

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO:

Estabilización físico-química del ácido ascórbico en una emulsión dermocosmética en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas en el período del 2021 al 2022

Nombre de la sustentante:

Ariana Sofía Morales Marín

Tutor:

Hugo Leandro Alpízar

Año 2022

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.

I. Resumen

Este trabajo corresponde a una investigación con enfoque tanto cualitativo como cuantitativo, para evaluar diversas combinaciones de antioxidantes y otros excipientes para la estabilización de ácido ascórbico en la formulación dermocosmética de una emulsión. Con este propósito, se determinaron diferentes antioxidantes y otros excipientes como humectantes, emolientes, conservantes y emulsificantes adecuados para disminuir la degradación del ácido ascórbico.

Luego de elegir la combinación más efectiva, se realizó la formulación con las respectivas concentraciones de cada componente. Se produjeron tres emulsiones de agua en aceite (w/o) y tres emulsiones de aceite en agua (o/w), para comprobar el comportamiento del ácido ascórbico. Las tres emulsiones de cada tipo presentaron porcentajes diferentes de vitamina C ya que las concentraciones efectivas se encuentran entre 2 y 20%.

Al obtener las emulsiones, se tomaron 5 muestras de 40 gramos de cada emulsión producida, para verificar la estabilización de la molécula por medio de pruebas de estrés térmico a 10°C y 60°C, exposición a radiación ultravioleta, y pruebas de pH=4 y pH=6, los demás componentes de la formulación no poseen inestabilidad química a estas condiciones. Para ello, primero, se empleó el espectrofotómetro FTIR para observar el espectro de las emulsiones y, así, compararlas con el espectro de un estándar. Luego, se realizaron las pruebas por siete días y, después, por medio de FTIR, se observaron los distintos espectros de las muestras. Estos espectros de igual manera fueron comparados con el estándar de vitamina C.

Mediante estos espectros, se comprobó la presencia de ácido ascórbico en las 30 muestras, siendo 5 muestras de cada emulsión. No obstante, 11 muestras presentaron alteración en su apariencia, lo cual indica la degradación de vitamina C. Sin embargo, para verificar y no estimar la estabilidad de vitamina C, es necesario el empleo de otras investigaciones cuantitativas para analizar la cantidad de vitamina C que se degrada. Por último, para lograr una mayor estabilización, se recomienda emplear cristalería ámbar, agregar otro antioxidante a la formulación, incorporar procesos de manufactura sin luz ultravioleta y utilizar gases inertes durante su almacenamiento.

II. Agradecimientos

Agradezco a mi tutor, el Dr. Hugo Leandro Alpízar, por guiarme, por la disposición, la paciencia y la ayuda que me ha brindado en este proceso, el cual no ha sido fácil. Siempre estaré agradecida por su apoyo; es una persona admirable y fue un honor para mí aprender de él.

Agradezco a los profesores de mi facultad, quienes me han guiado por el mejor camino; gracias por la paciencia y sus ganas de enseñar.

Agradezco a los asistentes de laboratorio, Yendry y Taylor, quienes han sido una pieza clave en este proceso. Gracias por los conocimientos que me han dado, gracias por la paciencia que me han tenido, son unas personas increíbles y agradezco de todo corazón el apoyo de ambos.

Agradezco a mis amigas Fabiana, Pebbles, Brendali y Ashly; doy gracias por haberlas encontrado en la universidad. Ya han pasado años y son como hermanas para mí; el apoyo por parte de las cuatro en este proceso ha sido incondicional. Gracias por siempre estar, las quiero muchísimo. Llevo siempre conmigo todos los momentos vividos con ustedes, tanto buenos como malos.

Agradezco a mi amigo Esteban, quien ha estado para mí siempre que lo necesito; es mi hermano de otra sangre. Gracias por darme apoyo, por darme aliento, por decirme que sí puedo lograrlo. Él es una persona maravillosa y especial para mí, ojalá todos tuvieran un amigo como él. Te quiero muchísimo.

Agradezco a mi hermana Karol y a mi cuñado Diego por siempre estar cuando los necesito, por el apoyo incondicional que me han brindado, por velar por mí, por cuidarme; agradezco tenerlos en mi vida. Los amo muchísimo.

Agradezco a mis papás, por quienes he llegado hasta acá, por quienes han valido todos los esfuerzos y llantos. Son la luz de mis días, son el motor que me ha impulsado a llegar hasta donde estoy, son las personas que siempre han estado ahí para mí. Algún día espero tener la fuerza que tienen ambos. Los amo demasiado.

III. Dedicatoria

Dedico este trabajo a tres personas irremplazables e incondicionales para mí: Carmen, mi mamá, por estar siempre y llorar conmigo en cualquier momento de la vida; Alberto, mi papá, por consentirme y darme apoyo incondicional siempre; Karol, mi hermana, quien siempre ha sido mi ejemplo por seguir, es mi alma gemela; espero algún día tener el gran corazón que tiene. Los amo.

IV. Tabla de contenidos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 Planteamiento del problema.....	17
1.2 Objetivos.....	18
1.2.1 Objetivo General.....	18
1.2.2 Objetivos Específicos.....	18
1.4 Antecedentes.....	19
1.4.1 Antecedentes Históricos.....	19
1.4.2 Antecedentes Internacionales.....	20
1.4.3 Antecedentes Nacionales.....	21
1.5 Proyecciones.....	22
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	23
2.1 Industria dermocosmética.....	24
2.2 Cosmecéuticos.....	24
2.2.1 Cosméticos de origen natural.....	24
2.2.1.1 Cosméticos con vitaminas adicionadas.....	26
2.2.2. Cosméticos sintéticos.....	27
2.3 Uso de cosméticos en el cuidado de la piel.....	27
2.4 Formulaciones dermocosméticas.....	28
2.4.1 Formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica.....	28
2.4.1.1 Pomadas.....	28
2.4.1.2 Ungüentos.....	29
2.4.1.3 Geles.....	29
2.4.1.4 Pastas.....	30

2.4.1.5	Emulsiones o cremas.....	30
2.4.1.5.1	Emulsiones de agua en grasa (w/o)	31
2.4.1.5.2	Emulsiones de grasa en agua (o/w)	31
2.5	Excipientes utilizados en una emulsión	32
2.5.1	Emulsificante	32
2.5.2	Conservantes	33
2.5.3	Antioxidantes	34
2.6	Vitaminas	34
2.6.1	Vitaminas Liposolubles	34
2.6.2	Vitaminas Hidrosolubles.....	35
2.7	Vitaminas utilizadas en dermocosmética	36
2.8	Vitamina C	36
2.8.1	Generalidades.....	36
2.8.2	Estructura	38
2.8.3	Historia.....	39
2.8.4	Efectos biológicos.....	40
2.8.4.1	Síntesis de colágeno	40
2.8.4.2	Antioxidante.....	41
2.8.4.3	Protección contra la fotocarcinogénesis.....	43
2.8.4.4	Protección de la inmunosupresión por rayos ultravioleta	44
2.8.4.5	Efecto antipigmentario por inhibición de melanogénesis	44
2.8.4.6	Reabastecedor de vitamina E	44
2.8.4.7	Otros efectos biológicos.....	44
2.8.5	Oxidación de vitamina C	45

2.9	Uso de vitamina C en formulaciones tópicas	48
2.9.1	Uso de estabilizadores en formulaciones de vitamina C	50
2.9.2	Otro método para inhibir la degradación de vitamina C.....	50
2.10	Pruebas de estrés en formulaciones tópicas	51
2.11	Características físico-químicas de emulsiones.....	51
2.12	Procesos de manufactura de emulsiones tópicas.....	52
2.13	Proceso de manufactura de emulsiones con vitamina C	53
2.14	Identificación y cuantificación de ácido ascórbico	53
2.14.1	Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	53
2.14.2	Espectroscopia Ultravioleta-visible (UV-VIS).....	56
2.14.3	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).....	57
2.15	La piel.....	57
2.15.1	Generalidades.....	57
2.15.2	Estructura	59
2.15.2.1	Epidermis.....	59
2.15.2.2	Dermis	62
2.15.2.3	Hipodermis	63
2.15.3	Anexos cutáneos	64
2.15.4	Pigmentación de la piel.....	66
2.15.5	Funciones de la piel	68
2.15.5.1	Protección	69
2.15.5.2	Termorregulación	69
2.15.5.3	Sensación	70
2.15.5.4	Secreción	71

2.15.5.5	Función inmunológica	72
2.15.5.6	Producción de vitamina D	72
2.15.5.7	Función melánica.....	73
2.15.5.8	Función queratínica	73
2.15.6	Tipología de la piel e identificación	74
2.15.7	Absorción percutánea	74
2.16	Ácido ascórbico y su relación con enfermedades de la piel.....	76
2.16.1	Dermatitis atópica	76
2.16.1.1	Generalidades	76
2.16.1.2	Ácido ascórbico en la patología	78
2.16.2	Melanoma maligno	78
2.16.2.1	Generalidades	78
2.16.2.2	Ácido ascórbico en la patología	80
2.16.3	Cáncer de piel no melanoma (CPNM).....	80
2.16.3.1	Generalidades	80
2.16.3.2	Ácido Ascórbico en la patología	81
2.16.4	Acné.....	82
2.16.4.1	Generalidades	82
2.16.4.2	Ácido ascórbico en la patología	83
2.16.5	Hiperpigmentación.....	84
2.16.5.1	Generalidades	84
2.16.5.2	Ácido ascórbico en la patología	85
2.16.6	Fotoenvejecimiento.....	86
2.16.6.1	Generalidades	86

2.16.6.2	Ácido ascórbico en la patología	87
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO		89
3.1	Enfoque de la investigación	90
3.2	Diseño de investigación	90
3.3	Fuentes de información	91
3.4	Muestra.....	91
3.4.1	Criterios de inclusión y exclusión.....	92
3.5	Unidades de análisis	92
3.5.1	Instrumentos.....	94
3.6	Recolección y análisis de datos.....	94
3.6.1	Recolección de Datos.....	94
3.6.2	Análisis de Datos	95
3.7	Procedimiento experimental.....	95
3.7.1	Selección de la fórmula dermocosmética de la emulsión	95
3.7.2	Elaboración de formulación dermocosmética definitiva.	98
3.7.2.1	Materiales y Equipos.....	100
3.7.2.2	Reactivos	101
3.7.2.3	Producción de emulsiones de agua en aceite	101
3.7.2.4	Procedimiento emulsiones de aceite en agua	106
3.7.3	Espectros FTIR de ácido ascórbico	110
3.7.4	Evaluación de características físico-químicas de las emulsiones	111
3.7.4.1	Medición de pH.....	111
3.7.4.2	Medición de densidad	111
3.7.5	Pruebas de estrés	112

3.7.5.1	Prueba de estrés térmico a 10°C.....	112
3.7.5.2	Prueba de estrés térmico a 60°C.....	113
3.7.5.3	Prueba de estrés exposición a rayos ultravioleta.....	114
3.7.5.4	Prueba de estrés a pH=4.....	115
3.7.5.5	Prueba de estrés a pH=6.....	115
3.7.6	Evaluación de características físico-químicas después de pruebas de estrés.....	116
3.7.6.1	Medición de pH.....	116
3.7.6.2	Medición de densidad	116
3.7.7	Espectros FTIR de ácido ascórbico de las muestras de las emulsiones posterior a las pruebas de estrés.....	117
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....		118
4.1	Evaluación de diferentes componentes de la formulación.....	119
4.1.1	Antioxidantes como estabilizadores de ácido ascórbico.....	119
4.1.2	Emulsificantes en la estabilidad de ácido ascórbico.....	122
4.1.3	Humectantes y conservantes en la estabilidad de ácido ascórbico	123
4.1.4	Emolientes en la estabilidad de ácido ascórbico.....	123
4.2	Primera formulación seleccionada	126
4.3	Segunda formulación seleccionada.....	127
4.4	Elaboración de formulación definitiva.....	127
4.4.1	Elaboración de las emulsiones dermocosméticas	135
4.5	Identificación de espectros FTIR de ácido ascórbico	138
4.6	Pruebas de estrés en las muestras.....	144
4.6.1	Prueba de estrés térmico a 10°C	144
4.6.2	Prueba de estrés térmico a 60°C	149

4.6.3	Prueba de exposición a radiación ultravioleta	154
4.6.4	Prueba de estrés de pH=4.....	158
4.6.5	Prueba de pH=6	163
4.7	Evaluación de características físico-químicas de las emulsiones	169
4.7.1	Medición de pH	169
4.7.2	Medición de densidad	170
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		174
5.1	Conclusiones	175
5.2	Recomendaciones.....	176
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS		178
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....		201

V. Lista de tablas

Tabla 1. Operacionalización de categorías de datos cualitativos.....	92
Tabla 2. Operacionalización de variables para datos cuantitativos.	93
Tabla 3. Componentes elegidos para formulación de emulsión w/o.	96
Tabla 4. Componentes elegidos para formulación de emulsión o/w.	97
Tabla 5. Componentes adecuados elegidos para formulación de emulsión w/o.	98
Tabla 6. Comparación de posibles excipientes y antioxidantes para la formulación dermatocósmica de una emulsión.	124
Tabla 7. Formulación dermatocósmica de emulsión de agua en aceite y aspectos importantes de los excipientes.	129
Tabla 8. Formulación dermatocósmica de una emulsión de aceite en agua y aspectos importantes de los excipientes.	132
Tabla 9. Resumen de las muestras w/o en las pruebas de estrés térmico.	168
Tabla 10. Resumen de las muestras o/w en las pruebas de estrés térmico.	168
Tabla 11. Valores de pH de las muestras w/o antes y después de las pruebas.	170
Tabla 12. Valores de pH de las muestras o/w antes y después de las pruebas.	170
Tabla 13. Valores de densidad de las muestras w/o antes y después de las pruebas.	172
Tabla 14. Valores de densidad de las muestras o/w antes y después de las pruebas.	172

VI. Lista de figuras

Figura 1. Tipos de emulsiones según fase dispersa.	31
Figura 2. Molécula anfifílica.	33
Figura 3. Estructura del ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico.....	39
Figura 4. Efectos de los radicales libres.	43
Figura 5. Degradación del ácido ascórbico.....	47
Figura 6. Proceso instrumental.	54
Figura 7. Espectro FTIR de ácido ascórbico.....	56
Figura 8. Estructura anatómica de la piel y sus anexos cutáneos.	59
Figura 9. Capas de la epidermis.....	61
Figura 10. Estructura de la dermis.....	63
Figura 11. Esquema de los anexos epidérmicos.	64
Figura 12. Ciclo de producción de melanina.	68
Figura 13. Vías de absorción percutánea.	76
Figura 14. Dermatitis atópica.....	78
Figura 15. Melanoma maligno.....	80
Figura 16. CBC y CEC.	81
Figura 17. Comedones.	83
Figura 18. Melasma con patrón malar.	85
Figura 19. Esquema de la metodología experimental.....	95
Figura 20. Separación de fases de emulsión w/o causada por el insuficiente efecto emulsificante de lanolina.	98
Figura 21. Día 2 de la prueba de comprobación de la estabilidad física de las emulsiones w/o y o/w respectivamente con el uso de span 60 y tween 80.....	100
Figura 22. Día 62 de la prueba de comprobación de la estabilidad física de las emulsiones w/o y o/w respectivamente del uso de span 60 y tween 80.	100
Figura 23. Fase oleosa de emulsión w/o.....	102
Figura 24. Fase oleosa a 70°C.	102
Figura 25. Fase acuosa de emulsión o/w.	103
Figura 26. Fase acuosa a 70°C.....	103

Figura 27. Mezcla de fase oleosa y fase acuosa.	104
Figura 28. Agitación de emulsión w/o hasta enfriar.	105
Figura 29. Adición de ácido ascórbico a la emulsión w/o.	106
Figura 30. Fase oleosa de emulsión o/w.	106
Figura 31. Fase oleosa a 70°C.	107
Figura 32. Fase acuosa de emulsión o/w.	108
Figura 33. Fase acuosa a 70°C.	108
Figura 34. Mezcla de fase oleosa y fase acuosa.	109
Figura 35. Adición de ácido ascórbico a la emulsión o/w.	110
Figura 36. Estándar de ácido ascórbico.	110
Figura 37. Medición de pH de las emulsiones.	111
Figura 38. Medición de densidad de las emulsiones.	112
Figura 39. Muestras de emulsiones a 10°C.	113
Figura 40. Muestras de emulsiones a 60°C.	114
Figura 41. Muestras de emulsiones expuestas a radiación ultravioleta.	114
Figura 42. Muestras de emulsiones a pH=4.	115
Figura 43. Muestras de emulsiones con pH=6.	116
Figura 44. Medición de pH de las muestras de las emulsiones posterior a pruebas de estrés.	116
Figura 45. Medición de densidad de las muestras de las emulsiones posterior a pruebas de estrés.	117
Figura 46. Esquema del procedimiento elegido.	137
Figura 47. Apariencia de la emulsión w/o y emulsión o/w respectivamente.	138
Figura 48. Espectro de vitamina C.	139
Figura 49. Espectrofotómetro Infrarrojo con Transformada de Fourier empleado en la Universidad Internacional de las Américas	140
Figura 50. Espectro FTIR del estándar y las tres emulsiones w/o.	141
Figura 51. Espectro FTIR del estándar y las tres emulsiones o/w.	143
Figura 52. Muestras de las emulsiones w/o correspondientes a la prueba de estrés térmico a 10°C.	145
Figura 53. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o de estrés térmico a 10°C.	146

Figura 54. Muestras de las emulsiones o/w correspondientes a la prueba de estrés térmico a 10°C.	147
Figura 55. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w de estrés térmico a 10°C....	148
Figura 56. Muestras de las emulsiones w/o correspondientes a la prueba de estrés térmico a 60°C.	149
Figura 57. Primera muestra w/o correspondiente a prueba de estrés térmico 60°C.	150
Figura 58. Espectro FTIR de estándar y de las muestras w/o de estrés térmico a 60°C....	151
Figura 59. Muestras de las emulsiones o/w correspondientes a la prueba de estrés térmico a 60°C.	152
Figura 60. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w de estrés térmico a 60°C....	153
Figura 61. Muestras de las emulsiones de la prueba de exposición a radiación ultravioleta.	154
Figura 62. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o expuestas a la radiación ultravioleta.	155
Figura 63. Espectro FTIR de estándar y de las muestras o/w expuestas a la radiación ultravioleta	157
Figura 64. Muestras de las emulsiones w/o con pH=4.	158
Figura 65. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o con pH=4.....	160
Figura 66. Muestras de las emulsiones o/w con pH=4.	161
Figura 67. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w con pH=4.....	162
Figura 68. Muestras de las emulsiones w/o con pH=6.	163
Figura 69. Apariencia de la muestra de la tercer emulsión w/o con pH=6.....	164
Figura 70. Espectros FTIR del estándar y de las muestras w/o con pH=6.	165
Figura 71. Muestras de las emulsiones o/w con pH=6.	166
Figura 72. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w con pH=6.....	167
Figura 73. Medición de pH de las muestras w/o y o/w respectivamente.....	169
Figura 74. Medición de densidad de las muestras w/o y o/w a pH=6.	171

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La vitamina C, también llamada ácido ascórbico, es un antioxidante empleado en formulaciones tanto farmacéuticas como cosmetológicas. Esta no se produce en el cuerpo humano por lo que es necesario obtenerla de una fuente externa. Sin embargo, su degradación se puede producir por diversos factores como el oxígeno, el pH, la humedad, la temperatura y los ingredientes de la formulación, provocando que sea inestable para su aplicación tópica¹.

