionante	Soluble en aceite
Yogurtene® Balance	3.0	6	Inulina, yogur en polvo	Mantener la piel saludable, agente hidratante, prebiótico.	Dispersable en agua
Vitamina E	1.0	2	Acetato de tocoferol	Antioxidante	Miscible en agua
Agua destilada	c.b.p.	101.4	Agua destilada	Vehículo/Disolvente	Sistema acuoso

c.b.p. cuanto basta para.

El proceso de la manufactura consistió en preparar previamente dos fases (oleosa y acuosa) y tres pre-mezclas (A, B y C) que a continuación se describen (Figura 8).

Fase acuosa. En un vaso de precipitado de 250 mL se agregaron 5 g de emulsiphos®, 10 g de glicerina, 4 g de Dracorin® GOC y agua destilada (c.s.). La mezcla se agitó con mezclador y propela de paleta, a temperatura ambiente, a 220 rpm por 10 minutos. Posteriormente se calentó a 70-75°C hasta la incorporación completa de los materiales.

Fase oleosa. En un vaso de precipitado de 250 mL se agregaron los filtros solares (Neo Heliopan® 357, 303, HMS), 3 g de cera de abejas, 10 g de aceite mineral y 4 g de alcohol estearílico y en seguida se calentó a 70-75°C hasta la incorporación de los materiales.

Pre-mezcla A. En un vaso de precipitado de 50 mL se dispersaron y humectaron 0.6 g de goma xantana a temperatura ambiente, con agitación manual con 30 mL de agua destilada por 10 minutos.

Pre-mezcla B. En un vaso de precipitado de 50 mL se agregaron 2 g de SymOcide® pH con 10 g de propilenglicol hasta incorporación.

Pre-mezcla C. En un vaso de precipitado de 50 mL se agregaron 6 g de Yogurtene® Balance con 20 mL de agua destilada y enseguida se procedió a la dispersión a temperatura ambiente.

Unión de fases.

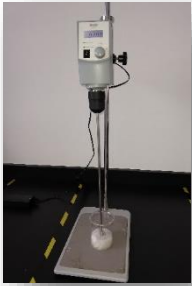
Ya obtenidas las fases acuosa y oleosa y las pre-mezclas A, B y C se formuló la crema fotoprotectora, uniendo la fase oleosa con la fase acuosa y enseguida se homogenizó. Se dejó enfriar a 55°C y se agregó la pre-mezcla A hasta homogenizar. A los 50°C se añadió la pre-mezcla B. Se dejó enfriar hasta llegar a 40°C y enseguida se agregó la pre-mezcla C y la vitamina E. Se mezcló suavemente con un agitador de vidrio hasta la incorporación de todo el producto. Finalmente se evaluó la crema fotoprotectora elaborada.

FORMULACIÓN DE LA CREMA FOTOPROTECTORA

Se pesó y se midió cada uno de los componentes de fórmula

Fase acuosa

Se vertió 5 g de Emulsiphos[®], 10 g de glicerina y 4 g de Dracorin[®]GOC a 70°-75°C hasta dispersión completa.



Fase oleosa

Se vertió 10 g Neo Heliopan[®] 357, 12 g de Neo Heliopan[®] 303 y 16 g de Neo Heliopan[®] HMS.

Se dispersó 3 g de cera de abejas, 10 g de aceite mineral y 4 g de alcohol estearílico a 70-75°C.



Pre-mezcla A

Se dispersó 0.6 g de goma xantana y 30 mL de agua destilada a T_{amb} con agitación manual por 10 min.



Pre-mezcla B

Se vertió 2 g de SymOcide[®] pH y 10 g de propilenglicol hasta incorporación.



Pre-mezcla C

Se vertió 6 g de Yogurtene[®] Balance en 20 mL de agua destilada hasta dispersión completa.



Unión de mezclas

Se vertió la fase oleosa a la fase acuosa hasta incorporación.



Se vertió a 55°C la pre-mezcla A hasta homogenización.

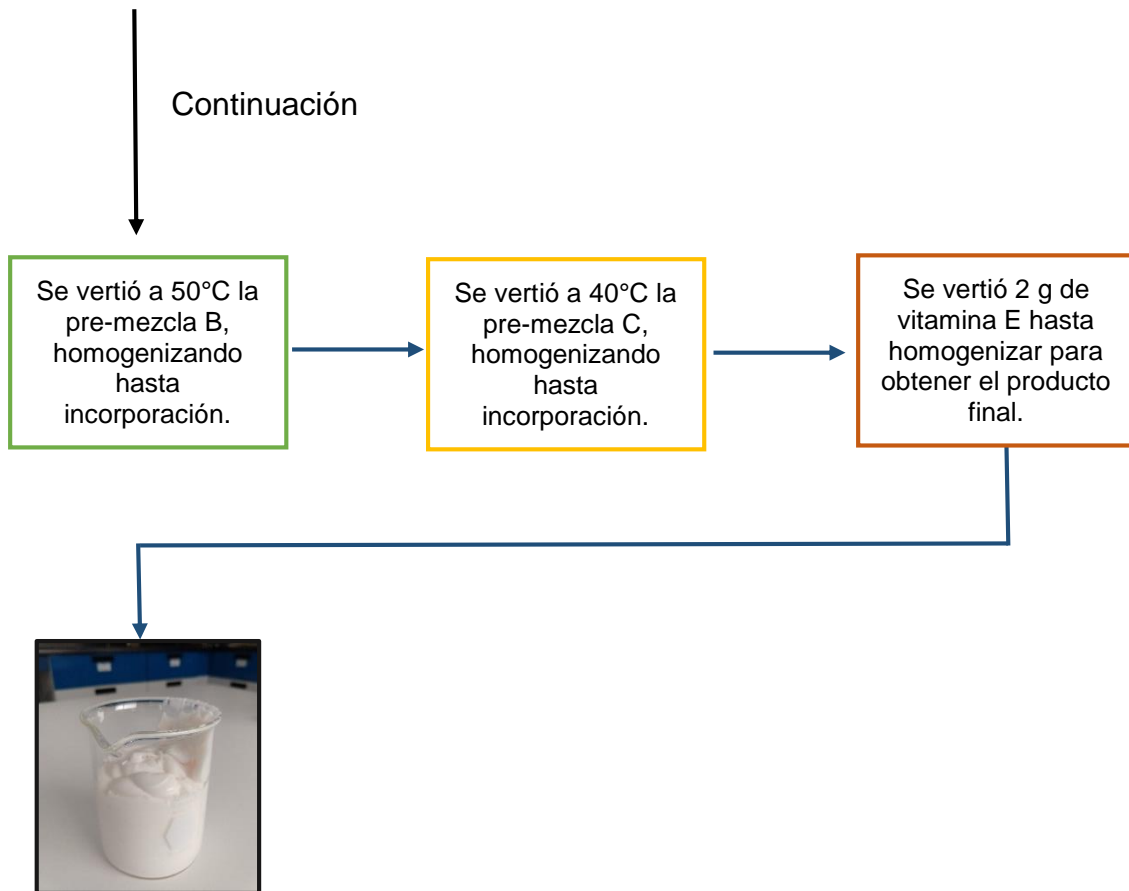


Figura 8. Elaboración de la forma farmacéutica de la crema fotoprotectora.

6.6 Evaluación de la crema fotoprotectora *in vitro*.

La evaluación *in vitro* se realizó con base a la formulación establecida por Symrise (información de carácter confidencial) en el cual se corrobora alcanzar el FPS 15, a través de la combinaciones de los filtros solares realizadas en el simulador de BASF®.

6.6.1 Evaluación de las características organolépticas de las cremas fotoprotectoras desarrollada y comercial.

Las propiedades organolépticas de las cremas evaluadas fueron determinadas a través de pruebas perceptivas sensoriales que permitieron describir las características físicas como la apariencia o aspecto, el color, el olor, la consistencia y la textura.

6.6.2 Parámetros fisicoquímicos de las cremas fotoprotectoras.

6.6.2.1 Determinación de viscosidad.

Para determinar la viscosidad de la crema fabricada y la crema comercial se utilizó un viscosímetro Brookfield® (DV-II Viscometer) con su juego de agujas. Las mediciones se realizaron por triplicado, manteniendo las muestras a temperatura de 25°C. Se registró la viscosidad en centipoise (cP) con la media de las tres determinaciones.

A continuación se observa el número de agujas y las velocidades de rotación usada para determinar la viscosidad de la crema fotoprotectora fabricada y comercial a un minuto de rotación de la aguja (Tabla 7).

Tabla 7. Número de agujas y velocidades de rotación usada para determinar la viscosidad de las cremas fotoprotectoras fabricada y comercial.

Producto evaluado	No. De aguja	Velocidad de rotación (rpm)
Crema fotoprotectora fabricada	6	20
Crema fotoprotectora comercial	4	20

6.6.2.2 Determinación de pH.

Previo al uso del equipo, se calibró con buffer de pH 4 y 7, corroborando el buen funcionamiento del electrodo (pendiente >80%). A efectos de medir el pH se utilizó un instrumento marca HANNA® Modelo HI 2210 de lectura digital que consiste en un potenciómetro conectado a un electrodo y a un sensor de temperatura. Al determinar el pH de la muestra, esta lectura debe estar dentro de un pH entre 4 y 5.5 con base en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). La temperatura de las muestras analizadas fueron de $25\pm 1^\circ\text{C}$, posteriormente se sumergió el electrodo en las muestras y el valor de pH se registró directamente en la pantalla digital del potenciómetro, luego de aproximadamente un minuto. Las lecturas de pH fueron efectuadas por triplicado y se registró como la media de pH.

6.6.2.3 Determinación de la densidad relativa.

Para este estudio se pesó con precisión el picnómetro metálico totalmente limpio, seco y vacío tres veces, posteriormente se adicionó agua destilada (25°C) y en enseguida se pesó con precisión por triplicado. Después, se retiró el agua del picnómetro y se secó para llenarlo con las muestras, procurando compactar la crema para evitar la formación de cámaras de aire al interior. Este procedimiento se realizó tres veces, y al final se calculó la densidad relativa por medio de la siguiente ecuación:

$$DR = \frac{(Mp + m) - Mp}{(Mp + w) - Mp} (DA)$$

Dónde:

DR= Densidad relativa de la crema fotoprotectora

Mp+m= Masa del picnómetro con muestra de crema fotoprotectora

Mp= Masa del picnómetro vacío

Mp+w= Masa del picnómetro con agua destilada

DA= Densidad del agua (1 g/mL)

La densidad relativa de la crema fotoprotectora fabricada y comercial se consideró como la media las tres determinaciones.

6.6.2.4 Estabilidad física, prueba de centrifuga.

Para esta determinación se utilizó la centrifuga Science MED® Modelo DM04152S. Se agregó las muestras en los tubos para centrifuga Falcon de 15 mL equilibrados (pesos similares de los tubo con muestra) y contrapuestos entre sí en el rotor de la centrifuga y enseguida se realizó la prueba, bajo las condiciones de velocidad de rotación de 2,500 y 3,000 rpm por 5 y 10 minutos. Las pruebas se realizaron por triplicado y se observó si hay o no separación.

6.6.2.5 Estabilidad térmica de la crema fotoprotectora.

Para determinar la estabilidad física de la preparación, se sometieron muestras de la crema fotoprotectora bajo condiciones de temperatura ambiente y 45°C a diferentes tiempos (1, 5, 10, 15, 20 y 30 días). Las muestras fueron evaluadas bajo observación macroscópica de fenómenos de floculación y/o coalescencia. El periodo de estudio de estabilidad física de la muestra a temperatura ambiente se extendió hasta seis meses.

6.6.2.6 Estabilidad microbiológica de la crema fotoprotectora.

Para el estudio de la estabilidad microbiológica de la preparación, bajo condiciones estériles se tomó una alícuota de crema con un asa bacteriológica estéril y se descargó en una placa de agar Mueller-Hinton. Posteriormente, la alícuota fue extendida en el agar para ser incubada a 37°C durante 24, 48 y 72 h. Una placa con agar Mueller-Hinton sin muestra fue incubada bajo las mismas condiciones como control de esterilidad. Ambas placas se observaron a los tiempos establecidos para determinar ausencia o presencia de crecimiento de microorganismos.