El ácido ascórbico tiene la capacidad de neutralizar el estrés oxidativo provocado por ciertos factores como la radiación ultravioleta; así mismo, se encuentra involucrado en la biosíntesis del colágeno. Este presenta como desafío lograr mantener su estabilidad química, ya que se oxida en medios acuosos fácilmente. La adición de compuestos como antioxidantes y agentes antiquelantes pueden prevenir este proceso, para que sea empleado en patologías de la piel².

La degradación de esta molécula se identifica debido a una decoloración amarillenta que puede ser causada por la formulación en la que se encuentre, su envasado y las condiciones de almacenamiento. Por ello, se llevan a cabo diversas estrategias para tratar su inestabilidad, entre ellas la exclusión del oxígeno durante su formulación, pH bajo, inclusión de electrolitos y antioxidantes, así como reducción del contenido de agua³.

La piel es el órgano multifuncional más grande que se puede encontrar en la superficie del organismo. Está compuesta por la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo, y es la primera línea de defensa del cuerpo contra factores externos que son nocivos. La vitamina C posee un papel importante en esta, puesto que participa en la formación de la barrera cutánea y del colágeno en la dermis; esta, además de proteger contra la radiación UV, inhibe la melanogénesis y se emplea como tratamiento de enfermedades como la dermatitis atópica y el herpes zóster, por medio de formulaciones semisólidas⁴.

Según Sheraz et al.⁵, en las formas farmacéuticas semisólidas, la estabilidad de la vitamina C depende de la sensibilidad a los factores ambientales a los que esté expuesta y a los demás compuestos de la formulación, lo cual dificulta que la industria farmacéutica y

cosmetológica aproveche sus propiedades. Por lo tanto, se debe tener una adecuada elección de bases, incluyendo agentes emulsionantes, emolientes y humectantes, para lograr proporcionar estabilidad física y mejorar su vida útil. Debido a ello, se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la mejor combinación de antioxidantes y otros excipientes para estabilizar la vitamina C en el desarrollo de una emulsión dermocosmética en el Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas en el período del 2021 al 2022?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Evaluar diversas combinaciones de antioxidantes y otros excipientes para la estabilización de ácido ascórbico en la formulación dermocosmética de una emulsión en el Laboratorio de la Universidad de las Américas en el período del 2021 al 2022.

1.2.2 Objetivos Específicos

Determinar la combinación adecuada de antioxidantes y otros excipientes para la estabilización de vitamina C en una emulsión.

Realizar una emulsión de ácido ascórbico en el Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas para ser empleada en diversas patologías de la piel.

Demostrar mediante pruebas de estrés térmico, pH y radiación UV la integridad de la vitamina C en la fórmula dermocosmética de la emulsión.

1.3 Justificación

La aplicación tópica de antioxidantes como la vitamina C permite la protección contra los nocivos radicales libres, ayudando con el envejecimiento de la piel. Sin embargo, la inestabilidad de la molécula provoca que sea difícil emplearla en formulaciones semisólidas; por ello, es importante tener presente algunos factores para lograr la estabilidad y, por ende, el efecto deseado. El pH, la temperatura elevada, cantidades catalíticas de iones metálicos y la presencia de oxígeno disuelto provocan la incrementación de la velocidad de degradación⁵.

El ácido ascórbico posee propiedades que permiten su uso en diferentes patologías de la piel al ser empleado de manera tópica, por lo que favorece a las personas que las presentan. Jaros et al.⁶ mencionan que se ha confirmado por medio de investigaciones que este es eficaz en el tratamiento de la piel capilar y envejecida. También, se han obtenido resultados positivos en la reducción del eritema y de la visibilidad de las telangiectasias, así como de arrugas superficiales, debido a que este se encuentra implicado en la síntesis de colágeno y provoca un efecto despigmentante.

Además, la vitamina C presenta una gran importancia en la prevención de diversas enfermedades crónicas como cáncer, apoplejía, infarto de miocardio, dermatitis, diabetes mellitus y síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁷. Por otro lado, esta vitamina es un cofactor enzimático de lisil y propil hidroxilasas, las cuales son enzimas implicadas en la estabilización y reticulación de las fibras de colágeno⁸.

Se han realizado diversas investigaciones de la estabilidad de vitamina C en cremas mayoritariamente y en combinación con vitamina E, vitamina A, ácido cítrico, ácido bórico y ácido tartárico, entre otros compuestos. Según Gianeti et al.⁹, se comprueba por medio de su estudio, el cual consistía en el desarrollo de una crema, que las vitaminas E y A pueden actuar de forma sinérgica al utilizarse en combinación con la vitamina C y, así, lograr la estabilidad requerida en las formulaciones de esta molécula.

En la industria farmacéutica y cosmetológica, la estabilización de ácido ascórbico es importante debido a los diversos beneficios que presenta en la piel; sin embargo, depende de diferentes parámetros, lo cual dificulta su uso en formulaciones semisólidas y su aplicación tópica. Según Sheraz et al.⁵, la estabilidad de moléculas como la vitamina C se ha obstaculizado debido a su sensibilidad al aire; además, se prolonga su vida útil en preparaciones dermocosméticas al controlar el pH, la polaridad y la viscosidad.

1.4 Antecedentes

1.4.1 Antecedentes Históricos

Staiger¹⁰, en su artículo “Skorbut, Rachitis und Co. Zur Geschichte der Vitamin-Mangelkrankungen”, menciona, por medio de su investigación con un enfoque cualitativo,

que el escorbuto es una enfermedad producida por la deficiencia de la vitamina C. El médico naval James Lind descubrió esta vitamina al realizar un ensayo clínico para probar diferentes tratamientos para esta patología, en el año 1747. Se concluyó que el mejor tratamiento durante ese período fue el jugo de limón y de naranja, debido a su gran contenido de vitamina C.

Zetterström¹¹, en su artículo “Nobel Prize 1937 to Albert von Szent-Gyorgyi: identification of vitamin C as the anti-scorbutic factor”, menciona desde un enfoque cualitativo que en 1927-1930 el científico Albert Szent-Gyorgyi estudió los mecanismos redox en diferentes tejidos. Este descubrió que la corteza suprarrenal del ganado presentaba un fuerte factor reductor, al que llamó ácido hexurónico. Además, determinó su naturaleza química y comprobó que era ácido ascórbico por medio de 3 kg de pimentón.

1.4.2 Antecedentes Internacionales

Ahmad et al.¹², en su artículo “Photostabilization of ascorbic acid with citric acid, tartaric acid and boric acid in cream formulations”, realizaron una investigación con un enfoque cuantitativo sobre la estabilización del ácido ascórbico en una crema mediante los ácidos cítrico, bórico y tartárico. Se llevaron a cabo diversas pruebas para analizar la degradación de vitamina C, a partir de las cuales se determinó que la presencia de ácido cítrico y tartárico permiten el retraso de la degradación del ácido ascórbico.

Dormael et al.¹³, en su artículo “Vitamin C Prevents Ultravioletinduced Pigmentation in Healthy Volunteers: Bayesian Metaanalysis Results from 31 Randomized Controlled versus Vehicle Clinical Studies”, realizaron un estudio clínico mediante un enfoque cuantitativo empleando vitamina C como tratamiento de la hiperpigmentación. Se encontró que en formulaciones tópicas esta es inestable por lo que se formuló con un copolímero llamado SMA. Se concluyó que esta formulación logró un buen perfil de seguridad y eficacia en esta patología.

Duarah et al.¹⁴, en su artículo “Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application”, realizan un estudio con un enfoque cuantitativo, en el que utilizan nanotecnología para estabilizar el ácido ascórbico en un gel. Se valoró la liberación *in vitro*

del fármaco en las nanopartículas poliméricas y se ejecutaron diversas pruebas para cuantificar la cantidad de vitamina C. Se determinó que esta combinación presenta un perfil adecuado de seguridad y de eficacia que permite tratar la hiperpigmentación.

Serrano et al.¹⁵, en su artículo “Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders”, presentan los hallazgos de una investigación con un enfoque cuantitativo en la que se emplearon liposomas de fosfatidilcolina para la estabilización de vitamina C en una formulación tópica, cuyo propósito es ser empleada para el tratamiento del envejecimiento acelerado de la piel producido por daño ambiental. Se logró una penetración cutánea apropiada y las propiedades antioxidantes del ácido ascórbico contra el daño causado por UVA/UVB en la piel.

Aguilera et al.¹⁶, en su artículo “Changes in photoinduced cutaneous erythema with topical application of a combination of vitamins C and E before and after UV exposure”, realizaron una investigación con un enfoque cuantitativo sobre la combinación de vitamina C y E para aplicación tópica. Se evaluó la actividad antioxidante de la formulación como tratamiento de la fotoprotección y se concluyó que se reducía significativamente el eritema producido por la exposición a rayos ultravioletas.

Naveed y Sajid¹⁷, en su artículo “Degradation in Pharmaceutical Creams: Ascorbic Acid Demonstrating Phenomenon: A Review”, mencionan por medio de un enfoque cualitativo que, en cremas, la vitamina C se puede degradar por calor, cambios en el pH, contaminación microbiana y fotodegradación. Por ello, la estabilidad en cremas es difícil de obtener y afecta sus propiedades. Se determinó el requerimiento de controlar las diferentes condiciones incluyendo viscosidad y la elección adecuada de los ingredientes de la formulación.

1.4.3 Antecedentes Nacionales

Barrantes¹⁸, en su Trabajo Final de Graduación “Evaluación de la necesidad de capacitación en dermocosmética en regentes farmacéuticos de farmacias de comunidad independientes de cantones de Atenas, Grecia, Naranjo, Palmares, Poás, San Ramón, Sarchí y Zarcero de la provincia de Alajuela en el periodo de enero a abril del 2021”, menciona que

el ácido ascórbico neutraliza radicales libres; es cofactor de la enzima propil y lisil hidroxilasa; así mismo inhibe la transcripción enzimática del ARNm para la elastina. Se determina que las diversas funciones de esta molécula permiten su acción antioxidante y su empleo en piel envejecida.

1.5 Proyecciones

- Contribuir a la industria farmacéutica y cosmetológica con el conocimiento sobre el uso de diversos antioxidantes para lograr la estabilidad de ácido ascórbico en una emulsión.
- Lograr la estabilización de vitamina C en la formulación de una emulsión al elegir la combinación correcta de antioxidantes y otros excipientes.
- Evidenciar la influencia del aire, temperatura, pH y radiación ultravioleta en la estabilización de vitamina C en una emulsión.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Industria dermocosmética

La industria cosmética inició con empresas grandes que producían, frecuentemente, miles de millones de dólares en un año; estas fueron generadas en el siglo XX por farmacéuticos y químicos, en países como Francia y Estados Unidos. Posterior a la Primera Guerra Mundial, por primera vez, se pusieron de moda los ojos oscuros, el labial rojo, el esmalte de uñas y el bronceado, por lo que en 1938 algunos cosméticos pasaron a la jurisdicción regulatoria de la (FDA). La palabra ‘cosmética’ proviene del griego ‘*kosmetos*’, que significa adorno u ornamento¹⁹.

A finales de la II Guerra Mundial, comenzó a utilizarse de manera masiva el jabón de higiene y las cremas protectoras contra la radiación solar, ya que, en 1944, en Miami Beach, un farmacéutico llamado Benjamín Green generó un protector solar para ser empleado por los soldados del Pacífico Sur. En la actualidad, el ser humano emplea esos recursos naturales para el cuidado de la piel y su aspecto de forma empírica.

La industria farmacéutica y química es consciente de la problemática asociada al cuidado de la piel, por ello, en los últimos años se ha recalcado un nuevo vocablo: “cosmecéutico”, el cual se refiere a un cosmético con acción terapéutica, originado por la relación entre farmacia y cosmética. Se instaura la combinación interdisciplinaria de biología, química y física, siendo una posibilidad investigar con mayor profundidad en el cuidado de la piel¹⁹.

2.2 Cosmecéuticos

Este término se originó en 1984 y se define como un producto de aplicación tópica híbrido, es decir, con características tanto cosméticas como farmacéuticas, que presenta ingredientes activos que actúan sobre el individuo. El cosmecéutico actúa sobre la dermis de la piel de una forma efectiva y su empleo se ve implicado tanto en la apariencia como en la estructura celular de la piel, mientras que los cosméticos tradicionales se limitan a las capas superficiales de este órgano. La concentración de los principios activos en estos es superior que la encontrada en los cosméticos, por lo que su efecto es más eficaz²⁰.

2.2.1 Cosméticos de origen natural

La cosmética natural es un fragmento minoritario de consumo, en comparación con la cosmética convencional. No obstante, existen datos que indican una tendencia de crecimiento en los próximos años, por ello, se requiere incrementar la investigación de materias primas vegetales que pueden ser alternativas en formulaciones cosméticas. Esto ha dado origen a una categoría bajo distintas denominaciones: cosmética natural, cosmética orgánica, cosmética verde, biocosmética o fitocosmética; todas estas poseen diferentes definiciones, pero comparten un objetivo en común: el regreso hacia lo natural²¹.

Existe una preocupación social creciente por la protección del medio ambiente y del desarrollo sostenible, lo cual es uno de los principales motivos del aumento experimentado por la cosmética natural. Además, a esta contribuye la percepción del riesgo relacionado al empleo de sustancias derivadas de síntesis química y la sensación contrapuesta de seguridad que brinda a muchos consumidores el término “natural”²².

La cosmética natural debe producirse con componentes de origen natural y por medio de procesos sostenibles. Se debe comprobar su eficacia, que no posea sustancias tóxicas, alergénicas o irritantes y minimizar el impacto ambiental de los residuos que provoca. Es difícil fabricar un cosmético 100% natural y que sea estable, seguro y eficaz. Sin embargo, aunque existen diversos activos eficaces, la extracción y fraccionamiento se debería realizar con solventes de origen natural y con métodos como la cromatografía²².

Este método utiliza antioxidantes obtenidos de la naturaleza, para generar cosméticos que prometen mejorar la salud de la piel y su apariencia. Algunos tratamientos de la piel con base en lociones y cremas favorecen al bienestar de la piel por medio de sus componentes antioxidantes. Estos actúan sobre la piel protegiéndola contra la actividad de los radicales libres, aumentan la producción de colágeno y reducen los efectos negativos de la radiación solar, por ello, se asocian positivamente con la prevención del fotoenvejecimiento cutáneo, así mismo, ofrecen una mayor hidratación y tensión a la piel a través de vitaminas, colágeno y elastina²³.

La cosmética natural se prefiere debido a la promoción de salud, bienestar, seguridad comprobada por su uso tradicional, armonía entre la mente y el cuerpo, y acercamiento a la naturaleza. También, brinda una tolerancia dermatológica por la presencia de aceites

vegetales y extractos de plantas, pues ambos estimulan diversas funciones importantes de la piel y son libres de compuestos sintéticos. No obstante, se recalca que las especies vegetales empleadas en una formulación cosmética no son excluidas de provocar efectos adversos²¹.

Aunque no existe una normativa oficial para cosméticos naturales en cuanto a sustancias permitidas, alrededor del mundo existen organismos privados de certificación que establecen sus propias normativas, con el objetivo de instaurar parámetros para garantizar el origen de estos. Los requerimientos que deben lograr este tipo de cosméticos dependen de la región y los organismos que velan por su control²¹.

2.2.1.1 Cosméticos con vitaminas adicionadas

Las vitaminas forman parte del grupo de micronutrientes que son requeridos por el cuerpo humano para su crecimiento y desarrollo; estas se adquieren por medio de fuentes externas como la ingesta dietética. Estos componentes se pueden clasificar en dos tipos: vitaminas liposolubles y vitaminas hidrosolubles. El primer tipo mencionado se obtiene por la dieta, no obstante, los excesos se eliminan del cuerpo, mientras que el segundo tipo se almacena en el hígado y en los tejidos grasos del cuerpo¹⁹.

La adición de vitaminas, es decir, antioxidantes, en cosméticos y fotoprotectores son una de las principales estrategias para prevenir el fotoenvejecimiento. Estas son capaces de neutralizar los radicales libres y de inhibir la síntesis acelerada de metaloproteinasas, las cuales degradan el colágeno, siendo este proceso inducido por la radiación ultravioleta (UV). El objetivo de agregar vitaminas a formulaciones cosméticas es evitar que las células de la epidermis se degraden por el sol, así mismo, estas disminuyen la cantidad de queratinocitos que sufrirán por un proceso de apoptosis (muerte celular) inducida de igual manera por los rayos UV²⁴.

Las propiedades antioxidantes de las vitaminas se emplean en formulaciones cosméticas para la piel, las uñas y el cabello. Las vitaminas hidrosolubles son el grupo más amplio; a este pertenecen las vitaminas B y C, y estas son las más utilizadas en cosmetología. En la industria cosmética, las vitaminas naturales se generan a partir de materias primas de origen vegetal²⁵.

2.2.2. Cosméticos sintéticos

Una sustancia sintética es aquella que se produce artificialmente por medio de reacciones químicas. Las sustancias naturales se han cambiado químicamente a través de la habilidad que posee el ser humano para generar sustancias que son químicamente distintas de las sustancias previas a la reacción²⁶. En la industria cosmética se emplean frecuentemente dos diferentes polímeros sintéticos: microplásticos y otros plásticos solubles en agua. Los primeros presentan una estructura sólida, son insolubles en agua y el tamaño máximo que poseen es de 5 mm, mientras que los segundos generalmente se formulan en forma líquida²⁷.

Los productos cosméticos, frecuentemente, se lavan luego de su uso y sus componentes ingresan a las corrientes de aguas residuales domésticas. En los últimos años, se ha demostrado la presencia de partículas sólidas de polímeros, correspondientes a los microplásticos, contribuyendo a la contaminación ambiental. Diferentes instituciones han analizado medidas legales para prevenir y disminuir el empleo de estos materiales. Los polímeros mencionados son formadores de películas sintéticas que brindan rendimiento a los cosméticos y su reemplazo no es fácil²⁸.

2.3 Uso de cosméticos en el cuidado de la piel

Los cosméticos para el cuidado de la piel se utilizan diariamente para proteger, limpiar e hidratarla. Estos productos se pueden aplicar en cualquier persona para mantener la piel en las mejores condiciones posibles de forma preventiva. Existen formulaciones cosméticas destinadas a la limpieza, las cuales son productos que se eliminan por el lavado; mientras que los productos que se emplean para la protección o la hidratación de la piel permanecen en la piel²⁹.

Normalmente, los cosméticos son preparaciones como cremas y polvos, generadas para mejorar la apariencia personal por medio de su administración directamente en la piel. No obstante, avances científicos y tecnológicos han demostrado que estos pueden alterar la apariencia de la piel a causa de modificaciones físicas y biológicas. Los dermatólogos han inculcado el uso de cosmeceúticos en diversos trastornos, como tratamiento farmacológico principal o en conjunto con otro tratamiento. También, se utilizan para mejorar la

fotoprotección, la piel seca o envejecida, el acné, la rosácea, la dermatitis atópica, la psoriasis y la dermatitis seborreica³⁰.

2.4 Formulaciones dermocosméticas

El objetivo de cualquier formulación dermocosmética es asegurar la biodisponibilidad de los fármacos que contienen; además, se debe tener presente la estabilidad tanto física como química, la prevención del crecimiento microbiológico, la seguridad y la sensación de comodidad en la piel del individuo. Así mismo, el producto debe cumplir y mantener los estándares necesarios de calidad física, química y microbiológica³¹.

2.4.1 Formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica

Estos son preparados farmacéuticos con gran heterogeneidad, que se caracterizan por su viscosidad superior al agua y por poseer una consistencia semisólida. Estos se producen para ser aplicados sobre la piel o algunas mucosas para provocar una acción local y penetrar la piel. Se encuentran constituidos por una base compuesta o simple, la cual funciona como el vehículo o excipiente de uno o varios fármacos³².

Las formulaciones tópicas pueden cumplir una serie de funciones, ya que pueden estar destinadas a la incrementación en la función de barrera del órgano cutáneo, como los humectantes, emolientes, protectores solares y antisépticos. Estos productos deben persistir en la superficie o acceder a los folículos pilosos o glándulas. Además, otro objetivo de esta vía de administración es el acceso del principio activo a la epidermis y dermis; en este caso, la absorción a circulación sanguínea es mínima, lo cual reduce los efectos secundarios del fármaco³³.

Estas formas farmacéuticas incluyen pomadas, pastas, cremas, ungüentos y geles. Su aplicación se puede dar sobre la piel, la superficie del ojo o en distintas cavidades del organismo, como rectal, vaginal o nasal. Por su parte, la elección del tipo de formulación o las características de la base que esta contenga está condicionada por el efecto deseado y por las particularidades del sitio de administración³³.

2.4.1.1 Pomadas

Las pomadas emplean excipientes grasos hidrófilos, como el propilenglicol, y presentan capacidades emolientes, aunque no son tan oclusivas como las que poseen los ungüentos. Estas tienen la característica de absorber agua y exudados. Se encuentran indicadas en caso de dermatosis escamosa, piel seca y agrietada; pero tienen un efecto congestivo y agravan la piel inflamada. No se recomienda su administración en zonas afectadas ni áreas pilosas³².

Las pomadas contienen hasta un 40% de agua sobre una base grasa. Su preparación involucra la disolución del fármaco en una fase oleosa, la cual se selecciona dependiendo del sitio de administración, el control de la velocidad de liberación, la estabilidad del principio activo y el efecto que pueda tener este sobre la viscosidad. En las pomadas se emplean vehículos como bases hidrocarbonadas, bases de absorción, bases miscibles con agua o lavables, y, por último, bases solubles en agua³².

2.4.1.2 Ungüentos

En los ungüentos, se emplean excipientes grasos hidrófobos como la parafina y la vaselina, los cuales presentan una capacidad oclusiva, debido a que forman una capa impermeable sobre la piel que obstaculiza la evaporación del agua. Por ello, hidratan y suavizan la piel, ya que pueden retener el agua interna y el sudor; no absorben exudados acuosos. Los ungüentos se utilizan en dermatosis muy secas y en zonas con piel gruesa, como las plantas de los pies, las palmas de las manos, las rodillas y los codos. No obstante, son contraindicados en áreas infectadas y lesiones exudativas, puesto que empeoran la infección por su actividad oclusiva³².

2.4.1.3 Geles

Los geles son sustancias semisólidas que se establecen al tratar líquidos con gelificantes; estos reducen su viscosidad al tener contacto con la temperatura de la piel, son útiles en áreas pilosas y poseen efecto evanescente, es decir, pierden de forma rápida el agua. No poseen lípidos por lo que se pueden administrar en pieles grasas³²; además, tienen una gran cantidad de contenido acuoso o hidroalcohólico. En estos, el movimiento del medio de

dispersión es restringido a través de una red conformada por partículas entrelazadas o macromoléculas solvatadas en la fase dispersa³³.

2.4.1.4 Pastas

Son de consistencia elevada, generalmente, y poseen un porcentaje alto de sólidos absorbentes que se encuentran finamente dispersos en el excipiente, ya que no se pueden disolver. Su principal efecto es la reducción de la temperatura del área inflamada, pero, también, incrementan la función de la barrera física inhibiendo la acción de irritantes locales sobre la piel. Estas provocan una ligera sensación de frescor en el área afectada y disminuyen picor y escozor³².

Existen las pastas grasas y las acuosas. En las primeras mencionadas, la temperatura de fusión de los componentes grasos es similar a la temperatura del órgano cutáneo; se encuentran constituidas por una fase grasa de lanolina o vaselina, en la que se dispersa la mezcla de polvos que conforman también a la pasta grasa. En las pastas acuosas, la evaporación de la fase acuosa produce la absorción del calor encontrado en la piel. Los excipientes comunes en las pastas acuosas son glicerina, sorbitol y polioles; son poco oclusivas y se secan rápidamente sin engrasar la piel³².

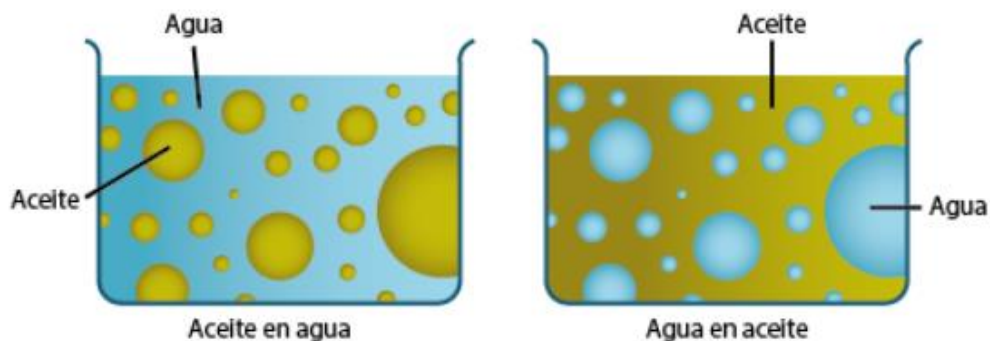
2.4.1.5 Emulsiones o cremas

Corresponden a formas farmacéuticas semisólidas que poseen uno o más fármacos y que son producidas para tratar diversos trastornos externos de la piel. También, se pueden emplear clínicamente para el tratamiento de lesiones sobre mucosas, como rectal, vaginal o nasal, y son muy utilizadas en cosmética. Están constituidas por sistemas dispersos emulsionados, donde un líquido inmiscible (fase dispersa) es dispersado como finas gotas en un segundo líquido (fase dispersante). Existen dos tipos: emulsiones de agua en grasa y emulsiones de grasa en agua³³.

Las cremas se caracterizan por poseer un flujo no newtoniano pseudoplástico, es decir, que presenta una alta viscosidad a bajas fuerzas de corte y viceversa, lo cual afirma una alta consistencia que favorece la estabilidad de la formulación durante el almacenamiento. Estas son preparaciones inestables físicamente, por lo que se puede

producir la separación de ambas fases si no es seleccionado el emulsificante adecuado. Las cremas actúan como vehículos apropiados para los fármacos que presenta baja solubilidad acuosa, sin embargo, son formulaciones termodinámicamente inestables. En su fase oleosa se emplean aceites vegetales, como el de almendras, y aceites minerales, como vaselina, ambos tipos de aceites son derivados del petróleo³³.

Figura 1. Tipos de emulsiones según fase dispersa.



Fuente: Tejada³⁴.

2.4.1.5.1 Emulsiones de agua en grasa (w/o)

Las emulsiones de agua en grasa, también llamadas cremas lipófilas, son adecuadas para formular principios activos liposolubles. Al aplicarlas sobre la piel, y como consecuencia del cambio de temperatura, se evapora el agua incorporada a la formulación, produciendo una sensación refrescante, y se absorbe la parte grasa; así mismo, no se mezclan con sudor y exudados de la piel, pero sí los absorben de manera parcial. Estas presentan una actividad oclusiva moderada pero no congestiva. Se recomienda el uso de las emulsiones w/o en piel seca o en la atención de dermatosis crónica; también, son adecuadas para liberar fármacos en la piel³².

2.4.1.5.2 Emulsiones de grasa en agua (o/w)

Las emulsiones de grasa en agua o cremas hidrófilas se emplean para formular fármacos hidrosolubles, poseen un efecto evanescente, es decir, posterior a su aplicación tópica, pierden agua rápidamente sin dejar ningún residuo significativo. Además, poseen un

bajo efecto oclusivo por la cantidad menor de grasa, ya que esta se absorbe rápido en la piel, se mezcla de forma adecuada con exudados cutáneos, y son ideales para proteger la piel de la suciedad³².

2.5 Excipientes utilizados en una emulsión

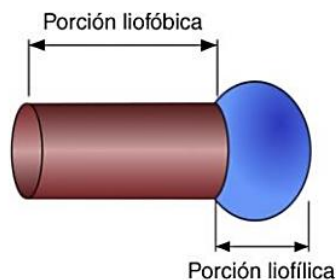
2.5.1 Emulsificante

Existen cuatro categorías de agentes emulsificantes o tensioactivos para estabilizar cremas o emulsiones farmacéuticas: aniónicos (laurilsulfato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico); catiónicos (cloruro de benzalconio, cetrimida); no aniónicos (monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitan, polisorbato, cetilalcohol) y, por último, anfóteros (lecitina, sulfobetaina). Estos contribuyen a la solubilidad total, característica llamada balance hidrofílico-lipofílico (HLB)³³.

El HLB es un concepto creado por Griffin en 1949, cuyo valor en un emulsificante estima la atracción simultánea que experimenta por ambas fases de la emulsión. Los que poseen un HBL entre 4 y 7 presentan mayor afinidad por el aceite y es frecuente que formen emulsiones o/w mientras que es común que los emulsificantes que poseen un HLB entre 8 y 18 tengan preferencia por el agua, formando emulsiones w/o³⁵.

Los emulsificantes son sustancias químicas que se emplean para disminuir la tensión superficial entre la fase oleosa y la fase acuosa permitiendo formar y estabilizar las emulsiones. Estos se encuentran conformados por moléculas que poseen un carácter anfifílico que se ubica en la interfase, por ello, pueden agregarse tanto en el agua como en la grasa, dependiendo de la solubilidad que presenten³⁶. Estos producen que la energía requerida para romper la interfase se reduzca, debido a que las fuerzas de cohesión de las moléculas que se encuentran formando la interfase, en presencia de un emulsificante, son menores que las existentes cuando solo hay agua³⁴.

Figura 2. Molécula anfifílica.



Fuente: Tejada³⁴.

La selección del tipo de emulsificante y su concentración es establecida por el tipo de emulsión que se formule, el uso clínico de esta y su toxicidad. Con frecuencia, durante el diseño de una formulación, se elige más de un emulsificante para emplear concentraciones bajas de ambos, esto debido a la disminución de efectos secundarios y toxicidad en el organismo o sitio de administración que pueden causar concentraciones altas³³.

2.5.2 Conservantes

Los productos cosméticos, dermocosméticos, fórmulas magistrales, entre otros, poseen agua en su formulación, por lo que tienen que estar correctamente conservados. Los conservantes principalmente se agregan para evitar su deterioro y prolongar su vida comercial, así mismo, se protege al consumidor de infecciones causadas por microorganismos patógenos. Estos, al penetrar en un producto con una conservación insuficiente, se multiplican y deterioran la formulación, dado que pueden transformar sus propiedades. El deterioro se puede presentar de diversas formas: separación de fases en las emulsiones, aparición de tinciones locales, alteración en la imagen visual, campos de mohos sobre las formulaciones, pérdida de viscosidad, enranciamiento de grasas y cambios radicales en el aroma³⁷.

Además, los conservantes son compuestos o sustancias químicas que poseen un efecto antimicrobiano, cuyo objetivo es evitar o retrasar las transformaciones perjudiciales provocadas por microorganismos. Los conservantes producen un daño reversible en el microorganismo, siendo un fenómeno llamado efecto bacteriostático o fungistático, ya que

quedan con vida, pero sin la capacidad de reproducirse. Así mismo, pueden sufrir un daño irreversible, denominado efecto bactericida o fungicida, el cual provoca destrucción total. Por ello, un conservante actúa como microbioestático o microbicida³⁷.

2.5.3 Antioxidantes

En las emulsiones farmacéuticas, los constituyentes que pueden ser más susceptibles a la oxidación son los principios activos, causando su degradación. Por ello, se emplean antioxidantes para enlentecer el proceso de oxidación; los más utilizados son de tipo lipofílico agregados a la fase oleosa. Entre los AOX lipofílicos más empleados, se utilizan butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y propilgalato, mientras que los que se añaden a fase acuosa son metabisulfito de sodio o sulfito de sodio³³.

2.6 Vitaminas

2.6.1 Vitaminas Liposolubles

Las vitaminas solubles en lípidos son aquellas que poseen el mismo mecanismo que las grasas para poder absorberse, por ello, tienen que emulsionarse e integrarse en micelas mixtas que presentan colesterol, ácidos grasos y fosfolípidos; además, necesitan de bilis y de enzimas pancreáticas. Tras su almacenamiento, se liberan en el torrente sanguíneo para lograr su absorción. Entre ellas se encuentran las vitaminas A, D, E y K³⁸.

Estas son vitales para lograr mantener la función fisiológica, el metabolismo y el crecimiento humano normal, puesto que se almacenan en el hígado, en tejidos adiposos y en músculo esquelético. Debido a que el organismo no tiene la capacidad de producirlas (con excepción de la vitamina D que es la única que se sintetiza en el cuerpo en pequeñas cantidades), las vitaminas de esta categoría se deben adquirir principalmente de la ingesta dietética y por medio de suplementos³⁹. A continuación algunas funciones de las vitaminas liposolubles:

La vitamina A es un componente fundamental para diversas funciones biológicas, como la reproducción, el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, el crecimiento, la inmunidad y la visión²². En el caso de la vitamina D, su principal función es facilitar y mantener de forma constante las cantidades apropiadas de calcio y fósforo en el organismo,

asegurando funciones metabólicas adecuadas. Además, su deficiencia puede afectar la reproductividad y la capacidad de afrontar infecciones⁴⁰.

La vitamina E es la representación de ocho homólogos naturales, en el cuerpo humano la forma más encontrada es el α -tocoferol por medio de su ingesta; esta posee propiedades antioxidantes que evitan la producción de reacciones relacionadas a radicales libres y se ha estudiado su uso en enfermedades cardiovasculares y cáncer. Por último, la vitamina K se ha empleado, por sus efectos farmacológicos, en enfermedades cardiovasculares y en la salud ósea³⁹.

2.6.2 Vitaminas Hidrosolubles

Las vitaminas solubles en agua pertenecen a un grupo de compuestos esenciales para el funcionamiento, el crecimiento y el desarrollo celular normal; la deficiencia de estas puede producir una serie de patologías incluyendo anemia y trastornos neurológicos. Los seres humanos no pueden sintetizar las vitaminas hidrosolubles, excluyendo la niacina, por ello, se deben obtener de fuentes exógenas, principalmente de la dieta⁴¹.

Entre estas vitaminas, se encuentran ocho vitaminas B y una vitamina C, las cuales presentan bajo peso molecular. Ellas son necesarias para la función de diversas enzimas y, por ende, su carencia puede provocar afectaciones a la salud de las personas. Deben ser suministradas por medio de los alimentos en las cantidades adecuadas y algunas son sintetizadas por la microbiota intestinal, en un proceso que requiere transportadores celulares⁴².

Las vitaminas B comprenden un grupo de ocho vitaminas, las cuales son tiamina (B₁), riboflavina (B₂), niacinamida (B₃), ácido pantoténico (B₅), piridoxina y derivados (B₆), biotina (B₇), folato (B₉) y cobalamina (B₁₂). Estas actúan como coenzimas en los procesos enzimáticos asociados al funcionamiento fisiológico celular y se encuentran involucradas en el metabolismo catabólico, para producir energía, y en el metabolismo anabólico, es decir, en la formación y transformación de moléculas bioactivas⁴³.

La vitamina C beneficia la absorción calcio, ácido fólico e hierro, produciendo la prevención de reacciones alérgicas, por lo que si se da una reducción del contenido

intracelular de la misma puede provocar inmunosupresión. Además, es vital para la síntesis de inmunoglobulinas, producción de interferón y supresión en la elaboración de interleucina-18, por lo tanto, se recomienda su administración durante infecciones y estrés².

2.7 Vitaminas utilizadas en dermocosmética

En la actualidad, los derivados tópicos de la vitamina A se emplean con frecuencia; los más comunes son el retinol, el retinaldehído, los ésteres de retinilo y los oxoretinoides. Su naturaleza lipofílica permite garantizar su penetración en el estrato córneo de la piel. Para ejercer sus efectos, estos deben convertirse en la forma bioactiva de la vitamina A, conocida como tretinoína, la cual presenta actividad sobre el fotoenvejecimiento⁴⁴.