6.6.2.7 Contenido volátil.

El contenido volátil suele medirse por la pérdida de peso que experimenta la preparación durante 24 h en una estufa a 110°C y por diferencia de pesos se determina el contenido volátil que se expresa en porcentaje. Para ello, se registra el peso inicial de una muestra de crema y después de un día y temperatura establecida se registra el peso final.

$$\%CV = \frac{P_o - P_f}{P_o} \times 100$$

6.6.2.8 Tipo de emulsión (método de dilución de la gota).

Para determinar el tipo de emulsión que corresponde la preparación, a una muestra de crema fotoprotectora (10 g) se añadieron 10 mL de agua destilada y se observó si el agua se dispersa rápidamente, lo cual implica que tenemos una emulsión tipo O/W. Si se agregara un aceite, se lograría la dispersión si se aplica agitación vigorosa. Lo contrario si se tratará de una emulsión tipo W/O. El método de dilución de la gota está fundamentado en el principio de que una emulsión es miscible con el líquido que forma su fase externa.

6.7 Análisis sensorial.

Para la evaluación del perfil sensorial se seleccionaron 10 panelistas voluntarios para medir, analizar e interpretar la respuesta sensorial de las cremas fotoprotectoras identificadas con clave (estudio a ciegas) a partir de pruebas afectivas y descriptivas. A través de formularios se evaluaron aspectos como aspecto, color, olor, consistencia y textura con vocabulario común y se estudiaron aspectos cuantitativos usando escalas hedónicas establecidas mediante el perfil sensorial que incluyó un rango de 0 a 10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable. La media de esas determinaciones cuantitativas representadas a través del diagrama radial o de polígono irregular.

Las pruebas hedónicas son una herramienta muy efectiva en el diseño de productos y cada vez se utilizan con mayor frecuencia en las empresas debido a que los consumidores quienes, en su última instancia, convierten un producto en éxito o fracaso.

6.7.1 Parámetros evaluados de las pruebas sensoriales durante la aplicación.

Para asignar números a las evaluaciones de los consumidores (panelistas voluntarios) se utilizó la escala gráfica lineal (figura 9), que pertenece a la categoría de las escalas de intervalos. Consiste en una recta horizontal de dimensiones como anclajes verbales en los extremos para definir el máximo o el mínimo.

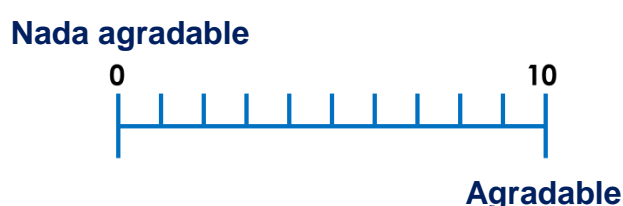


Figura 9. Escala lineal con anclaje verbal.

Para la evaluación de cada prueba sensorial se instruyó a 10 panelistas voluntarios, de 30 a 40 años de edad, de ambos sexos.

6.7.1.1 Espesor

Representa la cantidad percibida de producto entre dos dedos. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre el dedo índice. Posteriormente se presionó ligeramente contra el dedo pulgar y se froto horizontalmente 5 veces. Se separaron los dedos y se evaluó la sensación de cantidad que se quedó entre ellos. Se indicó el valor del grosor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.2 Fluidización

Representa la capacidad del producto para fundirse o licuarse durante la aplicación. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte posterior o interna del brazo. Con la ayuda del dedo medio de la otra mano, se aplicó 8 movimientos circulares suaves conforme a las manecillas del reloj. Se evaluó la capacidad del producto para fundirse o licuarse en la piel. Se indicó el valor de la fluidez con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.3 Suavidad

Representa la suavidad del residuo que deja el producto después de su aplicación y absorción. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano, el brazo o la espalda. Con ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se espació el producto con movimientos circulares suaves hasta completa absorción del producto. Se esperó 1 minuto y se evaluó la sensación de suavidad que deja. Se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.4 Sensación grasa

Representa la sensación grasa que deja el producto después de su aplicación. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano. Con la ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se esparció el producto con

movimientos circulares hasta completa absorción. Se evaluó la sensación grasosa que deja, se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.5 Esparcibilidad

Representa la facilidad de esparcir o dispersar el producto sobre la piel. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano. Con ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se esparció el producto con 8 movimientos circulares suaves conforme a las manecillas del reloj. Se evaluó la facilidad de esparcir el producto, se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.6 Residuo de película

Representa la cantidad de producto que se deja en la piel después de su aplicación y absorción. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano, el brazo o la espalda. Con ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se esparció el producto con movimientos circulares suaves hasta completa absorción. Se esperó un minuto y se evaluó el grosor del residuo que deja el producto, se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.7 Sensación suave

Representa la sensación suave que deja el producto después de su aplicación. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano. Con la ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se esparció el producto con movimientos circulares hasta completa absorción. Se esperó 1 minuto y se evaluó la sensación suave que deja, se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.7.1.8 Sensación agradable

Representa la sensación agradable que deja el producto después de su aplicación. Cada panelista se colocó lo equivalente a 50 μ L sobre la parte superior de la mano. Con la ayuda de los dedos anular y medio de la otra mano, se esparció el producto con movimientos circulares hasta completa absorción. Se esperó 1 minuto y se evaluó la sensación rica que deja, se indicó el valor con base a la escala de 0-10. Siendo 0 una percepción o experiencia nada agradable y 10 una experiencia totalmente agradable (Bouton F., 2018).

6.8 Análisis estadístico

Los datos de las cremas fotoprotectoras fueron analizadas estadísticamente realizando un Análisis de Varianza de dos vías (ANOVA) y un estudio *post hoc* Tukey con una $p < 0.05$. El programa utilizado para este análisis fue Excel 2013.

7. RESULTADOS

7.1 Evaluación *in silico* de los filtros mediante el simulador de BASF®.

A través de un estudio *in silico* fue posible estimar diferentes combinaciones de filtros solares que alcanzaron un FPS 15 y un tercio de UVA *in vitro*, respecto al FPS arrojado (ISO24443), haciendo uso del simulador para FPS y UVA de BASF®. La tabla 8 muestra algunas propuestas.

Tabla 8. Combinaciones de filtros solares seleccionados del simulador BASF® con FPS 15.

	Rango de RUV	Filtros Solares	Cantidad propuesta (%)	FPS	UVA
Combinación 1	UVA y UVB	Butil metoxidibenzoilmetano	5	15	9.1
		Salicilato de homomentilo	8		
		Octocrileno	6		
Combinación 2	UVA Y UVB	Drometrizol Trisiloxano	8	15	7.2
		Antranilato de mentilo	3		
		Etilhexil dimetil PABA	6		
Combinación 3	UVA y UVB	Butil metoxidibenzoilmetano	5	15	7.1
		Tetrasulfonato de fenil bencimidazol disódico	4		
		Salicilato de homomentilo	9		

Los resultados obtenidos (Figura 10) mostraron los datos de los filtros solares que alcanzaron un PFS 15 y un tercio de UVA a través del simulador BASF® para la formulación evaluada.

Los resultados observados muestran el rendimiento de las diferentes combinaciones de filtros UV seleccionados y el factor de protección solar que alcanza, además de una proyección en vivo que proporciona eficacia y seguridad.

7.2 Evaluación de las características organolépticas de las cremas fotoprotectoras.

Para esta evaluación, los caracteres organolépticos de las cremas fotoprotectoras fueron determinados a través de pruebas perspectivas sensoriales que permitieron establecer el aspecto, el color, el olor, la consistencia y textura. (Tabla 9).

Tabla 9. Características organolépticas de las cremas fotoprotectoras.

Cremas evaluadas	Caracteres organolépticos				
	Aspecto	Color	Olor	Consistencia	Textura
Crema fotoprotectora desarrollada	Homogéneo, uniforme	Beige	Agradable, aceptable	Poco viscosa	Suave
Crema fotoprotectora comercial	Homogéneo, uniforme	Blanco	Agradable	Poco viscosa	Suave

7.3 Evaluación de los parámetros fisicoquímicos.

En la tabla 10, se observan los parámetros fisicoquímicos evaluados como pH, densidad relativa, viscosidad y separación por centrifugación de la crema fotoprotectora desarrollada y comercial.

Tabla 10. Parámetros fisicoquímicos obtenidos de las cremas fotoprotectoras desarrollada y comercial.

	pH	Densidad relativa (g/mL)	Viscosidad (cPs)	Prueba de centrifuga
Crema desarrollada	5.39	1.3995	31,682.33	Pasa la prueba, no se observó separación de la formulación.
Crema comercial	7.63	1.0037	6,193.33	Pasa la prueba, no se observó separación de la formulación.

Los datos mostrados corresponden a la media de las mediciones con una n= 3.

Todos los parámetros fisicoquímicos se determinaron a 25°C.

7.3.1 Estabilidad térmica, microbiológica, contenido volátil y tipo de emulsión.

Los resultados de estabilidad térmica y microbiológica, así como contenido volátil y tipo de emulsión se muestran en la tabla (11). Para la estabilidad térmica de la preparación después de un mes de observación, no se observó floculación y/o coalescencia en las muestras evaluadas. Las muestras a temperatura ambiente continúan estables sin cambios físicos después de seis meses. Respecto a la estabilidad microbiológica de la crema, no se presentó crecimiento de microorganismos a lo largo del estudio (72 horas). La prueba de esterilidad no presentó crecimiento microbiano. El contenido volátil fue de 32.99% y el tipo de emulsión resultó en O/W por el método de dilución de la gota.

Tabla 11. Estabilidad térmica, estabilidad microbiológica, contenido volátil y tipo de emulsión de la fórmula fotoprotectora desarrollada.

Pruebas de la crema fotoprotectora desarrollada	Resultados											
• <u>Estabilidad térmica</u>	Temperatura ambiente						45°C					
Duración del estudio (días)	1	5	10	15	20	30	1	5	10	15	20	30
Floculación y/o coalescencia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Después de seis meses	Estable sin cambio físico						No determinado					
• <u>Estabilidad microbiológica</u>	Placa con muestra (crema)						Placa sin muestra (control de esterilidad)					
Duración del estudio (h)	24		48		72		24		48		72	
Temperatura 37°C	MA		MA		MA		MA		MA		MA	
• <u>Contenido volátil (%)</u>	Peso inicial (P _o)						Peso final (P _f)					
Masa (g)	20.1784						13.5196					
24 h, 110°C	32.99 %											
• <u>Tipo de emulsión (método de dilución de la gota)</u>	O/W											

(-) no presenta floculación y/o coalescencia mediante observación macroscópica. MA= microorganismos ausentes.

7.4 Evaluación del perfil sensorial.

Con base en el análisis sensorial de las cremas fotoprotectoras fabricada y comercial a través de pruebas afectivas y descriptivas inducido mediante un gráfico radial o de polígono irregular, como se aprecia en la tabla 12 y en las figuras 11 y 12, se obtuvieron la media y la desviación estándar (\pm DE) de las 2 muestras analizadas para cada

parámetro evaluado mediante una escala hedónica sensorial. Tales parámetros estimados fueron espesor, grasosidad, esparcibilidad, residuo de película, entre otros.

Tabla 12. Promedios y \pm DE (n= 10) de las cremas fabricada y comercial a partir de los valores del perfil sensorial.

Pruebas sensoriales	Promedio (crema fotoprotectora fabricada)	\pm DE (crema fotoprotectora fabricada)	Promedio (crema fotoprotectora comercial)	\pm DE (crema fotoprotectora comercial)
Espesor	8.4	0.547	6.5	0.836
Fluidización	8.33	1.505	8.5	0.971
Suavidad	8.5	1.378	8.6	0.966
Grasosidad	8.7	0.823	6.9	0.994
Esparcibilidad	8.166	1.329	8.875	0.834
Residuo de película	8.22	0.666	6.8	0.836
Sensación suave	8.714	1.253	8.7	0.823
Sensación rica	8.28	0.951	9	0.816

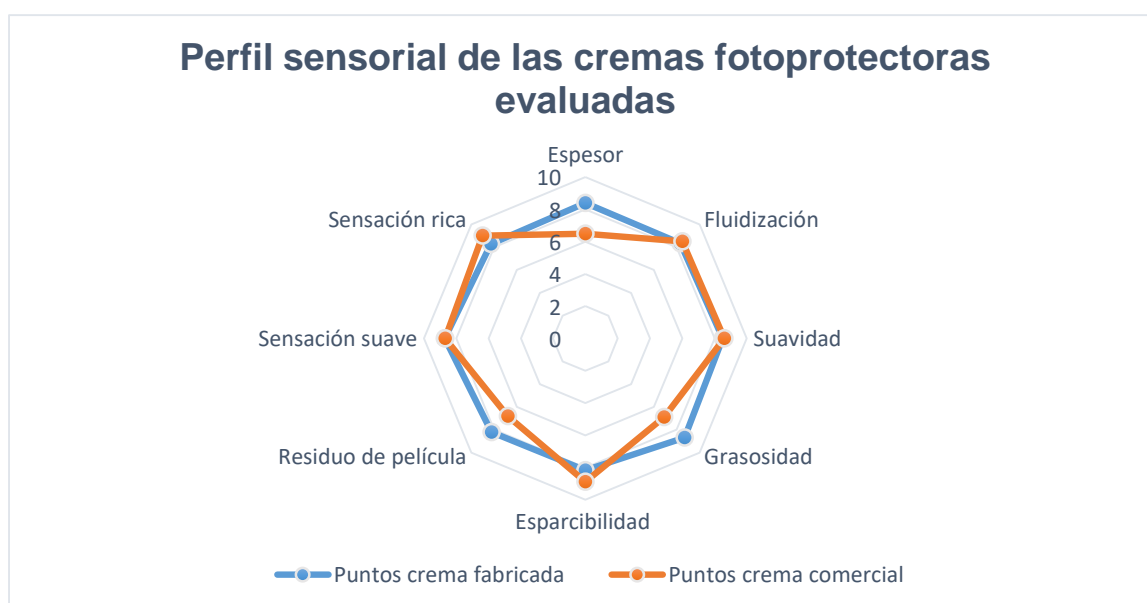


Figura 11. Gráfico radial o de polígono irregular del perfil sensorial de las cremas fotoprotectoras testadas. Los resultados se muestran como la media de diez mediciones.

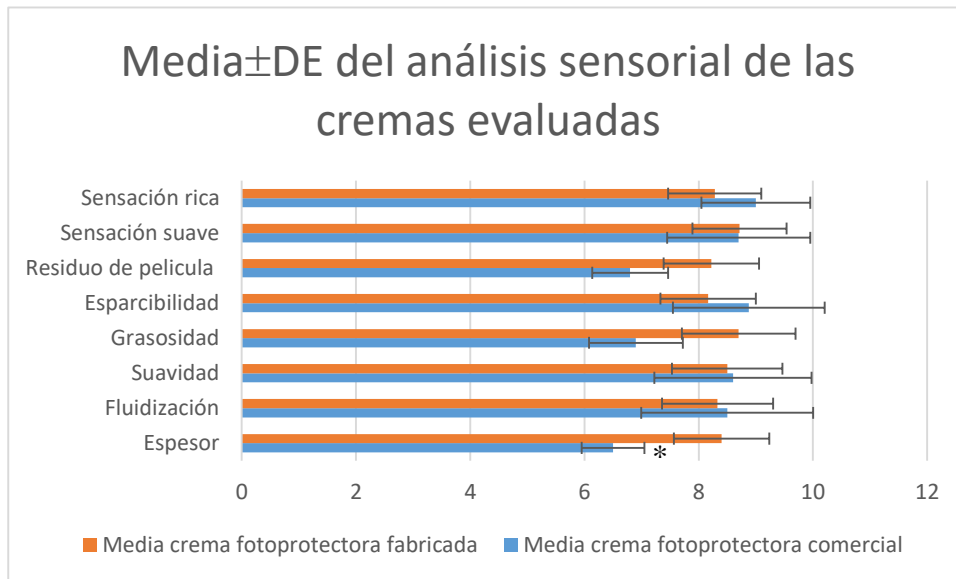


Figura 12. Gráfica del análisis sensorial de las dos cremas evaluadas comparando cada parámetro (media±DE).

7.4.1. Análisis estadístico del perfil sensorial

Se realizó el análisis de ANOVA de dos vías con una prueba *post hoc* Tukey con una $p < 0.05$ para los datos obtenidos del perfil sensorial para cada parámetro evaluado. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las cremas comercial y fabricada.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

8.1 Elección de la forma farmacéutica y componentes de la fórmula.

Para definir la forma farmacéutica idónea que permitió incorporar los filtros solares y los ingredientes activos, inicialmente se investigó que para el tratamiento de la exposición solar y enfermedades como cáncer de piel existe una amplia variedad de vehículos que van desde sólidos a los semisólidos y preparaciones líquidas. Dentro del grupo principal de preparaciones semisólidas, el uso de emulsiones se ha expandido en cosméticos como en preparaciones farmacéuticas. La aplicación de las emulsiones (cremas) ofrece ciertas características como la capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite. Además de ofrecer una gran ventaja respecto a otras formas cosméticas, la estabilidad frente a factores ambientales garantiza su conservación (Torres M., 2020). Las emulsiones son los vehículos más populares para incorporar idealmente ingredientes activos en ambas fases, acuoso y oleoso, para una mayor eficiencia. Los productos finales, el perfil reológico y la cantidad de polímeros, determinan que una película uniforme cubra la superficie asegurando la eficacia contra la radiación UV.

Los disolventes y los emolientes pueden tener un efecto profundo en la intensidad de absorbancia UV por los ingredientes activos en la longitud de onda que ellos absorben. Los formadores de película y los emulsificantes determinan la uniformidad y el espesor de la película formada en la superficie de la piel, lo cual a su vez determina el nivel de FPS, la durabilidad y la resistencia al agua (Barel A.O., *et al.*, 2009). La forma más efectiva de proteger nuestro organismo de la radiación solar es la utilización de piezas de vestuario y accesorios que impidan que ésta incida directamente sobre la piel y las mucosas. Prendas fabricadas a partir de tejidos naturales que permitan una adecuada transpiración, gorras y sombreros, así como gafas de sol son ineludibles (Bonet R. & Garrote A., 2010).

Por otra parte, la solubilidad y la fotoestabilidad de los filtros solares son generalmente características importantes que se necesitan para asegurar la efectividad protectora del producto solar. Se suelen emplear filtros hidrosolubles y liposolubles que estén presentes en ambas fases de la emulsión. Estas combinaciones mejoran la eficacia del producto, razón por la cual se emplean en factores de alta protección solar. La fotoestabilidad también puede afectar la actividad de los filtros debido a su descomposición, inducida por la luz, reduce su poder fotoprotector, pues descompone

en moléculas que no absorben radiación UV, además, de provocar fenómenos de fotoalergia y fototoxicidad, debido a la interacción de productos fotodegradados con excipientes del fotoprotector. Inclusive la fotoinestabilidad de un fotoprotector puede inducir la formación de radicales libres que pueden tener efectos tóxicos o mutagénicos sobre las células (López R., 2012)

Por lo tanto, la elección de los componentes de la formulación es fundamental para garantizar el desarrollo de un producto fotoprotector a base de los filtros solares, los emulsificantes y los emolientes, entre otros. La elección adecuada de cada uno de estos elementos, se debe tener en cuenta la sinergia de componentes entre sí que provocan la formación de un sistema estable y efectivo. Los salicilatos generalmente se usan para incrementar (efecto “booster”) otros absorbedores UVB. Con la tendencia a FPS más altos, octisalato u octil salicilato (etilhexilsalicilato) están siendo más usados, seguidos por homosalato u homomentil salicilato. Ambos materiales tienen la habilidad de solubilizar oxibenzona y avobenzona.

El octocrileno está químicamente relacionado con los cinamatos. Puede ser usado para incrementar el FPS y mejorar la resistencia al agua en una formulación dada. Es fotoestable y puede mejorar la fotoestabilidad de otros filtros solares.

La avobenzona es el único filtro UVA puro que ha sido aprobado por la FDA para usarse en fotoprotectores solares que no requieren receta médica o de venta libre (OTC) en los Estados Unidos. Proporciona fuerte absorción en el rango UVA I con pico de absorción a 360 nm (Barel A.O., *et al.*, 2009).

Por otra parte, la adición del Yogurtene® Balance (prebiótico) a la formulación desempeña un papel muy importante, ya que podría permitir la protección y la función de barrera para la piel y la hidratación, según estudios reportados por Givaudan Active Beauty (2005). También, reduce el crecimiento de bacterias patógenas en favor de microorganismos amigables presentes de forma natural en la epidermis. Sin embargo, no toda la flora beneficia a nuestra piel, sino existen microorganismos que pueden favorecer la sobreinfección y empeorar enfermedades de la piel como el acné y la psoriasis. Los productos solares se aplican superficialmente y en grandes áreas de la piel formando una película protectora, es decir, que tengan alta afinidad por el estrato córneo, por lo que permanece sobre las capas superficiales de la piel y la penetración hacia las capas más interiores de la piel sea mínima (López R., 2012).

Además, los probióticos podrían, en el futuro, ser benéficos en el tratamiento de las enfermedades de la piel de tipo inflamatorio, heridas y cáncer; sin embargo, es preciso realizar más estudios e investigación al respecto, porque lo publicado hasta el momento no es evidencia suficiente de protocolizarlos dentro del campo de la dermatología (Valenciana, 2020).

8.2 Diseño de la crema fotoprotectora.

El diseño del vehículo (chasis) que incorporó a los ingredientes activos consistió en elegir materias primas adecuadas que permitieron dar origen a la forma farmacéutica semisólida de la crema fotoprotectora.

Las funciones de los ingredientes activos y excipientes incluyen servir de soporte a los filtros solares, influir en la penetración de los filtros solares hacia la epidermis, contribuyendo así a la eficacia del preparado, mantener las características físicas y químicas de la piel normal (grado de humedad, pH), para mejorar sus mecanismos de defensa.

Las características de los excipientes deben ser buena tolerancia (no irritación, o sensibilización), inercia frente a los filtros solares, así como frente al material de acondicionamiento, estabilidad frente a factores ambientales para garantizar su conservación, consistencia conveniente para que su extensión sobre la piel sea fácil y pueda dispersarse, caracteres organolépticos agradables, capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y en aceite, capacidad para actuar en la piel seca o grasa.

De esta manera, se pudo determinar que los ingredientes activos y excipientes para la formulación tendrían que ser idóneos para poder tener las dos fases en la emulsión y por ende proporcionar estabilidad física y química a la fórmula. La forma farmacéutica así diseñada, incluyó los filtros solares (Protección UVA y UVB), glicerina (cosolvente), propilenglicol (conservante antimicrobiano), cera de abejas (emoliente), alcohol estearílico (agente de refuerzo), SymOcide® pH (conservador), goma xantana (agente gelificante), emulsiphos® (emulsionante), Dragoxat® (emoliente) Yogurtene® Balance y vitamina E (antioxidante).

8.3 Elaboración de la crema fotoprotectora.

Los módulos a considerar en la formulación de una crema son: agua destilada, oclusivos, emolientes, emulsificantes, espesantes, disolventes, humectantes, conservadores antimicrobianos y conservantes antioxidante, y pantallas solares. Por otra parte, los factores a considerar en las emulsiones son la viscosidad, los agentes emulsificantes y la velocidad de sedimentación. Las cremas con el tiempo pueden degradarse por ello la estabilidad de una crema también depende de su correcta formulación.