La vitamina B3 o niacinamida es un ingrediente activo popular en los cosmeceúticos; corresponde a un precursor de las principales coenzimas REDOX, las cuales se encuentran involucradas en reacciones bioquímicas generalizadas. En cuanto a su penetración y actividad en la piel, se ha evidenciado que esta vitamina incrementa la función de barrera de la piel y reduce la pérdida de agua transepidérmica. Además, tiene efecto antioxidante, antiinflamatorio y antipigmentante⁴⁴.

La vitamina E es el principal antioxidante lipofílico del organismo, y el α -tocoferol representa la principal forma bioactiva. Esta se encuentra en mayor cantidad en la capa cornea, la capa más profunda de la piel, y tiene la capacidad de proteger las membranas celulares de la peroxidación lipídica de los radicales libres. Se emplea tópicamente como agente fotoprotector adyuvante, especialmente en combinación con vitamina C⁴⁴.

La vitamina C es un antioxidante natural que posee la capacidad de eliminar los radicales libres; es un agente que protege contra el estrés oxidativo en la piel humana. La concentración de esta molécula está limitada en la piel por la absorción gástrica y, por ello, solo se obtiene la concentración efectiva con administración tópica. Se ha demostrado, también, que en porcentajes mayores al 20% causa irritación y no mejora su absorción⁴⁴.

2.8 Vitamina C

2.8.1 Generalidades

La vitamina C es una molécula soluble en agua que se encuentra compuesta por seis átomos de carbonos, semejante a la glucosa. Esta se puede presentar en su forma reducida y en su forma oxidada: la primera forma corresponde al ácido ascórbico (AA) o ascorbato, mientras que la segunda es el ácido dehidroascórbico (DHA). Esta vitamina posee diversas actividades tanto fisiológicas como metabólicas que son esenciales para el organismo del ser humano².

El ácido ascórbico o vitamina C es el principal antioxidante no enzimático hidrosoluble que se puede encontrar en el plasma, con mayor presencia de la forma de anión ascorbato y en menor cantidad como radical ascorbilo y anión deshidroascorbato. Debido a dos oxidaciones contiguas reversibles del anión ascorbato, se producen las moléculas encontradas en mínima proporción⁴⁵.

Los seres humanos son incapaces de sintetizar vitamina C a causa de la ausencia de gulonolactona oxidasa, la cual es una enzima que se encarga de convertir glucosa en ácido ascórbico. Esta vitamina se encuentra relacionada con la biosíntesis de colágeno, la síntesis de noradrenalina, el metabolismo de prostaglandinas y el transporte de ácidos grasos. Así mismo, resguarda el ambiente extracelular al neutralizar radicales como peroxinitrito, superóxido e hidroxilo, además, es importante en la regeneración de la vitamina E⁴⁶.

La vitamina C tiene la capacidad de donar electrones al radical libre que se presenta inestable con el objetivo de prevenir la oxidación de otros compuestos, por ello se conoce como un antioxidante. Esta vitamina, luego de donar un electrón, se transforma en el radical ascorbilo, el cual es poco reactivo y estable; luego se da la pérdida de su segundo y último electrón, provocando la formación de DHA⁴⁷.

El ácido ascórbico participa en diversas reacciones de hidroxilación y se puede encontrar en frutas cítricas y en distintas verduras. Este presenta una pK_a de 4.2, al pH de la luz del intestino delgado la molécula de vitamina c está ionizada, causando que su difusión pasiva sea insignificante por medio del epitelio, por ello, existen mecanismos de transporte específicos para lograr su asimilación. Además, su captación se encuentra ubicada mayoritariamente en el íleon, y su transporte se da mediante contrantransportadores acoplados a

sodio³⁰. A nivel tisular, la vitamina C se distribuye hasta un 11% a nivel cerebral y 52% en el músculo esquelético⁴⁷.

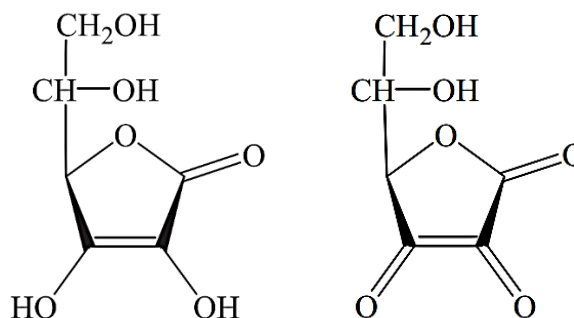
La dosis recomendada de vitamina C por RDA, definida en 1943, es de 90 mg/día en hombres adultos y 75 mg/día en mujeres adultas; para definirla se determina su concentración sérica y tisular a diversas dosis, biodisponibilidad, absorción, excreción urinaria y su toxicidad⁴⁸. Sin embargo, aunque se administren grandes cantidades de ácido ascórbico, solo una pequeña fracción se encontrará disponible biológicamente en la piel, por lo cual se emplea la aplicación tópica⁴⁹.

Así mismo, la vitamina C es sensible a la luz y al aire, los cuales producen su degradación. Esta se emplea frecuentemente en formulaciones cosméticas debido a sus mecanismos de antienvjecimiento, mediante la disminución de los radicales libres basados en nitrógeno y oxígeno. Además, promueve la síntesis de colágeno y la despigmentación. No obstante, su inestabilidad dificulta su uso, por lo que se combina con otros antioxidantes para retrasar su oxidación⁵⁰.

2.8.2 Estructura

El nombre químico de esta molécula representa dos propiedades: ser un ácido y la palabra ascórbico refleja su valor biológico en la protección contra el escorbuto, enfermedad causada por la deficiencia de AA. La vitamina C posee seis átomos de carbono, seis átomos de oxígeno y ocho átomos de hidrógeno ($C_6H_8O_6$). También, se encuentra conformado por un ciclo de lactona, el cual presenta una función de enodiol y dos funciones de alcohol. Existen dos formas de AA: el ácido L-ascórbico y el ácido D-ascórbico; la primera forma mencionada es activa biológicamente. El enodiol por oxidación genera el ácido dehidroascórbico⁵¹.

Figura 3. Estructura del ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico.



Fuente: Ahmad et al.⁵²

2.8.3 Historia

James Lind, en 1746, trabajaba como cirujano en un buque de la armada británica y ahí realizó el primer ensayo controlado con doce marineros que presentaban una patología conocida como escorbuto. Proporcionó seis posibles tratamientos, administrando diariamente y por vía oral uno de estos a dos individuos; entre los tratamientos se mencionan sidra de manzana, ácido sulfúrico diluido, vinagre, agua de mar, naranjas y limones, y, por último, una pasta compuesta por ajo, mostaza, resina y goma de mascar. Luego de seis días, los dos marineros que recibieron naranjas y limones mostraban mejoría⁵³.

El escorbuto corresponde a un déficit de vitamina C y es una de las enfermedades más antiguas en la historia de la humanidad. Los primeros reportes se encuentran en el Papiro de Ebers, en el que se menciona el adecuado diagnóstico y el tratamiento a partir de la ingesta de cebollas y verduras, los cuales son alimentos conocidos en la actualidad por su gran contenido de vitamina C. Esta enfermedad produce el desprendimiento de las encías de los dientes, hemorragia por las fosas nasales y, en algunos casos, se dan ulceraciones en las piernas⁵⁴.

Siglos después, en 1907, Axel Holst y Theodor Frölich fueron capaces de producir escorbuto en conejillos de indias al administrarles una dieta deficiente en frutas, garantizando un modelo de animal con esta patología para ser empleado en ensayos clínicos futuros⁵⁵.

Luego, Arthur Harden y Sylvester Solomon, en 1918, empezaron a investigar y a trabajar constantemente en extraer la sustancia del jugo de limón⁵⁴.

Posteriormente, Albert Szent-Györgyi, en 1928, identificó una molécula que presentaba seis átomos de carbono en las glándulas suprarrenales de los cobayos, a la cual nombró ácido hexurónico. Esto ocurrió al investigar los mecanismos de oxidación-reducción, no obstante, extrajo solo una pequeña cantidad. En 1930, analizó un pimentón crudo, en el cual encontró 3 kg de ácido hexurónico, permitiendo el avance de sus investigaciones. Este investigador recibía colaboración de Joseph Svirbely, en la identificación de las diversas actividades biológicas que poseía tal sustancia, a la cual actualmente se le reconoce como la vitamina C. También, como se ha mencionado, es denominada ácido ascórbico por prevenir y tratar la enfermedad conocida como escorbuto⁵⁶.

En la misma década, Charles Glen King, en 1932, aisló una sustancia del jugo de limón y la identificó con el ácido hexurónico. Posterior a ello, en 1933, un equipo de Birmingham liderado por Reginald Herbert publicó la estructura final de la vitamina C. Por su parte, Norman Haworth, Edmund Hirst y Tadeusz Reichstein lograron llevar a cabo la síntesis de la vitamina C de manera exitosa²⁹. En 1937, Szent-Györgyi y Haworth fueron otorgados con el Premio Nobel de Medicina a causa de sus hallazgos⁵⁷.

2.8.4 Efectos biológicos

2.8.4.1 Síntesis de colágeno

El colágeno es la proteína que se encuentra en mayor cantidad en el cuerpo y es el principal componente del tejido conectivo. Su molécula se constituye de tres cadenas de polipéptidos entrelazados uno alrededor del otro, formando una triple cadena helicoidal fuerte y larga. Se estabiliza a través de aminoácidos como prolina y glicina. Las estructuras helicoidales conforman a las fibrillas de colágeno y estas se agrupan para ser llamadas fibras de colágeno⁵⁸.

Existen distintas fibras de colágeno con diferentes diámetros y patrones: el colágeno tipo I se encuentra principalmente en hueso, piel, heridas cicatrizadas recientemente y tendones; el colágeno tipo II es el que comúnmente se presenta en el cartílago y es más

delgado; por último, el colágeno tipo III está en el tejido embrionario, tejido conectivo de la piel, útero, hígado, pulmón, vasos sanguíneos y en la cicatrización de heridas⁵⁸.

El ácido ascórbico es requerido para la síntesis de colágeno; de hecho, los primeros síntomas del escorbuto están relacionados con el colágeno por déficit de la vitamina C. Las enzimas procolágeno-prolina dioxigenasa y procolágeno-lisina dioxigenasa se encuentran estrechamente relacionadas con la reticulación de las cadenas de colágeno y son las que necesitan de AA. Este participa indirectamente en las reacciones catalizadas por las enzimas mencionadas, ya que estas poseen Fe^{+2} como cofactor, y es frecuente su oxidación a Fe^{+3} , por lo que requieren de la vitamina C para reducir al Fe^{+2} de nuevo⁵⁹.

2.8.4.2 Antioxidante

La vitamina C es el antioxidante más abundante en la piel del ser humano; forma parte de los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos que coexisten para lograr la protección de la piel de especies reactivas de oxígeno. En ocasiones, la piel se expone a rayos ultravioleta, los cuales producen estas especies, como los aniones superóxido y peróxido, provocando que el AA proteja a la piel del estrés oxidativo, llevando a cabo una donación secuencial de electrones y neutralizando los radicales libres⁶⁰.

Los seres humanos requieren de oxígeno para producir energía, no obstante, el exceso de este puede ser nocivo para las células, debido a la formación de especies reactivas generadas durante su oxidación. Para disminuir el efecto nocivo, las células presentan distintos mecanismos capaces de remover los productos tóxicos del oxígeno. Estos son denominados sistemas antioxidantes (AOX) y se encargan de mantener el equilibrio de las reacciones de oxidación-reducción y sobrevivencia celular⁶¹.

El AOX se encuentra constituido por enzimas, nutrientes y sequestradores de electrones, todos son encargados de eliminar y disminuir las especies reactivas de oxígeno (ERO) en la célula. En el cuerpo humano se da un equilibrio entre las ERO y los AOX; cuando este último se descompensa a favor de las ERO, se produce estrés oxidativo (EO) en la célula, el cual es un componente celular en diversas enfermedades⁶¹.

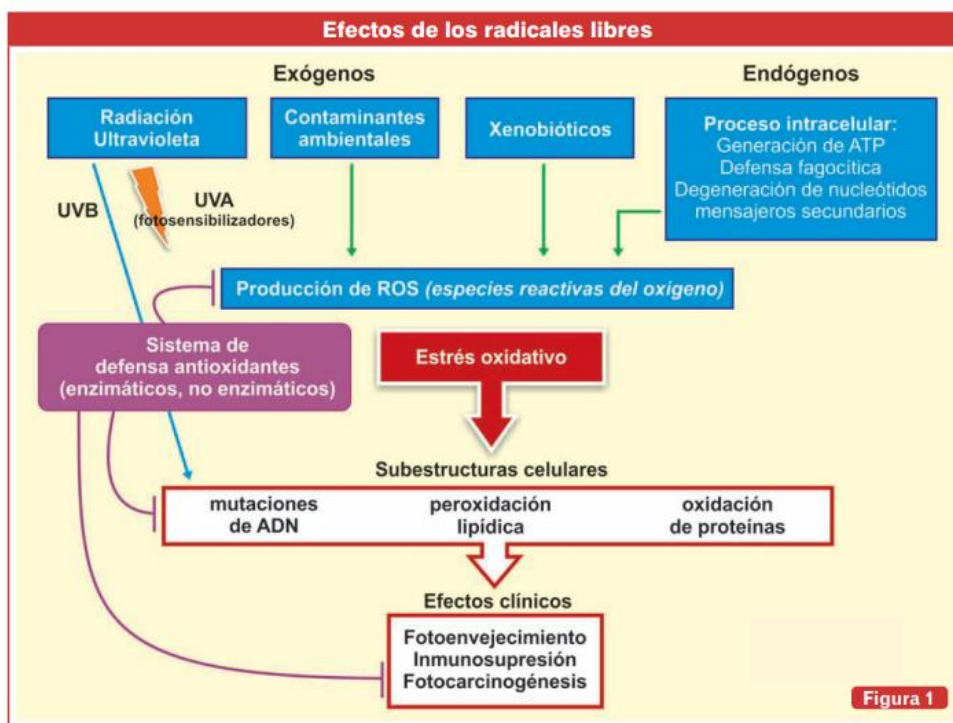
Los radicales libre (RL) son moléculas o átomos que tienen un electrón extra no emparejado en su órbita externa, razón por la cual son altamente reactivos con las células de su entorno y capaces de modificar la estructura y función de estas. Los RL pueden presentar diferentes orígenes: endógeno, causado por metabolismo aeróbico celular, daño oxidativo por células fagocíticas e isquemia; y exógeno, provocado por radiación ultravioleta, contaminación ambiental, pesticidas, humo de tabaco, entre otros⁶².

El anión superóxido es uno de los RL más abundantes en el mundo; su principal fuente es el escape de oxígeno encontrado en la vía de transporte de electrones localizada en la mitocondria. Este anión posee la capacidad de oxidar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, así mismo, puede actuar como agente reductor al donar un electrón a un metal de transición oxidado como Fe^{+3} . El superóxido se transforma a peróxido de hidrógeno por medio de la superóxido dismutasa⁶². También, este es producido por macrófagos, leucocitos, neutrófilos, fibroblastos y células pertenecientes al endotelio vascular; es considerado poco reactivo, sin embargo, es capaz de oxidar a grupos tiol y al ácido ascórbico⁶¹.

El peróxido de hidrógeno es uno de los RL menos potentes cuando se genera en presencia de metales de transición como Fe^{+3} o Cu^{+2} en la reacción de Fenton, produciendo un radical hidroxilo⁴⁴. Por otro lado, además de la generación de ERO, se puede agravar o evitar el daño oxidativo por las especies reactivas de nitrógeno (ERN), incluyendo el óxido nítrico y el peroxinitrilo, los cuales son capaces de combinarse con los ERO, provocando la incrementación del daño oxidativo⁶³.

Las ERO brindan efectos beneficiosos si se encuentran en bajas concentraciones, ya que participan en distintas funciones fisiológicas de la célula, como la defensa contra agentes infecciosos y sistemas de señalización celular. No obstante, estos agentes tienen un efecto dañino al provocar deficiencia de antioxidantes y aumento de las ERO. El estrés oxidativo es el resultado de reacciones metabólicas que emplean oxígeno, y es causado por una afectación en el equilibrio prooxidante/antioxidante en los sistemas vivos con capacidad de oxidar biomoléculas como proteínas, lípidos y ADN⁶¹.

Figura 4. Efectos de los radicales libres.



Fuente: Magliano⁴⁶.

2.8.4.3 Protección contra la fotocarcinogénesis

La radiación ultravioleta (UV) es un carcinógeno ambiental destacado en el carcinoma de células escamosas de la piel. Esta, junto con el daño al ADN y las alteraciones de la metilación en áreas causantes de los supresores de tumores como p16, pueden modificar de manera significativa la proliferación y la apoptosis de las células encontradas en el órgano cutáneo y, por ello, se produce carcinogénesis de este. En relación con esto, se sospecha que la incitación de la apoptosis posterior a la exposición a rayos UV es un mecanismo protector para eliminar las células dañadas que presentan riesgo de una transformación maligna⁶⁴.

La vitamina C brinda protección contra la fotocarcinogénesis, la cual es producida por mutaciones del dímero de timina y por eritemas provocados por rayos ultravioleta. Además, las especies reactivas de oxígeno también inducen mutaciones en el gen p53, lo cual altera la reparación del ADN dañado y provoca muerte celular programada, es decir,

apoptosis. La protección se ha demostrado debido a que AA disminuye los dímeros de timina, reduciendo el eritema provocado por rayos UVB y la formación de células apoptóticas⁶⁵.

2.8.4.4 Protección de la inmunosupresión por rayos ultravioleta

El ácido ascórbico es un cofactor de diversas enzimas biosintéticas y moduladoras de genes, por lo que es importante debido a sus efectos inmunomoduladores. Esta molécula estimula la migración de neutrófilos al lugar donde se ubica la infección, mejora la fagocitosis y la producción de oxidantes, así como la eliminación de microorganismos patógenos. Además, mejora la apoptosis de neutrófilos y el aclaramiento de los macrófagos y, por último, reduce la necrosis de neutrófilos⁶⁵.

2.8.4.5 Efecto antipigmentario por inhibición de melanogénesis

La síntesis de melanina, pigmento que le brinda color a la piel, se produce dentro de los melanocitos localizados en la capa basal de la epidermis, pero puede transferirse a los queratinocitos para que se distribuya por la epidermis. La tirosina y 2-hidroxifenilalanina (L-dopa), por medio de la tirosinasa, se oxidan a melanina⁴. El ácido ascórbico interactúa con los iones de cobre en el sitio activo de la tirosinasa, por lo que inhibe su acción al disminuir la formación de melanina, lo cual se caracteriza como su efecto antipigmentario^{49,60,65}.