En nuestra investigación el desarrollo del producto consistió en un proceso de unión de fases. Para ello, primeramente se obtuvieron la fase acuosa, la fase oleosa y las pre-mezclas, resultando en la consistencia característica de una emulsión. Es por ello que se debe especificar la temperatura de formación de la emulsión. Por regla general, es mejor preparar las dos fases por separado tanto oleosa como acuosa. Casi siempre se añade el emulsionante a la fase externa, aunque hay excepciones a esta regla. Cuando se lleva a cabo una pre-mezcla de las fases, es común que se añada la fase interna gradualmente a la externa, mientras se agita. A veces se adoptan otros procedimientos de premezcla o se suprime la premezcla. Si la formula contiene vitaminas o aditivos al calor, se monitorea una temperatura más baja después de la emulsión para asegurar su efectividad, pero es importante tener en cuenta la solubilidad (Miranda, E., *et al.*, 2013).

Por otro lado, la utilización de excipientes adecuados en la formulación permitió la correcta incorporación de los filtros previamente disueltos. Tal es el caso del propilenglicol y la glicerina, cosolventes conservantes antimicrobianos.

Otras funciones de la glicerina en preparaciones cosméticas y farmacéuticas son la lubricación, humectación, emoliencia y evitar la evaporación de la fase acuosa en las emulsiones. La goma xantana se añadió en una pre-mezcla, este agente aumenta la viscosidad, además permite darle estabilidad a la fórmula desarrollada.

El tocoferol (vitamina E) es ampliamente usado en productos cosméticos solares, sinergizando sus efectos con la vitamina C, consiguiendo formulaciones cosmetológicamente aceptables, dotadas de un FPS más elevado y que, a la vez, ofrezcan un mayor espectro de protección frente al amplio abanico de los posibles efectos adversos que la exposición solar puede tener sobre la piel.

La aplicación tópica de vitamina E reduce el daño inducido por la radiación UVB e inhibe la fotocarcinogénesis. En modelos animales, la vitamina E disminuye el efecto de fotoenvejecimiento, inhibiendo el desarrollo de cáncer de piel y contrarresta la inmunosupresión después de la irradiación UV.

La aplicación tópica de vitamina E es particularmente ventajosa, especialmente porque la estructura lipofílica la hace cosméticamente atractiva para la aplicación y la absorción (Sivamani R.K, *et al.*, 2016).

Finalmente, cuando se adicionó el Yogurtene® Balance a la formulación, la crema fotoprotectora empezó a adquirir una mejor consistencia. La importancia de agregar Yogurtene® Balance es que además de ser un prebiótico, ayuda a reforzar la microbiota de la piel. El uso de prebióticos con el fin de modular la flora cutánea no se ha estudiado del todo, pero se considera un potencial factor que podría contribuir a modular la composición de esta flora, responsables de la hidratación natural y mantenimiento de una piel sana y joven, protegiendo contra la radiación ultravioleta.

Cabe mencionar que las concentraciones de uso de las materias primas estuvieron de acuerdo a lo recomendado en el manual de excipientes farmacéuticos para una forma farmacéutica crema, mientras que las concentraciones de los filtros solares se tomaron en cuenta de acuerdo a la bibliografía revisada en Symrise® y a la estimación *in silico* con el simulador BASF®.

8.4 Evaluación de la crema fotoprotectora.

8.4.1 Estudio *in silico*.

Los experimentos *in silico* son novedosos, ya que incorporan la computadora y los softwares de simulación. Por esta razón se realizaron tres combinaciones de filtros solares químicos, a través de un estudio *in silico* para obtener el FPS 15 y el UVA requerido mediante el simulador de BASF®. Recientemente, un FPS de 15 fue considerado como óptimo y recomendado por muchos doctores, sin embargo, el FPS recomendado depende no solo del tipo de piel de las personas, sino también la extensión de tiempo que se pretende estar expuesto al sol.

Un fotoprotector solar es considerado efectivo proporcionando protección solo si tiene un FPS de 15 o más. Un fotoprotector solar con un FPS de 15 bloquea alrededor del 93% de la radiación UVB. Un fotoprotector solar con un FPS de 30 bloquea alrededor

del 97% de la radiación UVB. En fotoprotectores con FPS superior a 30, el aumento adicional en la protección de la radiación UV es mínimo.

La mayoría de la gente generalmente se aplica los fotoprotectores solares muy escasamente. Así, el número de FPS escrito en la etiqueta del producto podría no necesariamente reflejar el FPS real en términos prácticos.

Seguido de la aplicación del fotoprotector solar, existe disminución gradual en su efectividad debida a factores tales como nadar, transpirar, enjuagar o la desintegración de la preparación debido a los rayos solares (Shai A., *et al.*, 2009).

El simulador de protección solar de BASF® es una herramienta que permite la estimación del factor de protección contra quemaduras solares (SPF), así como varias métricas UVA comunes. Esta herramienta ayuda al formulador a planificar la composición de los ingredientes activos en una formulación de protector solar, pero no reemplaza el trabajo de formulación experimental y las pruebas de FPS *in vitro* e *in vivo* del producto final.

Por otra parte, el simulador de Protección Solar de BASF® permite una mejor experiencia de usuario, como, realizar cálculos dinámicos inmediatos, comparar múltiples formulaciones y hasta reducir el tiempo de desarrollo de los productos de los fabricantes de protectores solares. Mediante este simulador, los usuarios pueden personalizar sus plataformas de simulador de acuerdo con sus necesidades, ajustando parámetros como el factor de protección solar (FPS) y las métricas de UVA, región y cantidad de aplicación. Los proyectos son fáciles de guardar para futuras referencias y los datos se pueden exportar en formato PDF o Excel.

El Simulador de Protección Solar se ha convertido en una herramienta de referencia de la industria y ha experimentado una mejora continua durante los últimos veinte años, al ser una plataforma gratuita facilita a los usuarios realizar diversas combinaciones y cálculos ilimitados en tiempo real van más allá de las métricas de SPF y UVA, e incluyen cálculos de protección contra la irradiación de luz azul (BASF®, 2020). Sin embargo existen otros simuladores como DSM's SUNSCREEN OPTIMIZER™, herramienta gratuita que permite a cada formulador desarrollar las fórmulas con filtros solares más eficientes, optimizar los existentes antes de realizar una gran cantidad de mediciones de FPS *in vivo*.

8.4.2 Evaluación *in vitro* del FPS y del UVA.

Mediante un estudio previo llevado a cabo por la empresa Symrise®, fue posible la evaluación *in vitro* del factor de protección solar (FPS) y del UVA de una formulación que incluye la mezcla de filtros solares utilizados en nuestro desarrollo, resultando en un FPS 15 y un tercio del mismo para el UVA. Los resultados precisos permanecen como información de carácter confidencial.

Actualmente, existen varias pruebas para la determinación del FPS *in vitro*. Todas son usadas como evaluaciones realizadas durante la fase de investigación y desarrollo. El primer método propuesto por Diffey (1989) aún es la referencia más acreditada. La característica fundamental de todos los métodos *in vitro* es que están basados en la medida espectrofotométrica de la absorbancia (calculada de la transmitancia) de una delgada película de producto aplicado sobre sustratos transparentes al UV. Estos sustratos deberían ser lo más cercano posible a las características físicas de la piel. La cantidad de producto aplicado varía de 0.7 a 2.0 mg cm². Existen diferentes tipos de sustratos adecuados, que pueden oscilar desde cintas quirúrgicas plásticas perforadas tales como Transpore™ a platos de plástico estandarizados tales como polimetilmetacrilato (PMMA).

- Cinta Transpore™: es una cinta quirúrgica (fabricada por 3M Health Care Company, Maine, USA). Es usada según el método de Diffey-Robson; esta cinta tiene una estructura perforada y permite la distribución de la muestra de fotoprotector en un modo similar a la superficie irregular de la piel.
- Platos de PMMA pulidos con arena: este sustrato es fácil de usar y puede ser suministrado con una rugosidad reproducible (Schonberg GmbH, Munich, Germany). Los platos tienen un área de 2 cm² y una rugosidad de 5 mm. Las características de este sustrato atiende la recomendación de la ISO 24443 para la evaluación *in vitro* de la protección UVA.

Es posible señalar varios factores y variables que son capaces de afectar la precisión y la repetibilidad de los métodos de evaluación *in vitro* del FPS. Los más importantes son:

1. Diferentes composiciones de filtros
2. La formulación de los fotoprotectores solares
3. El grosor y la homogeneidad de fotoprotectores solares aplicados
4. El tipo de espectrofotómetro

5. Los sustratos usados y su rugosidad relativa

La principal preocupación acerca de este tipo de evaluación es la falta de datos que apoyen la correlación con los resultados *in vivo*.

A la fecha, el método *in vivo* es aún el estándar oficial para la protección UVB (ISO 2444:2010), por lo que desarrolladores del producto deberían realizar la prueba *in vivo* en el producto final y la prueba *in vitro* durante todas las fases de desarrollo prestando atención a los asuntos éticos y en los costos.

Para proporcionar indicaciones prácticas, se sugieren dos métodos *in vitro* que han sido probados y están entre los más confiables:

- Método A

Basado en el método de Diffey-Robson. El soporte usado es una cinta quirúrgica perforada Transpore™ cortada en fragmentos de 20 cm² de área, en la cual una cantidad de 0.0400 ± 0.002 g (2 mg cm⁻²) del producto es pesada y puesta en pequeños lugares a través de toda el área. La cinta se posiciona en una escala donde la fase se extiende con una cuna de dedo, realizando un patrón de seis movimientos en direcciones horizontal, vertical y circular, verificando la presión aplicada en todos los movimientos, lo cual es un problema y debería desarrollarse un procedimiento interno a ejecutarse en el laboratorio para ser repetible. Al menos tres cintas tendrían que ser preparadas para cada producto, registrando cinco medidas para cada cinta, por lo tanto se recopilan quince espectros.

- Método B

Es un método que se adaptó a UVB a partir del método estándar *in vitro* para la determinación de protección UVA (ISO 24443:2012). El soporte usado es un plato de plástico de polimetilmetacrilato (PMMA) con un área de 25 cm² y rugosidad estandarizada de 5 mm, en el cual una cantidad de 0.0320 ± 0.0005 g (1.3 mg cm⁻²) de producto es pesada y puesta en pequeños lugares a través de toda el área. El plato se posiciona en una escala donde la fase se extiende con una cuna de dedo presaturada, realizando una secuencia de seis movimientos en direcciones horizontal, vertical y circular, verificando la presión aplicada durante la extensión de la fase. Antes de la medición, la muestra se coloca en un lugar oscuro mínimo 15 minutos, permitiendo la evaporación de los componentes volátiles. Tres platos se preparan para cada producto, registrando cinco medidas para cada plato, por lo tanto se recopilan quince espectros.

En ambos métodos, los espectros se obtienen con un espectrofotómetro apropiado, con longitudes de onda de 290 hasta 400 nm, con un esquema de incrementos de 1 nm.

El FPS *in vitro* es definido como:

$$\text{FPS in vitro} = \frac{\int_{\lambda=290-400\text{nm}} E(\lambda)I(\lambda)d(\lambda)}{\int_{\lambda=290-400\text{nm}} E(\lambda)I(\lambda)10^{-A(\lambda)} d(\lambda)}$$

Donde E (l) es el espectro de acción del eritema a la longitud de onda l. I(l) es el espectro de radiación recibida de una fuente UV a la longitud de onda l. A(l) es la absorbancia monocromática de la capa de producto evaluado a la longitud de onda l. d(l) es la medida de longitud de onda (1 nm).

Ambos métodos se presentan con condiciones de operación altamente estandarizadas como el operador, las condiciones ambientales, los sustratos empleados y los instrumentos. La comparación de presiones de extensión diferentes del producto de 100 ± 15 g y 200 ± 15 g, en un mismo sustrato, no son estadísticamente significativas en términos de repetibilidad.

Los dos parámetros fundamentales en el proceso para la medición del FPS *in vitro* son la correlación *in vivo* y la reproducibilidad. El método B con una presión de extensión de 200 ± 15 g, es el más confiable respecto a la reproducibilidad y la precisión. Sin embargo, el método A puede ser considerado como un método *in vitro* útil durante la fase de investigación temprana, especialmente en los laboratorios con financiamiento y equipo limitados. En este caso, la correlación no está influenciada por la elección de presión por el operador (100 ± 15 g o 200 ± 15 g).

El problema de fotoestabilidad de los filtros UV también debería ser considerado en esta etapa. Es necesario buscar la potencial aplicación en humanos para verificar que los nuevos productos no presentan problemas de fotoestabilidad. Esta evaluación puede ser llevada a cabo usando simuladores de radiación solar (ISO 24443:2012).

En la actualidad, es muy importante asumir que para un laboratorio es posible optimizar métodos internos y protocolos para lograr resultados *in vitro* repetibles y predecibles, mientras que es extremadamente difícil desarrollar métodos reproducibles e igualmente confiables entre diferentes laboratorios debido a las variables externas (ambiente, operador, etc. (Buso P., *et al.*, 2017).

La luz UV es reconocida por el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud y Ambientales de los Estados Unidos, como el principal agente etiológico de un gran número de cáncer

de piel, quemaduras y estrés oxidativo. A pesar de los datos controversiales sobre fotoirritación, fotosensibilización y dermatitis por contacto, los fotoprotectores solares sintéticos y minerales son usados para prevenir el daño a la piel inducido por la radiación UV y son muy comunes en variadas formulaciones para el cuidado de la piel (Buso P., *et al.*, 2017).

Las “claims” para la protección UVA para varios productos difieren entre los países. En Japón, cuatro grados de protección UVA está indicado, lo cual está basado en el valor del factor de protección UVA. En la Unión Europea se requiere indicar un “claim” de “amplio espectro” o “protección UVA” en los productos fotoprotectores solares, si el factor de protección UVA es al menos un tercio ($1/3$) del FPS etiquetado y su longitud de onda crítica mínima es de 370 nm. En los Estados Unidos, la FDA requiere que el término “amplio espectro” sea usado solo en productos con una longitud de onda crítica mínima de 370 nm y un FPS de 15 o mayor. Además, la información sobre el producto debe declarar que usando fotoprotectores solares podría reducirse el riesgo de cáncer y envejecimiento de la piel. Otros países tienen regulaciones similares a aquellas en Japón o la Unión Europea, sin embargo prácticas estandarizadas de regulación aún no están establecidas (NOM-141-SSA1/SCFI-2012).

En México, los productos para la protección solar deben ofrecer un grado mínimo de protección frente a las radiaciones UVB y UVA, con un FPS de 6 frente a la radiación UVB y un FPS frente a la radiación UVA de al menos $1/3$ del FPS UVB. Un FPS 15 con un factor mínimo de protección UVA recomendado de $1/3$ y una longitud de onda crítica mínima recomendada de 370 nm, clasifican a los productos solares de protección media (NOM-141-SSA1/SCFI-2012).

8.4.3 Evaluación de las características organolépticas.

La crema fotoprotectora elaborada, además de la crema fotoprotectora comercial, fueron evaluados en cuanto a sus características organolépticas que incluyeron, aspecto, color, olor, consistencia y textura. Ambas cremas fotoprotectoras demostraron ser mezclas homogéneas, de consistencia poco viscosa, libres de partículas extrañas, con aspecto y color característicos.

Con respecto al color, la crema comercial fue color blanco con olor a rosas en comparación con la crema fabricada que presentó un color blanco con un olor aceptable.

La crema fabricada conserva sus características organolépticas después de seis meses de ser fabricada y no presenta separación.

Las cremas fotoprotectoras en la actualidad son las formas farmacéuticas que presentan apariencia agradable y adecuada para ser usados como protección ante la radiación ultravioleta, con acción terapéutica a nivel dermatológico o tópico.

Las emulsiones tienen gran importancia para formular productos dermatológicos y cosméticos, dado que satisfacen las exigencias fisiológicas de la piel y pueden liberar uniformemente materias hidrosolubles y liposolubles en la piel (Castillo A., 2016).

8.4.4 Evaluación de las propiedades fisicoquímicas.

Las propiedades fisicoquímicas evaluadas de la crema fotoprotectora elaborada fueron el pH, la densidad relativa, la viscosidad, la separación de fases, la estabilidad térmica, la estabilidad microbiológica y el contenido volátil. Según el pH de las muestras de la crema fotoprotectora fabricada y comercial se observó que los valores estaban dentro del rango esperado, es decir entre 5.0 y 7.0 (Orlandi M., 2004).

El manto ácido de la piel es el medio acuoso de nuestra barrera hidrolipídica que proporciona a la piel sana su pH ligeramente ácido, entre 4.5 y 5.9. La piel tiene un pH fisiológico ácido por sus importantes funciones protectoras. Que el pH se mantenga en ese rango es fundamental para la integridad de la barrera de la piel y para sus funciones antimicrobianas. Por lo tanto, el manto ácido permite el correcto desarrollo de la microbioma normal de la piel y crea una barrera que protege frente a patógenos y agentes externos irritantes, y frente a la deshidratación interna de la piel. Se sabe que el uso de cosméticos, de cualquier tipo, determina valores levemente más alcalinos. Cualquier cambio de pH que no sea compensado inmediatamente, estimula la piel para producir más ácido para restablecer el sistema buffer. La capacidad de neutralizar dependerá de la habilidad de las capas más profundas para enviar ácidos a la superficie, siendo el dióxido de carbono la sustancia más rápida en obtenerse (Orlandi M., 2004).

Por otra parte, respecto a la densidad relativa de las cremas fotoprotectoras evaluadas los resultados fueron similares a la densidad del agua (1 g/mL).

Otra de las pruebas evaluadas fue la viscosidad. La crema fotoprotectora evaluada presentó una viscosidad de 31,682.33 cPs y la crema comercial una viscosidad de

6,193.33. Este dato correlaciona con la consistencia que exhibió la crema fotoprotectora, ya que la viscosidad permitirá a la crema más tiempo en la zona de administración y así asegurarnos de que el ingrediente activo se absorba.

Una de las propiedades fisicoquímicas evaluadas en la crema fotoprotectora fue la separación por centrifuga en la cual se obtuvo que no hubo separación de fases y esto es gracias a que los ingredientes activos en este caso los emulsificantes, estabilizantes, conservadores y emolientes fueron fundamentales para la formulación de la crema fotoprotectora y evitar que separación en las fases.

Las propiedades reológicas de las formas farmacéuticas semisólidas en este caso las cremas, es fundamental debido a que tienen una gran influencia en la estabilidad y en la textura de los productos. En este estudio se considera la determinación de viscosidad debido a la relación entre estos parámetros para definir dicho comportamiento.

La viscosidad de una muestra depende siempre de su temperatura. Por lo que, siempre debería medirse la muestra en condiciones isotérmicas. La viscosidad de una emulsión cuando hay un exceso de fase continua es virtualmente la viscosidad de dicha fase. Al aumentar la proporción de la fase interna aumenta la viscosidad de la emulsión hasta un punto en que la emulsión deja de ser líquida. Cuando el volumen de la fase interna sobrepasa el de la externa, se aglomeran las partículas de la emulsión y la viscosidad aparente es parcialmente viscosidad estructural (Cayambe K., 2014).

El lograr que una emulsión perdure con las características deseadas a través de un determinado tiempo, no es algo sencillo, depende de los siguientes factores: la viscosidad de la fase continua y de la emulsión terminada, el tamaño de partículas, emulsificantes, estabilizantes, la diferencia de densidad de ambas fases, el tamaño de partícula, las circunstancias de almacenamiento, o sea, las temperaturas altas y bajas, la agitación y vibración, la dilución durante el almacenamiento o el uso (Fernández E., 2003).

Los factores que afectan la estabilidad física de una emulsión son: sedimentación y/o cremado, agregación y coalescencia (ruptura de la emulsión). La tensión interfacial tiende a disminuir la superficie de separación, lo que induce a la agregación de partículas. En este fenómeno, llamado coalescencia (irreversible) las partículas dispersas se engrosan cada vez más hasta producir la separación de las fases. Para

contrarrestar este fenómeno se emplean tensoactivos que se orientan hacia la interfase y que establecen uniones entre ambas fases, sin embargo la crema fotoprotectora evaluada no presenta fenómeno de floculación y/o coalescencia mediante observación macroscópicamente como se ilustra en la tabla 9, por lo que, al someter una muestra de la crema fotoprotectora a 45°C durante un mes, se considera que la emulsión tendrá una estabilidad física de por lo menos un año (Reyes P., *et al.*, 2012).

La contaminación microbiana puede ser por bacterias, hongos y levaduras, y se puede presentar durante la manufactura, dispensación y almacenamiento de los productos. En las emulsiones W/O, la proliferación bacteriana es escasa ya que la fase continua oleosa impide la proliferación de los microorganismos porque la fase acuosa se encuentra protegida por los glóbulos de la interfase, es decir, el microorganismo debe traspasar la interfase para llegar a la fase acuosa. En cambio en las emulsiones O/W, los microorganismos pueden proliferar rápidamente debido a la interacción que se produce entre los emulgentes no iónicos y los conservantes de tipo parabenos, ya que los emulgentes no iónicos inhiben el efecto antimicrobiano de los parabenos.

La prueba de estabilidad microbiológica de la crema fotoprotectora se llevó a cabo bajo condiciones estériles incubadas en una placa con muestra en agar Mueller-Hinton (medio de cultivo recomendado universalmente para la realización de la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos). Además, de una placa con agar Mueller-Hinton sin muestra fue incubada bajo las mismas condiciones como control de esterilidad, resultando ausencia de crecimiento de microorganismos, por ende el uso correcto de conservantes en una emulsión es efectivo en bajas concentraciones y puede atacar una gran variedad de bacterias, hongos y levaduras en un amplio rango de pH y temperatura (Reyes P., *et al.*, 2012).

La crema fotoprotectora evaluada corresponde a una emulsión O/W, mediante el método de dilución de gota. Existen varios métodos: método de la gota, método de los colorantes, método de la conductibilidad, sin embargo el método de dilución de gota es el más empleado, consiste en invertir una muestra de la emulsión en 30 mL de agua destilada, si después de una ligera agitación la porción añadida difunde en el agua, la emulsión es de fase externa acuosa (W/O). Si la porción no difunde y se queda en la superficie del agua, la emulsión es de fase externa oleosa (O/W). El método de la dilución se basa en que no importa la cantidad que se agregue o aumente de medio dispersante, el medio disperso siempre permanecerá en emulsión si la cantidad de éste

se mantiene constante. Por tanto, para las emulsiones que contienen aceite disperso en agua (O/W) es posible adicionar cualquier cantidad de agua y no se romperá la emulsión (Fernández E., 2003).

El contenido volátil de crema fotoprotectora evaluada fue de 32.99%. Suele medirse por la pérdida de peso que experimenta la preparación durante 24 horas en una estufa a 110°C y por diferencia de pesos, es expresada en porcentaje.

8.4.5 Análisis sensorial.

De acuerdo a la norma ISO 5492 el análisis sensorial es: “la ciencia relacionada con el examen de los atributos perceptibles (propiedades organolépticas) de un producto por los órganos de los sentidos, por lo tanto las principales características del análisis sensorial son identificar, medir científicamente, analizar e interpretar (Suárez, L., *et al.*, 2020).

En las pruebas hedónicas se le pide al consumidor que valore el grado de satisfacción general (liking) que le produce un producto utilizando una escala que le proporciona el analista. Estas pruebas son una herramienta muy efectiva en el diseño de productos y cada vez se utilizan con mayor frecuencia en las empresas debido a que son los consumidores quienes, en última instancia, convierten un producto en éxito o en fracaso. Hasta hace no mucho era el departamento de marketing e investigación comercial de las empresas el único implicado en la evaluación e intención de compra del consumidor, pero es importante distinguir entre el análisis sensorial y marketing, ya que las pruebas sensoriales se hacen “a ciegas”, sin informar de aspectos como precio o marcas, y puede suceder que un producto tenga una alta valoración hedónica por el consumidor pero no tenga éxito en el mercado. No obstante, es difícil que un producto de baja valoración hedónica tenga éxito en mercado por muchos esfuerzos que haga el departamento de marketing. Por todo esto, las pruebas hedónicas de consumidores previas al trabajo de marketing resultan ser de mucha utilidad en la gestación y puesta en el mercado de nuevos productos (Covadonga M., 2014).