2.8.4.6 Reabastecedor de vitamina E

La vitamina E es una molécula liposoluble que presenta al menos ocho isoformas, de las cuales el tocoferol es la isoforma más activa biológicamente⁴⁴. Es un antioxidante que se obtiene al consumir vegetales como espinacas. Su principal función es proteger a las membranas celulares del estrés oxidativo al actuar como una barrera primaria frente a la peroxidación lipídica⁴⁵. Además, promueve la conservación de la red de colágeno en la piel; el ácido ascórbico influye en la reducción de la vitamina E oxidada, por lo que permite su regeneración en tejidos⁶³.

2.8.4.7 Otros efectos biológicos

Así mismo, la enzima dopamina β -hidroxilasa que se presenta en las vesículas neurosecretoras es requerida para realizar la síntesis de noradrenalina en el sistema nervioso

y en las glándulas suprarrenales. Esta necesita de oxígeno molecular y de ácido ascórbico⁶⁶. Además, la vitamina C se asocia con los procesos de maduración neuronal durante el desarrollo embrionario, la inmunomodulación y la neurotransmisión, interviene como antioxidante neuronal y suprime la formación de β -amiloide⁶³.

Por su lado, el AA controla la expresión genética de tres mecanismos que se relacionan con enzimas que poseen una actividad dioxigenasa: hidroxilación del factor inducido por hipoxia (HFI α) asociada a sobrevivencia celular y a la remodelación tisular; hidroxilación de 5-metil-citosina que provoca la descompactación de cromatina; y, por último, la activación de desmetilasas de las histonas que produce la activación o la inhibición de genes⁴⁵.

En adición a lo anterior, produce una incrementación en la tasa de absorción de hierro, calcio y ácido fólico, lo cual reduce reacciones alérgicas, refuerza el sistema inmunológico, estimula la formación de bilis en la vesícula biliar y facilita la excreción de algunos esteroides⁴. También, presenta efecto sobre el sistema innato y adaptativo, influyendo en las respuestas inmunes tanto humorales como celulares. Esta vitamina se asocia con la síntesis de citoquinas proinflamatorias, de manera que es importante para el mantenimiento de la integridad del tejido y de la formación de la piel. En otro orden, las especies reactivas de oxígeno producidas por las células inmunes son activadas durante la fagocitosis, y son eliminadas por antioxidantes no enzimáticos como el ácido ascórbico⁶⁷.

El AA se relaciona con la prevención de la disfunción endotelial debido a que se encuentra involucrado en la inhibición de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales producida por el LDL oxidado, así como por el tabaco. Así mismo, se ha comprobado la disminución de ERO en células endoteliales, recupera la vasodilatación dependiente del flujo afectada por el tabaquismo y por enfermedad arterial coronaria⁶⁸.

2.8.5 Oxidación de vitamina C

La estabilidad de una formulación farmacéutica, especialmente de las formas de dosificación semisólidas, depende de diversas características de la formulación y de la naturaleza de las materias primas utilizadas. Así mismo, depende de la cantidad de excipientes y la sensibilidad de estos a factores ambientales a los que pueden estar expuestos.

La elección adecuada de agentes emulsionantes, humectantes, emolientes, antioxidantes, conservantes, entre otros, puede brindar estabilidad física y mejorar la vida útil del producto farmacéutico⁵.

El mayor desafío para la administración de vitamina C es lograr mantener su estabilidad química, así mismo, se ven implicadas las propiedades fisicoquímicas de la formulación, como la viscosidad y la constante dieléctrica. Generalmente, las formulaciones que poseen mayor viscosidad y los sistemas emulsionados múltiples brindan una mayor protección contra la degradación de esta molécula⁸. El ácido ascórbico estable en las formulaciones debe administrarse con precisión en el sitio deseado y liberarse al tiempo y velocidad que se desea, para obtener una buena biodisponibilidad del fármaco⁷⁰.

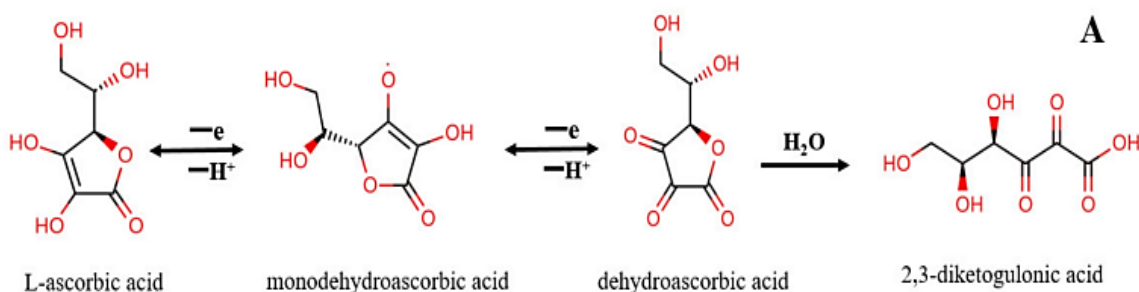
Existe una relación lineal entre la constante dieléctrica recíproca o de solvente y la tasa de fotólisis, por ello, el aumento de la constante dieléctrica del disolvente, o una reducción en la viscosidad de este, causa una incrementación en la velocidad de fotólisis. Así mismo, esta velocidad también se ve alterada por el pH y el potencial oxidación-reducción del ácido ascórbico, lo cual ocurre al cambio de ionización de la molécula⁵.

El ácido ascórbico se ha empleado en formulaciones cosméticas y farmacéuticas por sus diversos efectos biológicos en la piel. Esta molécula es muy soluble en agua y alcohol, no obstante, esta se oxida a ácido dehidroascórbico fácilmente. La degradación rápida de la vitamina C en medios acuosos es un factor importante para poder integrarlo a formulaciones tópicas, así mismo, esta se oxida también en medio alcalinos. También, se degrada con temperaturas mayores a 50°C y su reacción con oxígeno es catalizada fuertemente por iones metálicos, específicamente por iones férricos y cúpricos. La degradación se puede producir por diferentes vías, tanto aeróbicas como anaeróbicas⁵.

La descomposición de AA se representa físicamente por una coloración amarilla a causa de la formación de ácido dehidroascórbico, el cual es producto de la oxidación de la molécula tras ser expuesta al aire. Al ser empleado en formulaciones tópicas, estas deben tener un pH menor a la pK_a del ácido ascórbico, la cual es 4.2⁶⁵. Además, la vitamina C es sensible a los rayos ultravioleta y se degrada para formar ácido dehidroascórbico por fotooxidación y, posteriormente, a ácido 2,3-dicetogulónico por hidrólisis. Además, existe

un rango de pH donde esta molécula demuestra mayor estabilidad, siendo el mínimo de 2.5 y máximo de 4⁵.

Figura 5. Degradación del ácido ascórbico.



Fuente: Yen et al.⁶⁹

El pH se relaciona con la estabilidad durante la formulación y el almacenamiento; ácidos como hidroxilo, málico y cítrico logran disociar una gran cantidad de iones de hidrógeno, lo cual contribuye a la estabilidad de la vitamina C disminuyendo los metales prooxidantes. Así mismo, las enzimas inactivadas con un bajo pH tales como la oxidasa y las peroxidasas de AA, dificultan y enlentecen el proceso de degradación⁷⁰.

Como ya se ha mencionado anteriormente, se aumenta la cantidad absorbida de ácido ascórbico al usar concentraciones altas en la formulación y un pH ácido específicamente menor de 3.5 beneficia su absorción y liberación a través de la barrera del estrato córneo, ya que permite que la vitamina C presente una forma no ionizada. El AA tiene la capacidad de distribuirse pasivamente a través de las membranas y, por ello, su absorción transcutánea se encuentra influenciada directamente por el pH del ambiente y el pK_a de la molécula⁷¹.

La degradación de la vitamina C se encuentra estrechamente asociada con el oxígeno, este es indispensable en la vía de degradación oxidativa de esta. La tasa de degradación de AA está directamente relacionada con el incremento de la concentración de oxígeno, por ello, reducir la exposición a este elemento podría disminuir la oxidación de esta molécula y, por

ende, colaborar con su estabilidad. Además, su degradación puede ser causada por el agua, ya que el alto contenido de esta produce un aumento en la fase acuosa, provocando que la formulación sea menos viscosa y acelerando su oxidación. No obstante, al tener mayor cantidad de agua, se diluye más el principio activo reduciendo su concentración y produciendo una tasa de degradación baja⁷⁰.

El ácido ascórbico es inestable en soluciones acuosas, aspecto que se considera como unas de las causas principales de las alteraciones en la calidad y color durante el almacenamiento. Otro factor para tomar en cuenta es la concentración a la cual se administra este principio activo, ya que, según la estabilidad y cinética de degradación, a una mayor concentración de AA la velocidad de degradación es menor significativamente⁶⁹.

Por otro lado, se ha demostrado la estabilidad de AA al emplearla en la formulación de emulsiones múltiples de agua en aceite en agua (w/o/w), las cuales corresponden a sistemas vesiculares que contienen pequeñas gotas de agua que quedan atrapadas dentro de las gotas de aceite y, posteriormente, se dispersan en la fase acuosa. Por este método, se administran como fármacos potentes y vehículos cosméticos para lograr un efecto de mayor tiempo posterior a su aplicación⁵.

2.9 Uso de vitamina C en formulaciones tópicas

La vitamina C se puede administrar en la capa epidérmica empleando aplicación tópica, no obstante, la eficacia de esta dependerá de la formulación en la que se encuentre. Esta es una molécula cargada y soluble en agua, y puede ser repelida por las células epidérmicas diferenciadas terminalmente encontradas en la barrera física de la piel⁷². El ácido ascórbico es inestable e hidrófilo, mientras que la capa córnea presenta un carácter hidrofóbico que dificulta su penetración; así mismo, al ser una molécula cargada, limita aún más este proceso⁴⁹.

En la piel del ser humano, la epidermis posee aproximadamente cinco veces mayor cantidad de vitamina C que la dermis. La epidermis necesita de AA para la constitución eficiente de la barrera conformada por el estrato córneo; sin embargo, este contiene bajas cantidades de esta molécula debido a su carácter hidrofobo y, además, se encuentra expuesto al medio ambiente. Por ello, la exposición al ambiente y a la luz solar reduce las cantidades

de vitamina C en las capas externas del órgano cutáneo. Esta debe perder su carga iónica y estar en una formulación con un pH menor a 3.5 para lograr penetrar el estrato córneo y alcanzar máximas concentraciones entre 15% y 25%⁴⁶.

La distribución fisiológica del ácido ascórbico se da a partir del plasma y por un flujo de nutrientes, desde los vasos sanguíneos encontrados en la dermis hasta la epidermis. Los encargados del transporte de AA son los transportadores específicos de vitamina C dependientes de sodio (SVCT), que se localizan en todo el organismo. Este se acumula activamente en las células epidérmicas y dérmicas mediante las isoformas 1 y 2 del SVCT; la existencia de este transportador indica que esta molécula realiza funciones importantes dentro de las células de la piel. Ambas isoformas son proteínas de membranas hidrófobas que cotransportan sodio e impulsan la captación de la vitamina C en las células⁷¹.

Las células encontradas en la epidermis presentan ambos tipos de transportadores, la mayoría de los tejidos principalmente expresan SVCT2, mientras que la isoforma SVCT1 en el organismo se limita al epitelio celular en los riñones y en el intestino delgado. Además, el ácido ascórbico se encuentra más en la capa epidérmica que en la dermis, con diferencias de 2 a 5 veces entre las dos capas. Se ha demostrado que la vitamina C se une de forma eficiente a la interfase de la bicapa lipídica y su núcleo hidrofóbico cruza lentamente; este proceso se da por difusión pasiva y el coeficiente de permeabilidad depende de su protonación y el gradiente de concentración⁷¹.

La permeabilidad de AA desprotonado presenta órdenes de magnitud menor que su forma protonada, por ello, esta molécula debe protonarse en la interfaz de la bicapa lipídica antes de entrar a la región hidrofóbica. En la homeostasis de la vitamina C, el transportador SVCT tiene la capacidad de producir un gradiente de concentración por medio de la membrana plasmática incrementando su concentración intracelular⁷¹.

La permeabilidad cutánea de un fármaco es limitada por el estrato córneo debido a la permeabilidad de sus elementos celulares. La absorción por esta capa puede ocurrir de tres formas: transcelular, es decir, lipofílica; intercelular, de manera hidrófila, o a través de los folículos pilosos, la cual corresponde a la vía menos relevante.

Por último, la deficiencia de AA se relaciona con distintas funciones importantes que son deterioradas en la piel; se produce la cicatrización deficiente de heridas, relacionada con la formación de colágeno, el aumento de la capa córnea y el sangrado subcutáneo a causa de la fragilidad del tejido conectivo. Estos son los primeros indicativos de la deficiencia de esta molécula⁷¹.

2.9.1 Uso de estabilizadores en formulaciones de vitamina C

En la vitamina C, al ser inestable por diferentes factores, se emplean diversos componentes para hacer más lento el proceso de degradación y, de ese modo, lograr que los productos farmacéuticos con esta molécula duren más tiempo para ser administrados. Para ello, se han empleado vitaminas como la vitamina E (α -tocoferol), riboflavina y niacinamida para lograr la estabilización del ácido ascórbico⁵.

La fotosensibilidad de esta molécula incita a la industria farmacéutica y cosmetológica a que incluyan en sus formulaciones a agentes estabilizadores tales como el ácido cítrico, el ácido bórico o el ácido tartárico. Está demostrado que estos compuestos estabilizan al AA, ya que disminuyen la tasa de degradación tanto en luz como en oscuridad. En las formulaciones con vitamina C, estos actúan como antioxidantes o conservantes⁵.

Así mismo, su estabilización se puede obtener mediante el uso de antioxidantes como manitol, sorbitol, dextrosa, tiosulfato de sodio, sales de haluro, agentes que inhiben la presencia de metales, agentes potenciadores de la viscosidad, emulsionantes como ácido palmítico, ácido mirístico y ácido esteárico. Además, se ha demostrado la eficacia como estabilizador del ácido metafosfórico⁵.

2.9.2 Otro método para inhibir la degradación de vitamina C

La oxidación de vitamina C se puede inhibir al producir una barrera contra el oxígeno en los recipientes donde la formulación se encuentra. Para ello, se utilizan polímeros que componen un recubrimiento, los cuales son policloruro de vinilideno (PVDC) o etilvinilalcohol (EVOH). El primer polímero mencionado es altamente eficaz a causa de la simetría y la densidad de las moléculas que lo componen, por lo que funciona como barrera

contra agua y gases como oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Sin embargo, es un material frágil y rígido por su alta cristalinidad⁷³.

2.10 Pruebas de estrés en formulaciones tópicas

Las pruebas de estrés son aquellas que comprueban la estabilidad de las sustancias y productos farmacéuticos en condiciones mayores que las empleadas en pruebas aceleradas. La industria farmacéutica lleva a cabo pruebas de refuerzo durante la preformulación para contribuir con la selección de excipientes. Así mismo, se investiga la estabilidad del fármaco empleado; los estudios realizados han proporcionado información sobre los diversos mecanismos de degradación y sus productos⁷⁴.

La degradación fotolítica es causada por la exposición a los rayos UV o visibles, en el rango de 300 a 800 nm. La primera Ley de la fotoquímica, conocida como Ley de Grotthus-Draper, originada en 1817, establece que solo la radiación que es absorbida por una molécula puede ser eficaz para producir cambios químicos, por consiguiente, las tasas de degradación fotolítica dependen directamente de la cantidad de radiación incidente y de la cantidad que esta absorbe. Por ello, se ejecutan pruebas de estrés relacionadas con la exposición ultravioleta⁷⁵.

También, se realizan pruebas de estabilidad física-química en formulaciones tópicas para verificarlas; se pueden llevar a cabo pruebas de estrés térmico de calor dependiendo de la temperatura a la cual se degrada el fármaco, así como de frío. Además, se pueden realizar pruebas de pH, en las que se expone al principio activo a pH donde mayor oxidación presenta y, por ende, mayor descomposición⁷⁶.

2.11 Características físico-químicas de emulsiones

Entre las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones tópicas se encuentran la conductividad, la viscosidad, el pH, la densidad, la estabilidad, el tamaño de gotas y el proceso de emulsificación, en el caso de las emulsiones. Además, la formulación físico-química de una emulsión abarca todos los factores ambientales, como la naturaleza de la fase oleosa y acuosa, la escogencia del emulsificante a emplear y la temperatura que se utilizará⁷⁷.

La viscosidad es la resistencia para fluir de una formulación y esta depende de las características que posee la forma farmacéutica: la viscosidad de la fase dispersante, la proporción de la fase dispersa y el tamaño de las gotas. El comportamiento reológico de los fluidos depende de la forma en la que sucede la deformación cuando se aplica un esfuerzo de corte, el cual se da dependiendo del contenido de la fase dispersa, el tamaño y distribución de gota, la viscosidad y la temperatura⁷⁷.

Por un lado, la densidad se define como la masa de un objeto dividida entre su volumen; la masa es la cantidad de materia que se encuentra en la muestra de una sustancia mientras que el volumen es la longitud elevada al cubo, ambas son propiedades extensivas, es decir, ambas dependen de la cantidad de materia que se considere. Por otro lado, el pH se define como el logaritmo negativo de la concentración del ion hidrógeno; se considera que una sustancia es ácida cuando el pH es menor a 7 y básica cuando el pH es mayor a 7⁷⁸.

2.12 Procesos de manufactura de emulsiones tópicas

Existen dos tipos de procesos de manufactura de emulsiones tópicas: por medio de fabricación caliente o por fabricación fría. En el primer proceso, se pesa el 50% del agua total correspondiente a la fase acuosa, se calienta y se adicionan las materias primas de la formulación soluble en agua. Esta fase se mezcla en agitación constante a una velocidad moderada, alrededor de 60 rpm, hasta llegar a la temperatura a la cual todos los componentes alcanzan el punto de fusión³⁵.

Posteriormente, en la fase oleosa, se pesan y calientan los componentes hasta lograr una temperatura a la cual todas las materias primas de esta fase se encuentran fundidas totalmente. Este proceso debe estar en agitación constante y a una velocidad alta, aproximadamente de 300-400 rpm. Al tener ambas fases fundidas y a la misma temperatura, se agrega la fase oleosa a la fase acuosa lentamente, hasta producir la emulsión de un color blanco. Se agita hasta que disminuya la temperatura a 60°C y se añade el resto de agua a 40 rpm hasta enfriar, permitiendo que esta se incorpore a la formulación³⁵.

La emulsión producida por calor también se puede realizar agregando el 100% de agua a la fase acuosa y, posteriormente, calentando; por lo que no se adicionaría agua al final

de la mezcla. La emulsión ejecutada en frío es un sistema heterogéneo que se constituye por una fase acuosa, fase oleosa, principios activos, polímeros acrílicos sintéticos y preservantes, todos estos a temperatura ambiente⁷⁹.

2.13 Proceso de manufactura de emulsiones con vitamina C

La vitamina C es soluble en agua, por lo que esta debe incorporarse en la fase acuosa. No obstante, su degradación por la temperatura se adiciona en una pequeña cantidad de agua a temperatura ambiente y se añade a la emulsión al estar mezclada por completo y cuando presente una temperatura ambiente. Por ello, se prepara y calienta la fase oleosa para fundir todos los componentes de esta y, posteriormente, la fase acuosa con el mismo proceso y por el mismo motivo, pero sin el ácido ascórbico. Además, es importante la agitación constante para contribuir a la mezcla y para evitar la separación de fases⁸.

2.14 Identificación y cuantificación de ácido ascórbico

2.14.1 Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

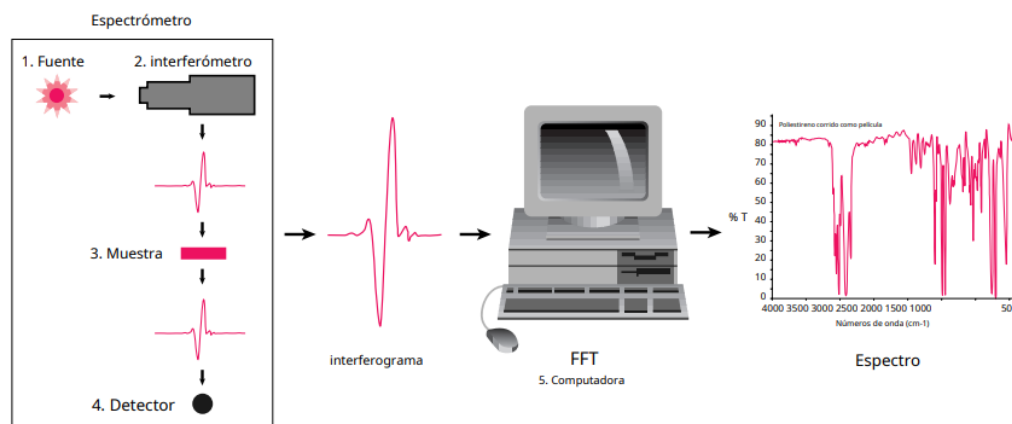
Los primeros instrumentos infrarrojos que existieron eran de tipo dispersivo. Estos separan las frecuencias individuales de energía que pertenecen a la fuente de emisión infrarroja, a través de un prisma o rejilla. El prisma separa la luz visible de sus colores, es decir, frecuencias. Este equipo utiliza el principio del interferómetro de Michelson, en él, la radiación primeramente golpea a un divisor provocando que divida al haz de luz en dos partes iguales. Estos intervienen en el divisor posterior en su viaje de vuelta, cuando son reflejados sobre otros dos espejos: uno es el móvil, el cual está dispuesto frente a la trayectoria del haz original; mientras que el otro espejo es conocido como fijo, y es perpendicular⁸⁰.

El infrarrojo transformado de Fourier (FTIR) es el método más usado de espectroscopia infrarroja (IR); en este, la radiación IR pasa a través de la muestra a analizar, una parte de la radiación IR es absorbida por la muestra y la parte restante se transmite. El espectro es producto de la absorción y transmisión molecular, provocando una huella digital molecular de la muestra. El espectro IR demuestra picos de absorción que corresponden a las frecuencias de vibraciones entre los enlaces de los átomos que constituyen a la muestra analizada⁸¹.

El espectrofotómetro FTIR se encuentra conformado por una fuente de luz IR, un interferómetro, un compartimiento de muestras, un detector, un amplificador y una computadora. La fuente de luz origina una radiación que intercepta con la muestra que pasa por medio del interferómetro y se encuentra con el detector. Posteriormente, la señal es amplificada y transformada en una señal digital, la cual es llamada interferograma. Esto ocurre por el amplificador y el convertidor pasa de analógico a digital⁸².

Posteriormente, el interferograma de Michelson se convierte en un espectro a través del algoritmo de transformada rápida de Fourier, el cual es el núcleo del instrumento y presenta un divisor de haz. Está compuesto de un material especial que trasmite la mitad de la radiación que incide sobre él y refleja la otra mitad de la radiación. El divisor funciona de tal manera que toma la luz de la fuente por medio de un espejo colimador y provoca que sus rayos sean paralelos, chocando con el divisor de haz y, por ende, dividiendo el haz en dos⁸².

Figura 6. Proceso instrumental.



Fuente: Thermo Nicolet Coporation⁸³.

Cada material posee una composición única y, por ende, presenta una disposición distinta de átomos, por lo que no existen dos compuestos que produzcan exactamente el mismo espectro IR. La espectroscopia IR es útil para el análisis cualitativo, debido a que identifica todo tipo de material. Así mismo, el tamaño de pico determinado es un indicador directo de la cantidad de material presente. Esta posee una serie de ventajas: es una técnica

destruccion, realiza los escaneos de forma rápida, puede aumentar la sensibilidad y presenta un mayor rendimiento óptico⁸².

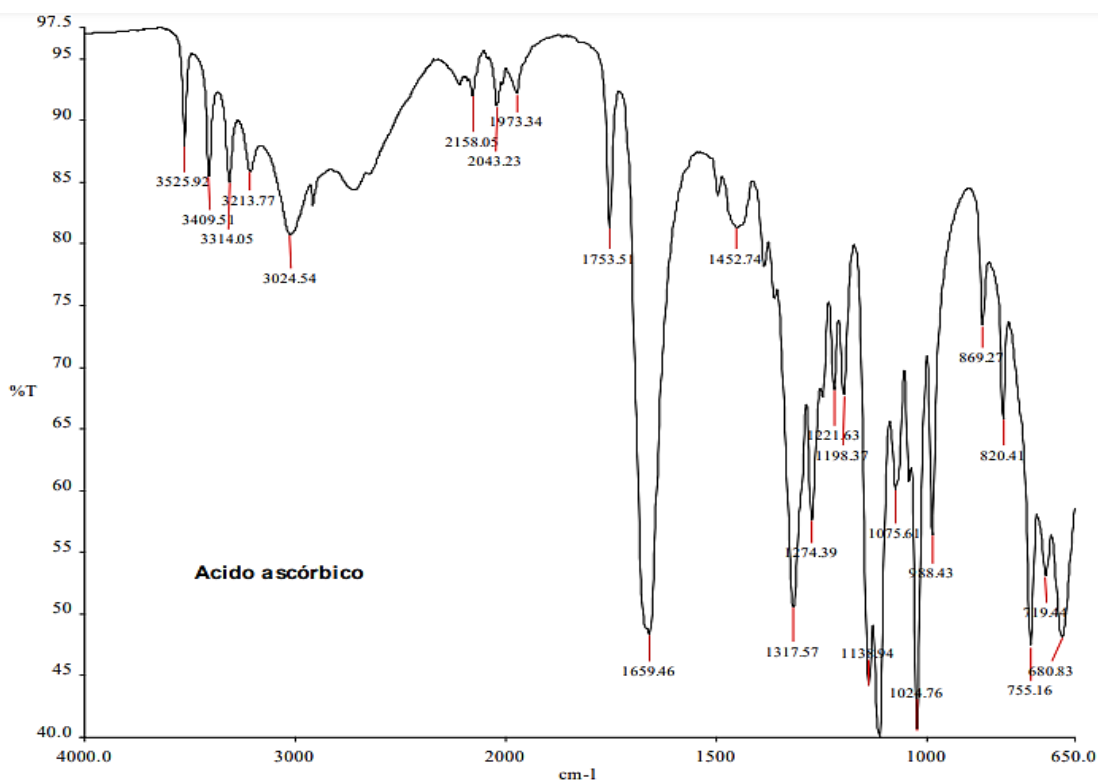
El FTIR produce un haz de radiación IR que se expresa desde una fuente de un cuerpo negro brillante; luego, el haz pasa al interferómetro donde se origina la codificación espectral. La recombinación de estos con diversas longitudes de trayectoria en el interferómetro genera una interferencia constructiva y destructiva llamada interferograma. Posteriormente, el haz entra al compartimiento de muestras y este absorbe frecuencias específicas de energía, que son características únicas de la muestra del interferograma. A continuación, el detector mide la señal del interferograma en energía versus tiempo para todas las frecuencias simultáneamente; mientras eso sucede, se superpone un haz para proporcionar una referencia para el funcionamiento del instrumento⁸¹.

Los grupos funcionales definen y describen las propiedades tanto químicas como físicas de los compuestos; la identificación de estos se logra por medio de FTIR debido a las frecuencias vibratorias únicas relacionadas a cada uno. La región IR se encuentra entre el extremo visible y el espectro de radiación electromagnética, y se divide en tres regiones: IR cercano ($14000-4000\text{ cm}^{-1}$), IR medio ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) e IR lejano ($400-40\text{ cm}^{-1}$)⁸².

La radiación de menor energía en la región infrarroja del espectro electromagnético tiene interacción con los átomos y las moléculas, produciendo cambios dentro de estas entidades. Este tipo de radiación no es suficientemente energética para excitar electrones, sin embargo, puede hacer que los enlaces químicos en las moléculas vibren de distintas maneras. En el proceso de absorción, la molécula absorbe solo ciertas frecuencias de radiación IR que coinciden con la frecuencia vibratoria natural de los enlaces y, por ende, incrementa la amplitud de los modos vibratorios de las moléculas⁸³.

Los espectros de vitamina C realizados por FTIR presentan una banda de absorción característica, en la cual aparece un C=C a 1650 cm^{-1} , así mismo, en 1750 cm^{-1} se determina la vibración del C=O presente en el anillo de lactona que posee la molécula del ácido ascórbico. Además, los picos ubicados de 3200 a 3500 cm^{-1} son de los cuatro grupos de -OH de los carbonos encontrados en la molécula⁸⁰.

Figura 7. Espectro FTIR de ácido ascórbico.



Fuente: Vasqu ez⁸⁰.

2.14.2 Espectroscopia Ultravioleta-visible (UV-VIS)

La espectrofotometría o espectroscopia electrónica ultravioleta-visible es un método instrumental que tiene la capacidad de identificar la distribución de los electrones π en las moléculas. Esta es una herramienta empleada frecuentemente por químicos analíticos para el análisis cuantitativo de la conformación que posee una muestra. Se considera que este equipo demuestra la cantidad de energía radiante absorbida por las mol culas⁸⁴.

Un haz de energía monocromática incide sobre la capa homogénea de una muestra transparente, una parte de la energía es absorbida y la energía restante es transmitida. La espectrofotometría se basa en dos leyes que asocian la absorción de luz a una denominada longitud de onda con la concentración empleada de fármaco, es decir, la longitud de camino que debe atravesar⁸⁵.

Los métodos que han cuantificado a la vitamina C por medio de un espectrofotómetro UV-VIS existen y han sido validados, no obstante, es importante mencionar que su degradación al colocar la muestra en el haz de luz se realiza a una alta velocidad. Además, se recalca la importancia de conocer diversos factores que provocan la oxidación de la molécula, como el calor y fuentes luminosas, la exposición al oxígeno y la alcalinidad⁸⁵.

2.14.3 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La cromatografía líquida de alto rendimiento, conocida por sus siglas como HPLC, es una de las técnicas de cromatografía más empleadas, debido a su capacidad de separar analitos de diferentes naturalezas que se encuentran en una mezcla y que permite el análisis de estos. Su aplicación industrial abarca la bioquímica, la farmacéutica, la química forense, la medicina clínica y la industria química⁸⁶.

En este método se necesita de una fase móvil y una estacionaria, inmiscibles entre ellas, y la muestra a analizar. La primera fase mencionada es líquida; es la encargada de transportar la muestra a través de la fase estacionaria, la cual puede ser sólida o un sólido inerte que soporta una película líquida. Las diferentes fuerzas, tanto físicas como químicas, que actúan entre la mezcla a analizar y ambas fases determina la retención y separación de cada uno de los constituyentes de la mezcla. El ácido ascórbico se ha analizado por HPLC, mediante diversos métodos, debido a la validación de estos⁸⁶.

Frecuentemente, para analizar el ácido ascórbico se utiliza una columna C_{18} , una fase acuosa compuesta por ácido sulfúrico para lograr un pH de 2.2. La velocidad de flujo es 0,4 mL/min y por medio de un detector UV-VIS a una longitud de 245 nm se determina la vitamina C; también, se pueden emplear otros detectores como DAD (detección total de AA), la detección fluorimétrica (método sensible, específico y con mayor rango lineal) y el espectro de masas⁸⁷.

2.15 La piel

2.15.1 Generalidades

La piel humana posee aproximadamente 1.85 m² de superficie y representa alrededor del 15% del peso corporal total; es el órgano más grande que presentan la mayoría de los

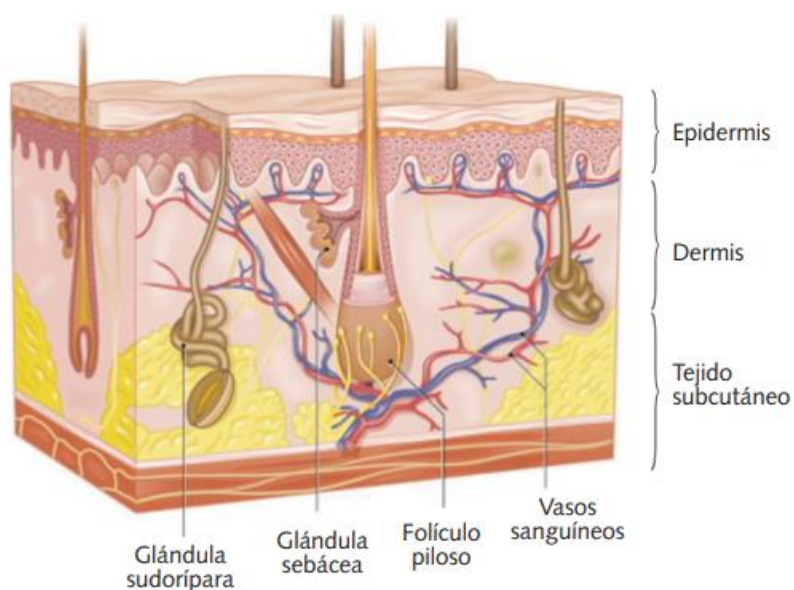
mamíferos. Esta actúa como una barrera vital que resguarda a los organismos de agresiones externas, como rayos ultravioleta, productos químicos tóxicos, patógenos y lesiones mecánicas⁸⁸. Además, previene la pérdida de líquidos, estabiliza la temperatura corporal y transmite información sensorial⁸⁹.

Este órgano posee ciertas características físicas: es lisa, flexible, continua, resistente, húmeda, elástica, turgente y tersa; no obstante, la piel no es totalmente lisa, dado que posee entrantes y salientes, así como orificios y depresiones. Respecto al grosor, este cambia dependiendo de las diversas zonas y el estado nutricional de la persona. Por su parte, el color de la piel depende de la cantidad del pigmento melánico que esta presenta, por ejemplo, la piel del tronco, palmas y plantas es más clara, mientras que la piel de las areolas, pezones, vulva, escroto y pene es más oscura⁹⁰.

El órgano cutáneo se origina del ectodermo y mesodermo; del primero se derivan la epidermis, los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y sebáceas, los melanocitos y las uñas; mientras que del mesodermo surgen la dermis, las células de Langerhans y los vasos, el tejido conjuntivo y el músculo piloerector. Entre el primer mes de vida intrauterina y el quinto, se establecen la epidermis y la dermis; al tercer mes, se constituyen las uñas y los pelos, posteriormente las glándulas sudoríparas y sebáceas⁹¹.

La piel se encuentra constituida por diferentes capas: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. La primera capa mencionada se encuentra compuesta principalmente por queratinocitos, sin embargo, también posee melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel; esta se divide en cuatro capas. La dermis presenta tanto una capa papilar como reticular, y, bajo el tejido subcutáneo, se puede encontrar que la piel presenta una fascia superficial y grasa subcutánea⁹².

Figura 8. Estructura anatómica de la piel y sus anexos cutáneos.



Fuente: Ortiz⁹³.

2.15.2 Estructura

2.15.2.1 Epidermis

La epidermis posee un epitelio poliestratificado constituido por queratinocitos, los cuales son unas células producidas en la capa más profunda de la epidermis, llamada estrato basal o germinativo. Estas células sufren de un proceso llamado queratopoyesis, maduración celular que conlleva a la queratinización, muerte y desprendimiento celular. Este proceso sucede en un período de 15 a 20 días aproximadamente⁹⁰.

El tipo de célula que se encuentra en mayor cantidad es el queratinocito; las cuatro capas que presenta la epidermis son la representación de la maduración de estos, desde la capa profunda hasta la superficial⁹². La epidermis se renueva en un proceso natural conocido como renovación celular, en el que las células producidas en la capa basal se transforman constantemente, hasta que logran alcanzar la superficie de la piel donde se desprenden luego de sufrir apoptosis⁸⁸.

La epidermis se encuentra constituida por distintas capas llamadas estratos. El superficial es el estrato córneo, el cual posee corneocitos que son queratinocitos diferenciados terminalmente. El siguiente es el estrato lúcido que presenta queratinocitos que contienen eleidina; posteriormente, se encuentra el estrato granuloso, en el cual los queratinocitos poseen cisteína e histidina que unen los filamentos de queratina. Por último, está el estrato más profundo, llamado basal; en este se encuentran queratinocitos basales, células inmunitarias, como células de Langerhans y células T, y melanocitos⁸⁹.