Se evaluó el perfil sensorial de la crema fotoprotectora fabricada y la crema fotoprotectora comercial mediante el gráfico radial o de polígono irregular, el cual nos permite comparar la respuesta de los panelistas acerca de los parámetros evaluados de las cremas fotoprotectoras. La evaluación se realizó por medio de una escala hedónica que va de 0 a 10.

Los resultados del análisis sensorial fueron reportados en la tabla 12. Las variables estudiadas fueron espesor, fluidización, suavidad, grasosidad, esparcibilidad, residuo de película, sensación suave y sensación rica.

Lo que se quiere lograr durante un análisis sensorial es el entender la importancia de las características sensoriales y el papel que juegan en la experiencia sensorial que lleva a cada consumidor al momento de decidir su aceptación o agrado hacia un producto (Suárez, L., *et al.*, 2020).

El gráfico radial o polígono irregular (figura 11), muestra datos multivariados en forma de diagrama bidimensional de tres o más variables cuantitativas. Estos se presentan en un eje que comienza en el centro del gráfico. Por tanto, el uso del gráfico radial es útil para ver que variables tienen valores similares o si hay valores extremos entre cada variable. Es necesario identificar a qué indicador corresponde cada eje y destacar en su escala el valor del dato. Al unirse los puntos de los valores de cada indicador se obtiene un polígono irregular que representa el perfil del conjunto en estudio de acuerdo a los indicadores considerados (García S., 2009).

Los resultados del análisis sensorial mediante el gráfico radial muestra la comparación de las variables cuantitativas de la crema fotoprotectora fabricada y la comercial. Por lo que, al utilizar este tipo de gráfico nos permite ver rápidamente que variables son altas o bajas en un conjunto de datos. Es decir, si va asociado o vinculado a un rendimiento y si el conocimiento que tenemos es muy eficiente. Esto nos permite ver rápidamente que la evolución de las variables de las cremas fotoprotectoras fabricada y comercial muestra una diferencia en espesor, mientras que los demás valores de los parámetros tienen similitud.

Se realizó un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) donde no se encontró diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95.0% ($p < 0.05$) entre los grupos evaluados y comparados, la crema fotoprotectora fabricada y la crema fotoprotectora comercial. Una prueba *post hoc* Tukey confirmó estos resultados.

Es fundamental conocer los factores sensoriales a la hora de elegir y manufacturar un protector solar. Por lo que, la esparcibilidad es una de los principales ya que buscamos una aplicación rápida, sencilla y uniforme.

Por otra parte, la consistencia es un factor que hay quienes decantan hacia una consistencia fluida y hay quienes prefieren que la consistencia sea densa, por lo que

no existe un punto medio. Por lo que en general, la consistencia recomendada es que no sea pegajosa ni untosa. Es decir, evitar que los fotoprotectores dejen la piel grasa y con más brillo de lo deseado.

Por esta razón, cada una de las variables estudiadas son factores importantes al optar y elegir un fotoprotector, es necesario conocer el fototipo de piel, saber qué tipo de rayos ultravioleta protege el producto. En general, todos filtran los rayos UVB, pero también existen los que filtran UVA. Así como aquellos que son resistentes al agua.

De todas las cualidades de una piel sana y bonita, la luminosidad y la vitalidad son las que más valoran las mujeres, seguidas por la firmeza, sobre todo para aquellas que pasan de los 35 años. La suavidad, la ausencia de imperfecciones y la uniformidad en el tono (sin manchas) son los otros atributos más valorados (Hernández L., 2018).

9 CONCLUSIONES.

Con base en la hipótesis propuesta, la forma farmacéutica semisólida (emulsión) es eficaz debido a que la mezcla de filtros solares alcanza un factor de protección solar (FPS) 15 y 1/3 UVA según reportes de evaluaciones *in vitro* de la empresa Symrise®. Además, incluir prebióticos a la crema fotoprotectora podría reforzar la barrera cutánea, mantener y proteger el equilibrio de la piel.

A través del estudio *in silico* usando el simulador de BASF® se obtuvo la combinación específica de filtros solares que fueron usados para la formulación de la crema fotoprotectora.

La crema fotoprotectora fabricada presentó características organolépticas semejantes a la de la crema fotoprotectora comercial. Respecto, a los parámetros fisicoquímicos, el pH de la crema fotoprotectora fabricada fue de 5.39, correspondiente al rango esperado, es decir entre 5.0 y 7.0. Presentó una viscosidad de 31,682.33 cPs. Para la prueba de separación por centrifuga no hubo separación de fases, además de la ausencia de crecimiento de microorganismos y de fenómenos de floculación y/o coalescencia.

Se evaluó el perfil sensorial de las fórmulas fotoprotectoras desarrollada y comercial a partir de pruebas organolépticas por medio de un grupo de panelistas voluntarios, mediante un gráfico radial presentando la comparación de las variables de las cremas fotoprotectoras.

Los atributos sensoriales de la crema fotoprotectora fabricada resultaron satisfactorias al obtener características sensoriales agradables como, suavidad sensación rica, suave y fluidización, logrando una aceptación o agrado hacia el producto, asimismo la crema fotoprotectora comercial obtuvo buena esparcibilidad y suavidad.

10 PERSPECTIVAS.

- Comprobar el Factor de protección solar (FPS) 15 y el UVA *in vitro* que se desarrolló en la formulación.
- Uso de otros simuladores para un manejo fácil y versátil en la formulación de fotoprotectores solares, evitando costosos estudios *in vitro* e *in vivo*.
- Realizar pruebas de estabilidad de prototipos de protectores solares de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- Panelistas entrenados para la evaluación sensorial.
- Comparar la crema fotoprotectora fabricada con más productos comerciales para evaluar el UVA.
- Uso de prototipos, materias primas que mejoren las perspectivas sensoriales.

11 REFERENCIAS.

Abreu *et al* (2004). Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet Spectrophotometry, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 40, n. 3, jul. /set.

Al-Ghazzewi, FH & Tester, RF (2014). *Impacto de los prebióticos y probióticos en la salud de la piel. Microbios beneficiosos*, 5 (2), 99-107.

Álvarez, T., & Peña, J. (2018). Evaluación de la eficacia cosmética *in vivo* de fórmulas cosméticas elaboradas con aceites esenciales de *aristeguetia glutinosa* (matico) y *ocotea quixos* (ishpingo). Consultado 30 Mayo de 2021, de Universidad Politécnica Salesiana Unidad de Posgrados.

Barel A.O., Paye M., Maibach H.I. (2009). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Third Edition. Editorial Informa Healthcare USA, Inc. New York, páginas 301, 316-319.

BASF® (2018). Consultado 05 jun 2021. Sitio web: https://www.basf.com/ar/es/media/news-releases/20180/111/BASF_presenta_una_nueva_generacion_de_su_Simulador_de_Proteccion_Solar.html#:~:text=Estas%20simulaciones%20proporcionan%20informaci%C3%B3n%20sobre,los%20filtros%20UV%20de%20part%C3%ADculas

Battle, C. (2005). *Factor de Protección Solar*. Elsevier, 24, 69-71.

Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. (2019). Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol*. 19(11):688-701.

Bohórquez, J., & Pérez, J. (2007). Ultraviolet radiation. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 9, 98-99.

Bonet R. & Garrote A. (2010). Fotoprotección, *Novedades. Ámbito Farmacéutico, Cosmética*, Vol). 29, Núm 3, 78-84.

Bouton F. **(2018)**. Análisis sensorial de ingredientes en polvo y su impacto en emulsiones formuladas. *Industria Cosmética*, 008, 30-34.

Bray, F., Ferlay., J., Soerjomataram, I., Slegel., R., Torre, I., & Jemal, A. **(2018)**. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*, 68, 394-424.

Buso P., Radice M., Baldisserotto A., Manfredini S., Vertuani S. **(2017)**. Guidelines for the Development of Herbal-Based Sunscreen. Capítulo 4. *IntechOpen.com*, 46-49, 51.

Bustamante, M., Oomah, BD, Oliveira, WP, Burgos-Díaz, C., Rubilar, M. y Shene, C. **(2019)**. Potencial de probióticos y prebióticos para el cuidado de la piel, el tracto urogenital femenino y el tracto respiratorio. *Folia Microbiol* 65, 245–264 (2020).

Calvo, B. **(2015)**. PRÁCTICAS DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA I. Consultado 26 de noviembre 2020, de UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO FACULTAD DE FARMACIA Link:<https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/27648/Cuaderno%20de%20pr%C3%A1cticas%20TF%20I%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Cañarte, K. **(2010)**. Radiación Ultravioleta. Y su efecto en la salud. *Revista Ciencia UNEMI*, 3, 26-33.

Castillo A. **(2016)**. Consultado 26 de noviembre 2020, de Farmacia y Bioquímica U.N.M.S.M.http://www.proyectolumbre.com/revistas/5/documentos/3_SEMISOLIDOS.pdf.

Cayambe K. **(2014)**. Métodos para la elaboración y control de calidad de las cremas farmacéuticas. Consultado 27 de noviembre 2020, de Universidad Técnica de Machala Sitio web: <https://es.slideshare.net/khathybeth/control-de-calidad-cremas>

Copovi, J. **(2019)**. Tipos y Variedades de emulsiones cosméticas y para que se recomiendan. Consultado 24 de Abril 2021, de Formación Oline Nutridermo Sitio web: <https://www.formaciononlinenutridermo.com/tipos-y-variedades-de-emulsiones-cosmeticas-y-para-que-se-recomiendan/>

Covadonga, M. **(2014)**. INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS SENSORIAL Estudio hedónico del pan en el IES Mugaros. Consultado 03 de Abril 2021, de SGAPEIO Sitio web: <http://www.seio.es/descargas/Incubadora2014/GaliciaBachillerato.pdf>

Cristóbal A. **(2018)**. El PH de la piel y de los cosméticos. Consultado 28 Marzo 2021, de Instituto Europea Dermocosmética. Link: <https://www.institutodermocosmetica.com/>

Cruz Carpena, M^a Teresa **(2015)**. *Estudio de formulaciones dermofarmacéuticas para protección solar*. Consultado 25 Abril de 2021. [Trabajo Fin de Grado].

Cuadrado, O. **(2011)**. Solar cosmetics: premature aging and sun protection. *Ciencia y Salud Virtual*, 3, 133-144.

Deevya, L., Rao, N., & Joshua, L. **(2010)**. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Internacional Journal of Dermatology*, 49, 978-980.

Draelos Z. **(2009)**. *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*. CRC Press; N°. 1 edition.

Duran, C. **(2014)**. Emulsiones previo, Scribd, <https://es.scribd.com/document/215312711/EMULSIONES-PREVIO>. Consultado 21 Noviembre 2020.

<https://es.scribd.com/document/215312711/EMULSIONES-PREVIO>. Día de consulta: 21 noviembre 2020.

Duro, E., Campillos, M., & Causín, S. **(2003)**. El sol y los filtros solares. *Medifam*, 13, 159-165.

Farmacopea Argentina 7° Ed. Vol. III.

Faustino, A., Miranda, J. **(2009)**. Emulsiones Farmacéuticas. Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Química. Sitio web: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Emulsiones2_5453.pdf

Fernández, E. **(2003)**. Control de Calidad. Elsevier, 17, 70-75.

García, S. **(2009)**. GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE GRÁFICOS ESTADÍSTICOS. Consultado 22 noviembre 2020, de Instituto Nacional de Estadística e Informática Sitio web: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/metodologias/libro.pdf> Lim H.W

Garrote, A & Bonet, R. **(2008)**. Fotoprotección. Factores de protección y filtros solares. ELSEVIER, 27, 63-73

Hernández, L. **(2018)**. Test: Descubre cuál es tu tipo de piel y cómo cuidarla. Consultado 06 de Abril de 2021, de CLARA. Sitio web: https://www.clara.es/belleza/cara/test-descubre-cual-tipo-piel-como-cuidarla_646/1

Herrera, N., & Aco, A. **(2010)**. El melanoma en México. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 15(3), 161-164.