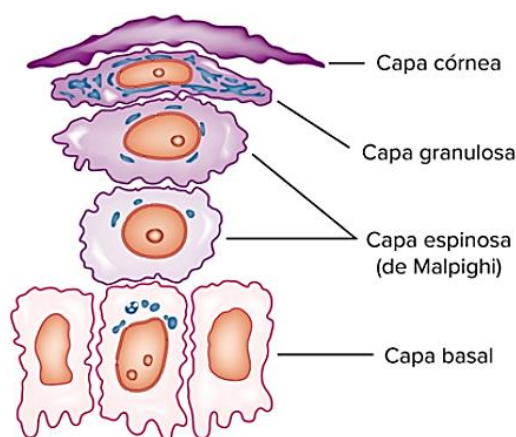
El estrato basal o germinativo está conformado por células cilíndricas basófilas, es decir, queratinocitos, cuya proliferación inicia en esta capa. Entre estas células, se intercalan melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Las primeras células mencionadas poseen melanina, mientras que las segundas se relacionan con el sistema celular endocrino difuso, por lo que son mecanorreceptores; por último, las células de Langerhans presentan antígenos que provienen de la médula ósea y son parte del sistema macrófagos-mononucleares, además, contienen cuerpos raquetoides⁹¹.

En la capa basal, los queratinocitos son células elongadas y con diámetro mayor perpendicular a la superficie cutánea, por lo que, al ascender entre los diferentes estratos, se van convirtiendo en poligonales y se aplanan gradualmente hasta construir un mosaico. El proceso de queratinización progresiva provoca que, en el citoplasma de los queratinocitos, surjan estructuras precursoras de queratina, por ello, estos presentan tonofibrillas perinucleares. En el estrato espinoso, se encuentran estructuras ovales laminadas denominadas queratinosomas, las cuales presentan lípidos y enzimas hidrolíticas que intervienen en la función de barrera de capa córnea⁹⁴.

Posterior al estrato basal, se encuentra el estrato espinoso, el cual está conformado por diversas capas de células poliédricas que poseen tonofibrillas, las cuales se condensan y provocan un puente de célula a célula, conocido como desmosoma. Los desmosomas dan cohesión a la epidermis, ya que las células espinosas se unen a las basales por medio de estos. Por otro lado, se le conoce como estrato mucoso de Malpighi al conjunto del estrato basal y el espinoso⁹⁰.

El estrato granuloso posee una zona delgada en su superficie que corresponde al estrato lúcido, el cual es frecuente en personas con piel gruesa; en esta capa, los queratinocitos se encuentran empaquetados con eleidina, una proteína. Por último, se encuentra el estrato córneo, el cual se encuentra constituido por mínimo 30 capas de células queratinizadas muertas y escamosas, formando una superficie resistente a la penetración y pérdida de agua⁹⁵.

Figura 9. Capas de la epidermis.



Fuente: Guzmán⁹¹.

Los queratinocitos se aplanan al ascender, pierden su núcleo y muestran una gran cantidad de gránulos de queratohialina, partículas amorfas que no son recubiertas por membrana y que conforman la matriz que contiene las tonofibrillas en la queratinización; estos gránulos se encuentran en el estrato granuloso. En las plantas y palmas se puede observar el estrato lúcido, el cual, junto al granuloso, conforman el estrato precórneo⁹⁴.

La función principal de la epidermis es proteger la piel de amenazas ambientales que son potencialmente peligrosas, suministrando inmunidad física, química, bioquímica e inmunológica adaptativa. El estrato córneo corresponde principalmente a la barrera física, no obstante, las capas inferiores brindan componentes importantes. Así mismo, la barrera química y bioquímica se encuentra conformada por ácidos, lípidos, macrófagos, enzimas hidrolíticas y péptidos antimicrobianos, mientras que la barrera inmunológica está constituida por componentes humorales y celulares del sistema inmunológico⁹⁶.

La barrera cutánea se forma por medio de la diferenciación de queratinocitos. Durante este proceso, estas células pasan por distintas etapas de desarrollo, desde los queratinocitos cíclicos en el estrato basal, hasta las células de diferenciación temprana a tardía en el estrato espinoso, y, posteriormente, a corneocitos muertos en el estrato córneo. Este proceso es complejo y necesita de diferentes proteínas estructurales, lípidos, ácidos grasos y enzimas de procesamiento. Su función y expresión se encuentran reguladas por citocinas y moléculas de señalización celular⁹⁷.

2.15.2.2 Dermis

Es el componente mesenquimatoso de la piel. Por medio de una membrana basal, la dermis se encuentra separada de la epidermis. Esta posee dos capas estructuralmente distintas: la capa papilar y la capa reticular. La capa papilar forma extensiones que llegan a la epidermis y que tienen capilares que favorecen el transporte de nutrientes, mientras que la capa reticular contiene apéndices cutáneos tales como glándulas sebáceas, folículos pilosos y glándulas sudoríparas⁸⁹.

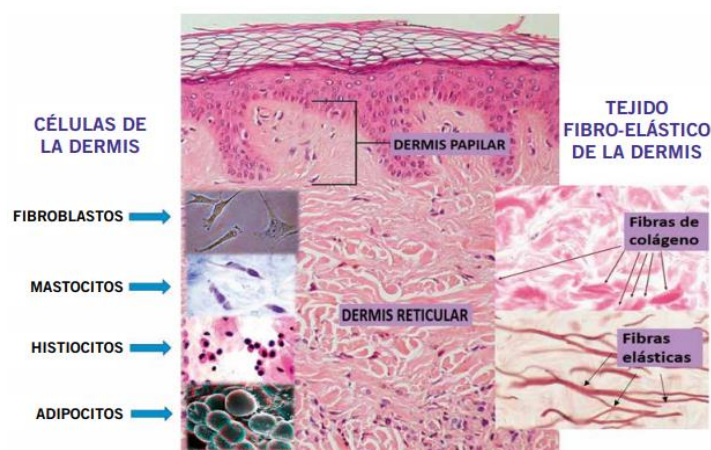
La dermis papilar está constituida, específicamente, por la zona de las papilas dérmicas. Tiene haces de colágeno y fibras elásticas, las cuales son delgadas y presentan una orientación vertical al epitelio, además, presenta abundante sustancia fundamental. La dermis reticular presenta mayor grosor que la papilar, posee gran cantidad de bandas de colágeno y más gruesas, sin embargo, hay menor sustancia fundamental y fibrocitos que en la capa papilar⁹⁴.

En la dermis, se pueden encontrar células tales como fibroblastos, histiocitos, mastocitos, linfocitos, adipocitos, células plasmáticas, monocitos y eosinófilos. Los fibroblastos son la célula vital y se diferencian en fibrocitos, ya que estos, al enlazarse, provocan un entramado tridimensional; sintetizan y liberan elastina, precursores del colágeno y proteoglicanos para formar la matriz celular. Los histiocitos se relacionan con el sistema inmune, mientras que los mastocitos segregan sustancias asociadas con la respuesta inflamatoria, la curación de heridas y la remodelación de colágeno⁹⁸.

La fibra más abundante en la dermis es el colágeno, el cual se encuentra conformado por diversos subtipos genéticos del I al VII, de los cuales el tipo I es el más predominante en la dermis. Las fibras reticulares y elásticas son menos abundantes y se mezclan con el colágeno. Las fibras elásticas son más delgadas en la capa superficial de la dermis, la papilar, mientras que la capa reticular posee fibras más largas y densas. Así mismo, la sustancia fundamental conformada por mucopolisacáridos, junto con las fibras, brinda elasticidad, resistencia y cohesión a la piel⁹⁰.

La dermis tiene la capacidad de enviar nutrientes a la epidermis y de almacenar agua; así mismo, da soporte a los vasos e interviene en la regulación térmica del individuo y, por último, brinda los elementos celulares y moleculares de la reparación de tejidos. Los fibroblastos que se encuentran como contenido celular caracterizan a los tejidos conjuntivos, ya que se relacionan con la síntesis de colágeno, mucopolisacáridos y el metabolismo del colesterol. Además, también se encuentran células de Langerhans presentadoras de antígenos y de linfocitos CD4 y CD8, que contribuyen con el sistema inmune⁹⁹.

Figura 10. Estructura de la dermis.



Fuente: García et al.⁹⁸

2.15.2.3 Hipodermis

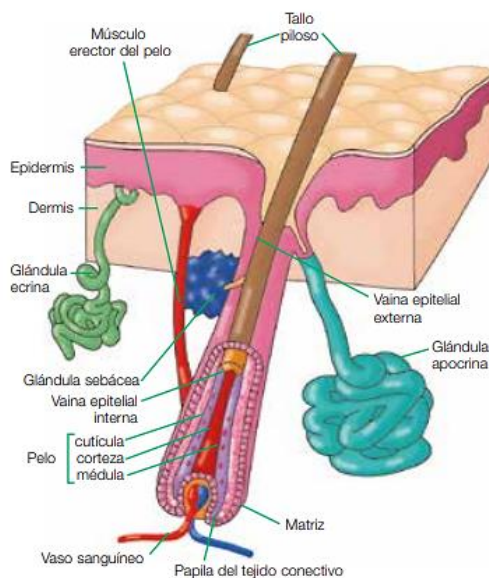
El tejido subcutáneo, también llamado hipodermis, enlaza la piel con los tejidos más profundos, tales como músculos y huesos. Esta capa presenta grasa subcutánea, fascia superficial, vasos sanguíneos perforantes y nervios⁹⁸. Se encuentra constituida por tejido adiposo que se localiza posterior a la dermis reticular y posee fibras que se anclan a la dermis,

por ende, fija la piel a las estructuras subyacentes. El grosor de la hipodermis depende de la ubicación, peso corporal, edad y sexo⁹⁹.

2.15.3 Anexos cutáneos

El pelo, las glándulas cutáneas y las uñas forman parte de los anexos cutáneos de la piel. El pelo es un filamento delgado conformado por células queratinizadas que se origina de un tubo oblicuo en la piel, conocido como folículo piloso. Este se localiza en la mayor parte del cuerpo humano y, durante la vida de un individuo, existen tres tipos: el lanugo fetal, que es fino y sin pigmentación, lo posee el feto hasta el tercer mes de desarrollo; el lanugo infantil, fino y pálido, se presencia al nacer; por último, el pelo terminal, largo, grueso y con más pigmentación, constituye a las pestañas, cejas, cuero cabelludo y, posteriormente, al vello púbico, axilar y facial⁹⁵.

Figura 11. Esquema de los anexos epidérmicos.



Fuente: Buendía et al.⁹⁴

Los folículos pilosos son invaginaciones epiteliales que forman los pelos. Estos se pueden encontrar en toda la superficie cutánea, aunque existen excepciones, como las palmas de las manos, las plantas de los pies, el pene, el dorso de los últimos falanges, el clítoris y la superficie interna de los labios menores. Los folículos pilosos convergen en las glándulas

sebáceas y donde se incrustan los músculos piloerectores. El folículo pilosebáceo lo integran pelo, folículo, músculo piloerector y glándulas¹⁰⁰.

En este desemboca perpetuamente la glándula sebácea, con excepción de las glándulas de Tyson del glande, labios pequeños, pezón, perianales y del clítoris, ya que en estas zonas del cuerpo humano dichas glándulas tienen su propio conducto⁶⁵. La secreción sebácea (denominada también “sebo”) es holocrina, es decir, las células se añaden en la secreción debido a que se desprenden. El sebo se encuentra conformado por diversos lípidos como colesterol y triglicéridos¹⁰⁰.

La estructura de la uña, conocida como unidad ungueal, se refiere a toda la porción dorsodistal de los dedos, donde se encuentra la lámina ungueal, la matriz, el lecho y los pliegues proximal, laterales y distal. La matriz genera la lámina ungueal, la cual es convexa y traslúcida, no obstante, presenta un color rosado a causa de la riqueza vascular subyacente. Un grupo de células queratinizadas se localizan distal al lecho, conformando al hiponiquio, el cual protege al lecho de los agentes externo⁹⁴.

Existen dos tipos de glándulas sudoríparas: apocrinas y ecrinas. Las primeras mencionadas solo se presentan en algunas regiones del cuerpo humano, como la región perianal y anogenital, las axilas, el ombligo, la ingle, los pezones y el pliegue interglúteo. Su secreción está formada por cuerpos celulares incompletos y no tienen canal secretor dependiente. Las segundas son encontradas en gran cantidad en el pecho, las palmas, las plantas y la frente, y poseen un canal secretor que pasa por la dermis y la epidermis⁹⁰.

La glándula sudorípara tiene dos porciones: un glomérulo secretor, el cual se localiza en la hipodermis y se conforma por una membrana basal, hilera de células mioepiteliales, y una capa interna eosinofílica de células cuboideas. El conducto excretor desemboca en el folículo, encima de la glándula sebácea. Las glándulas sudoríparas apocrinas presentan una secreción causada por la eliminación apical del epitelio columnar, la cual es viscosa y posee un color que varía entre blanco y rojo o azul. Se compone por amonio, proteínas, carbohidratos, hierro, sustancias aromáticas y ácidos grasos. Esta es continua y se da en cantidades pequeñas, no obstante, en casos de miedo, dolor o inducción farmacológica como

la producción de adrenalina, se provocan descargas simpáticas adrenérgicas que contraen las células mioepiteliales y se genera una secreción inmediata y en grandes cantidades⁹⁴.

Las glándulas sudoríparas ecrinas se ubican en toda la superficie del cuerpo, excepto en los labios menores, la superficie interna del prepucio, el glande y el clítoris. Estas se conforman por un glomérulo secretor, en el cual se encuentran células grandes y claras, que producen secreción sudoral. Así mismo, presenta otras células pequeñas y oscuras que poseen mucopolisacáridos. Entre estas, aparecen diversas luces glandulares al ser el camino de la secreción y son envueltas por células mioepiteliales, membrana basal y una gran red de terminaciones nerviosas simpáticas tanto colinérgicas como adrenérgicas⁹⁴.

La secreción ecrina es hipotónica e incolora, posee un pH ácido entre 4.5-5.5 y está compuesta por agua, potasio, urea, sodio, cloro, proteínas, calcio, aminoácidos, fósforo, lípidos y hierro. Esta se encarga de mantener el pH y la temperatura de la superficie cutánea; el calor es el principal estímulo para provocar la secreción sudoral. Además, presenta expresión de receptores para mineralocorticoides que regulan la actividad de la aldosterona en el balance hidrosalino corporal, en los conductos de esta glándula⁹⁴.

Las glándulas sebáceas se ubican en la dermis a la altura del músculo erector del pelo y por medio de un conducto pluriestratificado desembocan en el canal folicular. En la periferia, se desarrollan las células y se llenan de grasa cuando se acercan al canal excretor. En esta área, se rompe la célula y se derrama el contenido graso al canal folicular que sale a la superficie junto al pelo. La secreción se constituye por lípidos, es emoliente y lubricante¹⁰¹.

El sebo está constituido por diferentes tipos de lípidos tales como triglicéridos, escualeno, colesterol, ésteres del colesterol y ésteres céreos, no obstante, esto varía según la edad. En la modulación de esta secreción, se ven implicados procesos hormonales como la estimulación de los andrógenos y gonadales, principalmente testosterona, y suprarrenales del tipo de dehidroepiandrosterona. Los estrógenos suprimen su excreción al inhibir la formación de gonadotropinas hipofisarias; mientras que los glucocorticoides lo hacen al evitar la síntesis cortical de andrógenos⁹⁴.

2.15.4 Pigmentación de la piel

Las células dendríticas, llamadas melanocitos, se originan a partir de los melanoblastos, precursores procedentes de la cresta neural, que poseen la capacidad de sintetizar las melaninas que dan color a los pelos, ojos y piel. Estos se localizan entre los queratinocitos de la capa basal y tienen prolongaciones citoplasmáticas dendríticas y un gran citoplasma claro, por ello, también son llamados células claras de Masson. Existen unas organelas específicas de los melanocitos conocidas como melanosomas, las cuales se asocian con los lisosomas y son ricas en tirosinasa. Hay dos tipos de melanosomas: unos que producen la eumelanina (pigmento marrón-negro) y otros que generan la feomelanina (pigmento rojo-amarillento)⁹⁴.

La formación de las organelas se divide en cuatro estadios: en el premelanosoma o estadio I, el melanosoma presenta una matriz amorfa con vesículas internas sin depósito de melanina; en el estadio II, la matriz fibrilar contiene un depósito mínimo de melanina y presenta una gran actividad de tirosinasa; en el estadio III, el contenido de melanina en los melanosomas es moderado y la actividad de la tirosinasa es mayor; finalmente, en el estadio IV el melanosoma se encuentra totalmente melanizado, con alta cantidad de melanina y una baja actividad de la enzima⁹⁴.

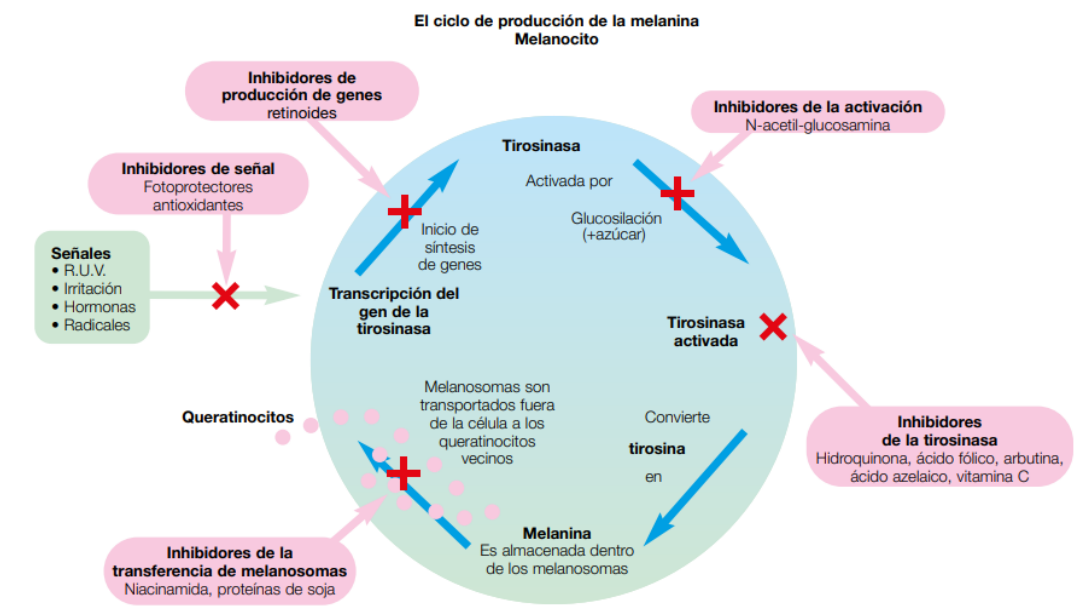
La melanogénesis es un proceso que sucede en la epidermis, donde los melanocitos son las células de este proceso y se encuentran en menor cantidad que los queratinocitos. Los melanocitos se localizan en el estrato basal y poseen en su morfología unas terminaciones dendríticas que le permiten acceder hasta el estrato granuloso sin moverse de la capa más profunda de la epidermis y lograr transferir el pigmento que produce a los queratinocitos¹⁰¹.