Instituto Valenciano de Competividad empresarial. **(2020)**. Cosmética soluciones de alto valor añadido para el sector de la cosmética. Consultado 26 noviembre 2020, de GENERAL VALENCIANA Sitio web: https://www.aitex.es/wp-content/uploads/2019/01/Informe-final_GVA_Cosm%C3%A9tica_def.pdf

Jesús M. **(2017)**. El pH de la piel y los productos cosméticos. Consultado 27 noviembre 2020, de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos Sitio web: <https://www.portalfarma.com/jornadas-congresos/4a-Jornada-Nacional-Dermofarmacia/Documents/2017-JNA-Conferencia-MJesus-Lucero-pH-piel-productos-cosmeticos.pdf>

Lolou, V., Panayiotidis, M. **(2019)**. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. Fermentattion, 5,41, 3-5.

López, B., Ortonobes, S., & García, C.A. **(2015)**. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? Form Act Pediatr Aten Prim, (8)4, 183-185.

López, J. **(2019)**. SEGURIDAD DE LOS FILTROS SOLARES. Consultado 08 de Abril de 2020, de Farmacia Las Fuentes. Sitio web:

<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=aW5mby1mYXJtYWNPYS5jb218aW5mby1mYXJtYWNPYXxneDo2NDgyMTE4YTI2M2FhNTAz>

López, R. **(2012)**. Guía para el uso y elección de protectores solares y componentes para la industria cosmética y consumidores finales. Consultado 26 noviembre 2020, de Facultad de estudios superiores Zaragoza.

Sitio web: https://www.zaragoza.unam.mx/wpcontent/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_lopez_valdes.pdf.

Lugo, S., & Sánchez, T. **(2015)**. Emulsiones. Farmacia, Remington. Sitio web: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/emulsiones_113.pdf

M. de Pera, N. Suso y S. Palacio. **(2010)**. Expediente de información del producto: evaluación de la eficacia de los productos cosméticos (II). Boletín de la Sociedad Española de Químicos Cosméticos, 314, 12.

M.D. Plá y C. Carbonell. **(2010)**. Filtros solares y Protección Solar. Formulación. NC Noticias de Cosmética y Perfumería. Boletín de la Sociedad Española de Químicos Cosméticos, 314, 16-23.

Making cosmetics. **(2021)**. Sun Protection Factor (SPF) Calculator. https://www.makingcosmetics.com/Sun-Protection-Factor-SPF-Calculator_ep_197.html

Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, Lim HW. **(2017)**. Sunscreens: An Update. Am J Clin Dermatol. 18 (5):643-650.

Marin, D., & Del Pozo, A. **(2005)**. Fototipos cutáneos. Conceptos generales. Elsevier, 24, 136-137.

Marín, D., Del Pozo, A. **(2005)**. Filtros solares. Características, tipos y requerimientos. Elsevier, 24, 175-178.

Marqués, F., Oliveira, R., & Batista, K. **(2012)**. RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA E ATIVOS UTILIZADOS NAS FORMULAÇÕES DE PROTETORES SOLARES. Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, 16, 188-191.

Martínez, M. **(2016)**. Radiación Solar - Conceptos y Aplicaciones. Informativo INIA. URURI, 109, 1-4.

Melo, A. **(2011)**. Tipos de piel y susceptibilidad a lesión por exposición a la luz solar. ResearchGate, 3-6.

Merino, J., Noriega M. **(2019)**. *La piel, estructura y funciones*. [Online] Available at: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%252011-Bloque%2520II-La%2520Piel.%2520Estructura%2520y%2520Funciones.pdf> [Accessed 05 Abril. 2020].

Miranda, E., Ruiz, A. **(2013)**. Transferencia de Tecnología de una Formulación de Suplemento Alimenticio para su fabricación de sólido a líquido. Consulta 09 julio 2021, de Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de estudios superiores Zaragoza. Sitioweb: https://www.zaragoza.unam.mx/wpcontent/portal2015/licenciaturas/qfb/tesis/tesis_miranda_ruiz.pdf

Molina, J. **(2017)**. Pantallas Solares. Consultado 07 de Noviembre 2019, de Facultad de Farmacia, Universidad La Laguna.

Mora, M., Olivares, A., González, T., & Castro, I. **(2010)**. El sol: ¿enemigo de nuestra piel? SciELO, 14(6), 829-830.

Moreno, I., Hernando, L. **(2010)**. Fotoprotección. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, 18, 31-39.

Mota, E., Campillos, M., & Causín, S. **(2003)**. El sol y los filtros solares. SCIELO, 13, 41-43.

Navarrete, G. **(2003)**. Histología de la piel. *Revista de la Facultad de Medicina*, 46, 3-4. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2003/un034d.pdf>

Nicolás, A. **(2019)**. Probióticos y prebióticos para la piel. Consultado 23 de Junio 2021, de Telva. Sitio web: <https://telva.com/belleza/2019/02/19/5c6c83ac01a2f1ca528b4587.html>

NORMA Oficial Mexicana NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial.

OMS. **(2003)**. Índice UV Solar Mundial. Día de consulta 21 noviembre 2020, Organización Mundial de la Salud. Sitio web: <https://apps-who.int/iris/bitstream/handle/10665/42633/9243590073.pdf;jsessionid=D6052B09E3342A517E746A3933C67738?sequence=1>

Organización Mundial de la Salud **(2018)**. Radiación Ultravioleta. OMS. Recuperado de https://www.who.int/topics/ultraviolet_radiation/es/

Orlandi M. **(2004)**. Piel sana y manto ácido. *Dermatología cosmética, Folia dermatológica*, 15(2): Páginas: 121-124.

Padera, F. **(2011)**. Sunscreen Testing According to COLIPA 2011/FDA Final Rule 2011 Using UV/Vis LAMBDA Spectrophotometers. Consultado 25 Abril de 2021, de PerkinElmer Sitio web: <https://www.perkinelmer.com>

Pasquali, R. **(2009)**. Seminario sobre emulsiones, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Día de consulta: 21 noviembre 2020.

Reyes, P., & Di Scipio, S. **(2012)**. Caracterización físico-química de emulsiones de aceite de maíz en agua. *Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela*, 27, 180-205.

Secretaría de Salud. **(2015)**. Cáncer de piel duplica su incidencia cada 10 años. Consultado 10 de Julio 2021, de GOBIERNO DE MÉXICO Sitio web: <https://www.gob.mx/salud/prensa/cancer-de-piel-duplica-su-incidencia-cada-10-anos>

Shai A., Maibach H.I., Baran R. **(2009)**. Handbook of Cosmetic Skin Care. Second Edition. Editorial Informa Healthcare UK Ltd, London, páginas 85 y 86.

Shibagaki., *et al.*, **(2017)**. Yogurtene® Balance Skin microbiome rejuvenation for skin hydration. Consultado 28 Junio 2021, sitio web: <https://www.givaudan.com>

Shin DW. **(2020)**. Various biological effects of solar radiation on skin and their mechanisms: implications for phototherapy. *Anim Cells Syst (Seoul)*. (4):181-188. Sitio web: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/15042/1/UPS-CT007425.pdf>

Sivamani R.K, Jagdeo J., Elsner P., Maibach H.I. **(2016)**. Cosmeceuticals and Active Cosmetics. Take in part from: 21. Botanicals and Cosmeceuticals for Sun Protection, Toung W., Kuo S., Sivamani R.K. 23. Topical Vitamins E, C, and Ferulic Acid and Topical L-Selenomethionine, Burke K.E. & Pinnell D.M. Third Edition, Editorial CRC Press, Taylor & Francis Group. Boca Ratón, Pág. 273, 304.

Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(1):98-112.

Soledispa, K. **(2015)**. Radiación Ultravioleta y su efecto en la salud. *Ciencia Unemi*. 3. 26. 10.29076/issn.2528-7737vol3iss4.2010pp26-33p.

SpecialChem. **(2021)**. Equilibrio Yogurtene®. Consultado 20 de Noviembre 2021. Sitio web: <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-givaudan-active-beauty-yogurtene-balance>

Suárez, L., & Ramírez, D. **(2020)**. APLICACIÓN DE UN PANEL SENSORIAL PARA DEFINICIÓN DE ATRIBUTOS DE UN PRODUCTO COSMÉTICO CREMA “FEMME

AFTER SHAVE”. Consultado 03 de abril 2021, de Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales Sitio web: epository.udca.edu.co

Suozzi, K., Turban, J. y Girardi, M. **(2020)**. Fotoprotección cutánea: una revisión del estado actual y las estrategias en evolución. *La revista de Yale de biología y medicina*, 93 (1), 55–67.

Swathi, P., Warya, A., & Vikas, J. **(2018)**. Sunscreens: Developments and Challenges. *innovare Academic Sciences*, 10, 50-52.

Symrise **(2020)**. Sun protection. Consultado 25 Julio 2021. Sitio web: <https://www.symrise.com/scent-and-care/cosmetic-ingredients/sunprotection/#introduction>

Telich, J., Montor, A., Baldín, A., & Apellaniz, A. **(2017)**. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 15, 1-5.

Uriart, D., Gómez, B. **(2020)**. Probióticos ¿útiles en Dermatología? *Dermatología Revista mexicana*, 64 (4), 483-486.

Valdés, R., Torres, B., Gonzáles, J., & Almeda, P. **(2012)**. La piel y el sistema endocrinológico. *Gaceta Médica de México*, 148, 162-8.

Zapata & Quagliarello **(2015)**. Active Beauty Yogurtene®. Balance Skin microbiome rejuvenation for skin hydration.

12 ANEXOS

Tabla 13. Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora fabricada.

Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora				
Monitoreo	Densidad relativa	pH	Viscosidad	Centrifugación
	(g/mL)		(cPs)	
	Resultados			
1	1.3996	5.36	22100, Torque: 46.8	Pasa la prueba, no se observó separación de la fórmula. Condiciones de las pruebas: 2,500 y 3,000 rpm por 5 y 10 minutos.
2	1.3995	5.42	34347, Torque: 41.2	
3	1.3994	5.39	38600, Torque: 38.9	
Promedio	1.3995	5.39	31682.33	
D.S.	0.0001	0.03	8566.67	
<p>*Las condiciones de este parámetro fueron las siguiente: Ajuga #6, rpm: 220, tiempo: 10 min., a una temperatura de 25°C ±1°C.</p> <p>*El potenciómetro fue previamente calibrado con buffers de pH 4 y 7. Existen más lecturas de viscosidad con otros números de aguja, sin embargo, estos resultados son los precisos.</p>				

Tabla 14. Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora comercial.

Pruebas fisicoquímicas de la crema fotoprotectora				
Monitoreo	Densidad relativa	pH	Viscosidad	Centrifugación
	(g/mL)		(cPs)	
	Resultados			
1	1.0038	7.60	6250, Torque: 62.5	Pasa la prueba, no se observó separación de la fórmula. Condiciones de las pruebas: 2,500 y 3,000 rpm por 5 y 10 minutos.
2	1.0037	7.65	6180, Torque: 61.8	
3	1.0037	7.66	6150, Torque: 61.5	
Promedio	1.0037	7.63	6193.33	
D.S.	0.000057	0.0321	51.3160	
<p>*Las condiciones de este parámetro fueron las siguiente: Ajuga #4, rpm: 220, tiempo: 10 min., a una temperatura de 25°C ±1°C.</p> <p>*El potenciómetro fue previamente calibrado con buffers de pH 4 y 7. Existen más lecturas de viscosidad con otros números de aguja, sin embargo, estos resultados son los precisos.</p>				

Se fabricó una crema fotoprotectora, el peso de lote a granel teórico fue de 200 g, logrando obtener un rendimiento del 96.15%.

Peso tarado: vaso de pp vacío: 122.1g

Peso de la crema fotoprotectora + vaso de pp: 314.4 g

Peso de la crema fotoprotectora: 192.3 g

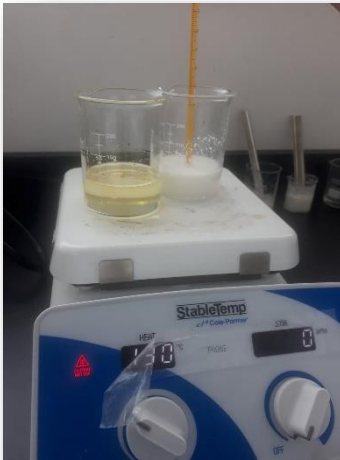
Peso de lote: 200 g

200 g ----- 100%

192.3 g ----- X

X = 96.15 %

Fotografías de la elaboración de la crema fotoprotectora.



Certificate of Analysis

YOGURTENE BALANCE CQ (PFR) U/A

Batch Information

Batch Number	PO00015568
Manufacturing date	13 May 2019
Best before	12 May 2020
Country of Origin	Netherlands

Product Information

Color	Creamy white
Appearance	powder
Handling	Protect against light.
Storage	Preferably full, hermetically sealed
Temperature	Refrigerated 2-10°C (35-50°F)

Analysis	Results	Specification Limits
Methods		
pH	6, 2	4, 0 - 6, 5
Standard pH B		
Protein	7, 6	>= 5, 0 %
Standard NTK		
Odor	Conform	Conform
Total plate count	Salmonella	
Standard FT a	Standard PATHO 01	
Yeasts and moulds	Staphylococcus aureus	
Standard LM A	Standard PATHO 01 Absence of Ps aeruginosa	
E. coli	Standard PATHO 01	
Standard PATHO 01		

33

0

0 - 0 /g

<= 500 /g

Negative

Negative /g

<10

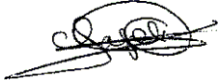
Negative

Negative /g

<= 30 /g

Conform

Conform /g



Christine Lagorce

Quality Assurance Manager

The information contained herein is, to the best of our knowledge, true and accurate.

All information is valid until revisions are issued.

Version: Final / 3

Givaudan France SAS
QC/QA
christine.lagorce@givaudan.com

Route de Bazancourt, 51110 Pomacle, France
TEL: +3332646 4952 FAX:
Page 1/1 Issue date: 29 Oct 2019 - 08:19

BASF Sunscreen Simulator

Project:
Date: 2020/09/12 17:35:51

FILTERSELECTION

Region: All filters

Application Amount: 2.0

UV Filter composition

mg/cm²

INCI name	USAN name	Abbreviation	Amount
Butyl Methoxydibenzoylmethane	Avobenzone	BMDBM	4 %
Homomenthyl Salicylate	Homosalate	HMS	8 %
Octocrylene	Octocrylene	OCR	6 %

SPF (Sun Protection Factor)

SPF: 16.9

Rating*: 15

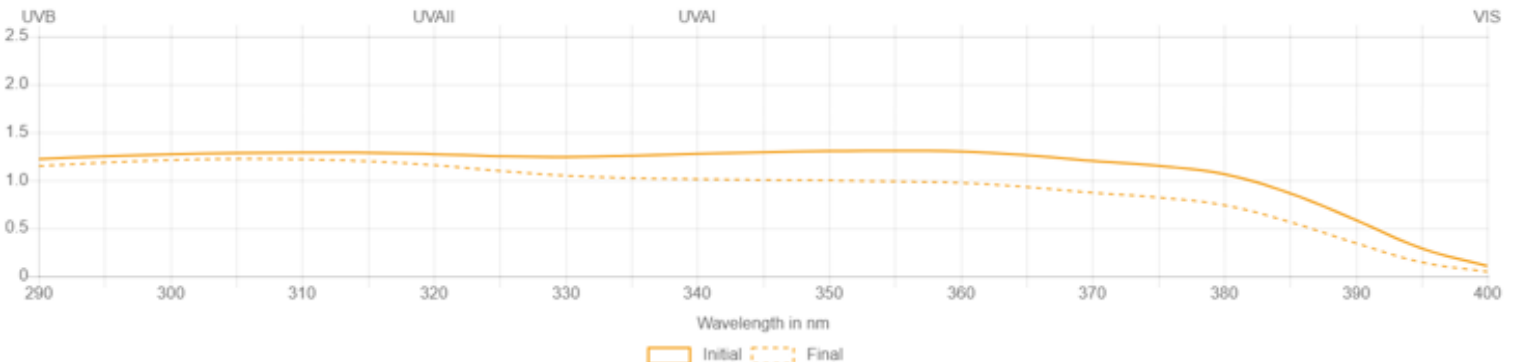
Filter efficiency: 0.9 (SPF/% UV Filter)

- Simulation of the sun protection factor in vivo (SPF, ISO 24444) is performed. A description of the calculations is given in: „In Silico Determination of Topical Sun Protection“, Bernd Herzog & Uli Osterwalder, Pure & Appl Chem 87 (2015) 937 - 951
 - According to ISO 24444 a sunscreen application amount of 2mg/cm² is required
 - The UV Filter efficiency is the ratio of SPF and total UV Filter concentration (in %). The higher this value, the less Filter is required to achieve a certain SPF. This means a higher degree of freedom in the choice of other ingredients in a sunscreen formulation.
- * according to European Commission recommendation on the efficacy of sunscreens.

UVA-METRICS

REGION/COUNTRY	IN VITRO	IN VIVO	RATING
EU AUS MERCOSUR	UVA-PF (ISO 24443): 11.8 UVA-PF/SPF: 0.70 Critical wavelength: 377.0 nm	UVA-PF (PPD, ISO 24442): 8.3 UVA-PF/SPF: 0.49	UVA
GB	UVA protection according to Boots Star Rating UVA/UVB ratio: 0.81		UVA ☆☆☆
ASIA		UVA-PF (ISO 24442): 8.3	PA+++
USA	FDA Final Rule Critical wavelength: 376.0 nm		decreases the risk of skin cancer and early skin aging caused by the sun

UV PROTECTION / EXTINCTION



BASF Sunscreen Simulator

Project:
Date: 2020/09/12 17:38:14

FILTERSELECTION

UV Filter composition

INCI name	USAN name	Abbreviation	Amount
Butyl Methoxydibenzoylmethane	Avobenzone	BMDBM	5 %
Homomenthyl Salicylate	Homosalate	HMS	8 %
Octocrylene	Octocrylene	OCR	6 %

Total: 19 %

SPF (Sun Protection Factor)



SPF: 17.9

Rating*: 15

Filter efficiency: 0.9 (SPF/% UV Filter)

- Simulation of the sun protection factor in vivo (SPF, ISO 24444) is performed. A description of the calculations is given in: „In Silico Determination of Topical Sun Protection“, Bernd Herzog & Uli Osterwalder, Pure & Appl Chem 87 (2015) 937 - 951
 - According to ISO 24444 a sunscreen application amount of 2mg/cm² is required
 - The UV Filter efficiency is the ratio of SPF and total UV Filter concentration (in %). The higher this value, the less Filter is required to achieve a certain SPF. This means a higher degree of freedom in the choice of other ingredients in a sunscreen formulation.
- * according to European Commission recommendation on the efficacy of sunscreens

UVA-METRICS

REGION/COUNTRY	IN VITRO	IN VIVO	RATING
EU AUS MERCOSUR	UVA-PF (ISO 24443): 13.8 UVA-PF/SPF: 0.77 Critical wavelength: 377.0 nm	UVA-PF (PPD, ISO 24442): 9.1 UVA-PF/SPF: 0.51	
GB	UVA protection according to Boots Star Rating UVA/UVB ratio: 0.85		
ASIA		UVA-PF (ISO 24442): 9.1	PA+++
USA	FDA Final Rule Critical wavelength: 377.0 nm		decreases the risk of skin cancer and early skin aging caused by the sun

UV Filter composition

INCI name	USAN name	Abbreviation	Amount
Butyl Methoxydibenzoylmethane	Avobenzone	BMDBM	5 %
Homomenthyl Salicylate	Homosalate	HMS	8 %
Octocrylene	Octocrylene	OCR	6 %

Total: 19 %

SPF (Sun Protection Factor)

SPF: 17.9

Rating*: 15

- Simulation of the sun protection factor in vivo (SPF, ISO 24444) is performed. A description of the calculations is given in: „In Silico Determination of Topical Sun Protection“, Bernd Herzog & Uli Osterwalder, Pure & Appl Chem 87 (2015) 937 - 951
- According to ISO 24444 a sunscreen application amount of 2mg/cm² is required

BASF Sunscreen Simulator

Project: 5
Date: 2020/09/22 19:22:35

FILTERSELECTION

Region: All filters Application Amount: 2.0 mg/cm²

UV Filter composition

INCI name	USAN name	Abbreviation	Amount
Butyl Methoxydibenzoylmethane	Avobenzone	BMDBM	5 %
Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	Bisdisulizole Disodiu	DPDT	4 %
Homomenthyl Salicylate	Homosalate	HMS	9 %

SPF (Sun Protection Factor)

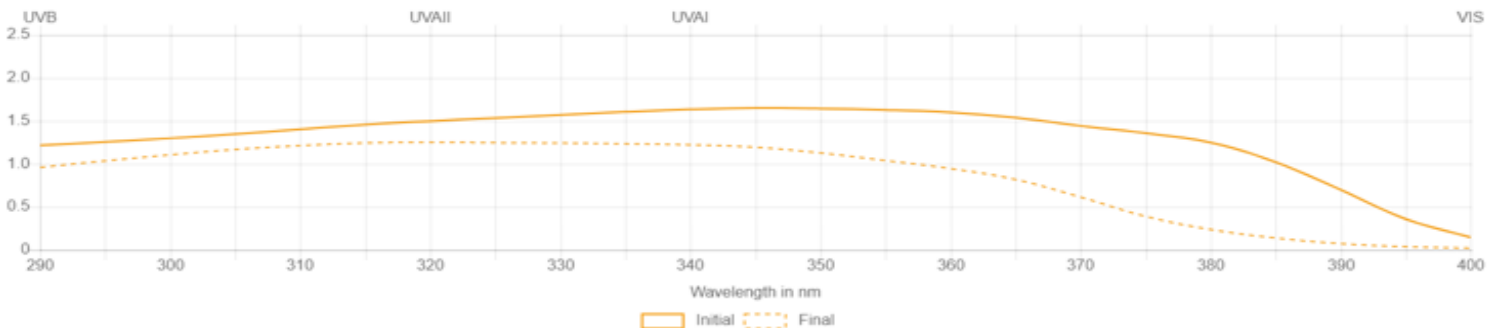
SPF: 17.5

Rating*: 15

Filter efficiency: 1.0 (SPF/% UV Filter)

- Simulation of the sun protection factor in vivo (SPF, ISO 24444) is performed. A description of the calculations is given in: „In Silico Determination of Topical Sun Protection“, Bernd Herzog & Uli Osterwalder, Pure & Appl Chem 87 (2015) 937 - 951
- According to ISO 24444 a sunscreen application amount of 2mg/cm² is required
- The UV Filter efficiency is the ratio of SPF and total UV Filter concentration (in %). The higher this value, the less Filter is required to achieve a certain SPF. This means a higher degree of freedom in the choice of other ingredients in a sunscreen formulation.

UV PROTECTION / EXTINCTION



BASF Personal Care and Nutrition GmbH, D-40789 Monheim am Rhein, Germany, sunscreen-simulator@basf.com

This document, or any answers or information provided herein by BASF, does not constitute a legally binding obligation of BASF. While the descriptions, designs, data and information contained herein are presented in good faith and believed to be accurate, it is provided for your guidance only. Because many factors may affect processing or application/use, we recommend that you make tests to determine the suitability of a product for your particular purpose prior to use. It does not relieve our customers from the obligation to perform a full inspection of the products upon delivery or any other obligation. **NO WARRANTIES OF ANY KIND, EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, ARE MADE REGARDING PRODUCTS DESCRIBED OR DESIGNS, DATA OR INFORMATION SET FORTH, OR THAT THE PRODUCTS, DESIGNS, DATA OR INFORMATION MAY BE USED WITHOUT INFRINGING THE INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS OF OTHERS. IN NO CASE SHALL THE DESCRIPTIONS, INFORMATION, DATA OR DESIGNS PROVIDED BE CONSIDERED A PART OF OUR TERMS AND CONDITIONS OF SALE.**