El proceso conocido como melanogénesis se produce por la reacción del aminoácido tirosina con la enzima tirosinasa, la cual se activa por la radiación ultravioleta. Se produce dopamina en estas condiciones, que luego sufrirá de diferentes reacciones hasta dar lugar a diversas melaninas. Entre los mecanismos del control del pigmento en la piel, se encuentran los locales, como la presencia o ausencia de tirosina, destructores de los melanosomas, y mecanismos generales, como radiaciones ultravioleta, metales pesados, temperatura y hormonas como estrógenos, progesterona, hormona estimulante de melanocitos y melatonina¹⁰¹.

Los melanocitos pueden ser influidos por diferentes factores como endocrinos, autocrinos, paracrinos y por radiación UV. Diferentes citocinas y factores de crecimiento producidos por otras células cutáneas influyen en la proliferación y diferenciación de los melanocitos. Unas de estas citocinas son generadas por queratinocitos como endotelina-1, factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), factor estimulador de células madre (SGF), y otras son originadas por los fibroblastos, como el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)⁹⁴.

El receptor más importante en la modulación de este proceso es el receptor de melanocortina-1 (MC1R), cuya actividad es estimulada por la luz ultravioleta. A este se unen diferentes péptidos biológicamente activos, los cuales son derivados del precursor proteico proopiomelanocortina (POMC), como las hormonas melanocito-estimulantes (MSHs) y la corticotropina (ACTH). Además, las α -MSH y β -MSH pueden estimular la actividad de tirosinasa de forma directa en el melanosoma, a causa de su unión a las tetrahidrobiopterinas, las cuales son inhibidores alostéricos de la enzima¹⁰¹.

Figura 12. Ciclo de producción de melanina.



Fuente: Buendía et al.⁹⁴

2.15.5 Funciones de la piel

2.15.5.1 Protección

La principal función de la piel se da por medio del estrato córneo de la epidermis, ya que brinda una barrera que cuida el mantenimiento del medio interno fisiológico y protege al organismo contra las diversas agresiones ambientales, por ejemplo, radiaciones ultravioleta, calor y frío. Así mismo, no permite que sustancias dañinas penetren al organismo y evita la colonización de microorganismos patológicos⁹⁸.

El órgano cutáneo brinda protección al organismo mediante sus propiedades eléctricas, debido a que posee una carga negativa que permite el paso de partículas de carga positiva y que rechaza a las que presentan la misma carga que él. Además, el manto ácido, es decir, sebo y sudor, evita el desarrollo de bacterias y hongos, y su flora normal evade el desarrollo de bacterias patógenas⁶⁵. Este manto se encuentra conformado por lípidos y corneocitos, constituidos por 30% de factor hidratante natural, que contienen ácido pirrolidincarboxílico, aminoácidos libres, amoniacó y urea, 11% de lípidos como colesterol y ceramidas, y, por último, 50% de queratina⁹⁰.

La piel ofrece una resistencia a infecciones y traumatismos proporcionada por la queratina, dado que esta envuelve a las células epidérmicas y, por medio de los desmosomas, se unen brindando dureza al epitelio. Los hongos y bacterias logran colonizar la piel, no obstante, se encuentran regulados a causa de la sequedad relativa de la piel, su leve acidez y algunos péptidos antimicrobianos defensivos denominados defensinas y dermicinas⁹⁵.

La piel del ser humano tiene un pH dentro de un rango de 5,4-5,9, lo cual provoca que este órgano sea un lugar no apto para patógenos potenciales. Así mismo, la diferencia encontrada entre el pH de la sangre (7,4) y el pH de la piel produce un mecanismo de defensa secundario en situaciones donde los microorganismos rasguen el tejido de la piel y logren entrar a circulación sanguínea. Además, el pH fisiológico de la piel es un entorno adecuado para bacterias comensales como *Staphylococcus epidermidis*, por lo que evita cepas patógenas como *Staphylococcus aureus*⁸⁹.

2.15.5.2 Termorregulación

La termorregulación es un proceso natural del organismo, en la cual se da una activación de mecanismos periféricos y centrales para conservar la homeostasis corporal. Se encuentra relacionada con la estabilidad de los procesos que ocurren en los sistemas cardiovasculares, renales, respiratorios, endocrinos y nerviosos, y en el funcionamiento de los músculos. En esta, se ven implicados mecanismos regulados por el hipotálamo que funcionan por medio de un sistema de retroalimentación que incrementa o reduce la temperatura como respuesta a las condiciones ambientales a partir de la información que recibe de los distintos sensores térmicos¹⁰¹.

Los sensores térmicos tienen la capacidad de detectar las variaciones en la temperatura interna del cuerpo al compararlas con la del medio. Los receptores se ubican en la piel, en la médula espinal, en los órganos internos específicamente en la zona posterior del hipotálamo, manteniendo un valor de referencia de 37°C. La defensa de la temperatura del organismo contra los fenómenos térmicos del ambiente es una función homeostática modulada por sistema nervioso. Los termorreceptores encontrados en la piel transportan información térmica a los núcleos parabraquiales (NPB) pertenecientes a la médula para lograr el principal integrador de termorregulación ubicado en el Área Preóptica del Hipotálamo (APOH)¹⁰¹.

Al aumentar o disminuir la temperatura externa o interna, el flujo sanguíneo de la piel es transformado mediante la vasodilatación simpática y mecanismos de vasoconstricción respectivamente. El calor se disipa del organismo cuando la sangre se encuentra cerca de la superficie del órgano cutáneo, siendo esto logrado por la vasodilatación. Además, en situaciones de calor exterior extremo, la secreción sudoral ecrina refresca la superficie cutánea¹⁰¹.

2.15.5.3 Sensación

El sistema somatosensorial, el cual recolecta la sensibilidad general de la piel, tendones, músculos, articulaciones y órganos internos, inicia en unas estructuras capaces de revelar los distintos tipos de sensibilidad y de transformarlas en impulsos eléctricos. Los mecanorreceptores detectan presión, vibración, tacto fino y grado de rugosidad; los

nociceptores, el dolor; los higrorreceptores, la humedad y, por último, los termorreceptores, la temperatura¹⁰³.

La piel es el órgano sensitivo más grande del organismo humano; los receptores sensitivos se encuentran mayoritariamente en cara, dedos, pezones, plantas, palmas y órganos genitales, mientras que en la espalda y piel ubicada sobre articulaciones como en las rodillas y codos son escasos⁸⁹. La función sensorial sucede por medio de corpúsculos con poca sensibilidad específica, como los de Ruffini, Pacini y de Meissner⁹¹.

Los corpúsculos de Ruffini son formaciones elongadas que se creía que tenían relación con la detección de temperatura, no obstante, se ha demostrado que poseen un papel importante al detectar los estímulos táctiles como estiramiento y rugosidad. Los corpúsculos de Pacini se encuentran distribuidos por varios órganos incluyendo la piel, en la hipodermis principalmente; estos responden a los estímulos de presión y vibratorios entre 20 y 1500 Hz, con una sensibilidad máxima entre 200 a 400 Hz¹⁰³.

Los corpúsculos de Meissner son típicos de la piel glabra, es decir, sin pelo, y se encuentran en mayor cantidad en áreas cutáneas específicamente sensibles al tacto fino, como plantas de los pies, yemas de los dedos, paladar, lengua, labios y piel genital masculina. Se ubican en las papilas dérmicas, las cuales detectan el tacto fino, son sensibles a la deformación dinámica del órgano cutáneo, son responsables de la detección y discriminación de vibración de baja frecuencia y de la detección del deslizamiento de objetos¹⁰³.

2.15.5.4 Secreción

El sebo, el tejido celular subcutáneo y la capa córnea poseen mala conducción del calor y, además, tienen la capacidad de impedir pérdidas de temperatura. En el órgano cutáneo se localizan fenómenos de radiación, por lo que pierde calor cuando se incrementa la temperatura corporal. Esta aumenta la sudoración y la vasodilatación cuando ocurre un incremento en la temperatura ambiental, debido a que la sangre actúa como un refrigerador para la piel, es decir, al evaporarse el sudor se disminuye la temperatura de la piel y, por ello, la sangre se enfría⁹⁰.

La función sudoral, clasificada en transpiración insensible o sensible, se encuentra modulada por el sistema nervioso central, siendo brindada por las glándulas apocrinas y ecrinas. El sudor es constituido por 99% de agua y 1% de sólidos como cloruro de sodio y de potasio, y productos orgánicos como urea, la cual se asocia con la regulación del metabolismo, el equilibrio de la temperatura y de electrólitos, por lo que beneficia la función de barrera⁹¹.

2.15.5.5 Función inmunológica

Los queratinocitos intervienen de forma activa en el sistema inmune cutáneo o en el tejido linfoide relacionado con la piel (SALT), tanto en la producción de citocinas como en las interacciones celulares con los linfocitos T epidermotrópicos y con las células de Langerhans. La función defensiva cutánea, también, se asocia con los histiocitos dérmicos. Los péptidos antimicrobianos se localizan en la superficie epidérmica e intervienen como antibióticos naturales, participando en los procesos celulares de la reparación tisular y la defensa inmune⁹⁴.

Existen dos grupos principales de los péptidos antimicrobianos: las catelicidinas y las defensinas a y b. Generalmente, estos se producen en cantidades pequeñas en la epidermis y se depositan alrededor de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecrinas, ya que en estas zonas la función de barrera se encuentra reducida o ausente. Al existir una infección o una herida, se aumenta rápidamente la producción de los queratinocitos, reclutando a los neutrófilos como parte de la respuesta inflamatoria aguda⁹⁴.

2.15.5.6 Producción de vitamina D

La vitamina D se ubica naturalmente en dos principales formas: vitamina D_2 , llamada ergocalciferol, y vitamina D_3 , conocida como colecalciferol. La primera se puede obtener de las plantas que se encuentran sometidas a la radiación UV y por la dieta. La segunda forma mencionada se obtiene, principalmente, por síntesis endógena a partir de la exposición al sol, y solo una cantidad de pequeña magnitud se adquiere de los alimentos derivados. En la síntesis endógena, influyen factores como el color y el grosor de la piel, el tiempo de exposición a rayos UV y la temporada¹⁰⁴.

Cuando la piel está expuesta a radiaciones UV entre 280 y 315 nm, las provitaminas D_2 (ergosterol) y D_3 (7-dehidrocolesterol) se convierten en previtamina D, la cual, por medio de la temperatura corporal normal, sufre una isomerización de sus dobles enlaces para generar vitamina D. Posteriormente, esta pasa de las células de la piel a la circulación sanguínea donde se acopla con α -globulina, una proteína específica conocida como proteína de unión a la vitamina D (VDBP) para lograr transportarse en plasma¹⁰⁴.

La vitamina D es inactiva por lo que necesita de dos hidroxilaciones. La primera se lleva a cabo en el hígado, a partir de una hidrólisis del carbono 25 a cargo de la enzima 25-hidroxilasa, para formar 25-hidroxivitamina, siendo este el derivado más abundante de esta vitamina. La 25-hidroxivitamina D, por medio del plasma, es transportada por VDBP al riñón, y la producción de su forma activa se produce en el túbulo distal a causa de una segunda hidroxilación por la enzima 1- α -hidroxilasa, formando 1,25-hidroxivitamina D¹⁰⁵.

2.15.5.7 Función melánica

La piel presenta una función melánica, la cual es brindada por los melanocitos que se ubican en la capa basal. Estas células producen la melanina, un pigmento formado por eumelanina, feomelanina, hemoglobina, oxihemoglobina y carotenos; esta se origina a partir de la tirosina. Su propósito es darle color a la piel y al pelo, pero también protege contra radiaciones y su síntesis se encuentra regulada genéticamente. Las personas de piel oscura poseen más eumelanina, disminuyendo el riesgo de melanoma, mientras que los individuos de piel clara presentan mayor cantidad de feomelanina, la cual aumenta el riesgo de melanoma debido a su baja protección contra la radiación⁹¹.

2.15.5.8 Función queratínica

El estrato córneo se encuentra conformado por queratina, una proteína fibrosa que posee cadenas polipeptídicas alargadas y paralelas. Esta brinda flexibilidad y extensibilidad a la piel, características que son incrementadas con el agua. Además, la queratina colabora con la protección que presenta este órgano. Es una molécula formada por 18 aminoácidos, principalmente por cistina y tirosina; también, es resistente e insoluble a la actividad de ácidos y enzimas⁹⁰.

2.15.6 Tipología de la piel e identificación

Existen diferentes tipos de piel, entre ellos: seca, grasosa, mixta, hidratada y deshidratada. Esta clasificación depende de diversos factores, como grado de hidratación, sexo, edad y aspectos nutricionales de cada individuo. La piel puede ser seca cuando existe una deficiencia de grasas, es común en personas blancas y provoca prurito, mientras que la piel grasosa es brillante. La piel deshidratada se produce en personas que se asolean frecuentemente; es escamosa y seca. En cambio, en el caso de la hidratada, esta se observa húmeda. Por último, la mixta posee piel grasa en el mentón, nariz y frente, y piel seca en las zonas restantes del rostro⁹¹.

El estrato córneo en condiciones normales presenta entre un 10 y 15% de agua, pero cuando la cantidad de agua es menor al 10%, se produce xerosis cutánea, es decir, piel seca. El órgano cutáneo se encuentra en un estado vulnerable: presenta un aspecto frágil, áspero y apagado, las arrugas se hacen más visibles, se descama con mayor facilidad al ser exfoliada, al punto de incluso causar grietas en la piel. La xerosis provoca que la piel esté expuesta a infecciones y a enfermedades cutáneas como eccemas¹⁰⁶.

En la piel grasa se produce seborrea, es decir, una incrementación en la producción de grasa por parte de la glándula sebácea; la piel posee un aspecto brillante y muy lubricado, con poros de gran tamaño y abiertos. En ocasiones, la composición de la secreción grasa puede ser inadecuada y, por ello, no presentar la capacidad de retener agua, a lo que se le llama piel grasa deshidratada. La epidermis es capaz de queratinizar el canal folicular y evitar la salida de la grasa sebácea; cuando esto sucede, la piel se conoce como piel grasa asfíctica o piel acneica¹⁰¹.

2.15.7 Absorción percutánea

Esta sucede, especialmente, por medio de la vía intercelular tortuosa, acompañada de vías transcelulares o apendiculares; el movimiento a través de la capa córnea es lo que provoca que este proceso sea difícil¹⁰⁷. La difusión pasiva por medio de la piel se ha definido empleando la Ley de Difusión de Fick, de 1855. En esta, se menciona que las moléculas que se encuentran libres se trasladaran por difusión pasiva hacia el equilibrio, lo cual se relaciona

con el gradiente de concentración. Así mismo, plantea que la velocidad del flujo que se da de un lugar con mayor concentración a menor concentración es proporcional al gradiente de concentración¹⁰⁸.

El principio activo se puede disolver en el sebo y difundir por medio del folículo piloso, glándula sebácea y glándula sudorípara, vía a la que se le llama transapendicular, o bien, este puede penetrar por la vía transepidérmica, mediante el estrato córneo. Este dificulta la penetración de medicamentos a causa de su gran contenido de lípidos intercelulares, queratina y la baja cantidad de agua, provocando una limitante en la velocidad de absorción¹⁰⁹.

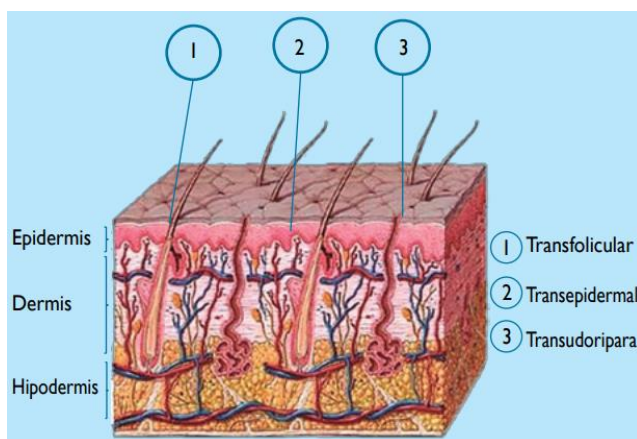
La diversificación de la tasa de penetración cutánea entre las diferentes áreas del cuerpo humano no se encuentra asociada directamente con el grosor de la piel, sino que esta variación se da por factores como el número de folículos, el grosor del estrato córneo, la composición del sebo y la distancia existente entre la superficie de la piel y los capilares. Además, hay factores que pueden cambiar en función a la edad, entre ellos, se encuentran el flujo sanguíneo, pH, densidad del cabello y poros, el grosor de la piel y la cantidad de lípidos, proteínas y agua que tiene la piel¹⁰⁸.

La vía transapendicular consiste en la absorción percutánea por folículos pilosos, denominada transfolicular, y por las glándulas sudoríparas ecrinas, conocida como transudorípara. El primer mecanismo se da por medio de los corneocitos del estrato córneo, este se hidrata al acumular agua y se puede dar la penetración cutánea, mientras que el segundo se da a través de los espacios intercelulares y es la vía que emplean la mayoría de los fármacos para atravesar la piel. Por otro lado, la vía transepidérmica se da cruzando la epidermis intercelularmente, intracelularmente o mixta¹⁰⁹.

La vía intracelular o transepidérmica se da por medio de los corneocitos, no obstante, el proceso es difícil. Las sustancias polares y no polares difunden por medio del estrato córneo por distintos mecanismos. La capa córnea se hidrata y se deposita el agua cerca de la superficie de los filamentos de proteínas, y mediante esta agua inmovilizada pueden atravesar la piel las moléculas polares; mientras que las no polares, a través de la matriz lipídica intracelular, se difunden posterior a disolverse¹⁰⁹.

Los espacios intercelulares se encuentran constituidos por bicapas o lamelas; esta vía conforma la intercelular o paracelular y es la mayor barrera que ubica a los principios activos por medio de la piel. Esta es la ruta que escogen la mayoría de los fármacos para lograr llegar a los estratos más profundos de la epidermis. La difusión por esta vía se lleva a cabo por los canales lípidos que hay entre las células de la capa córnea, la cual es la membrana biológica más impermeable¹⁰⁹.

Figura 13. Vías de absorción percutánea.



Fuente: Sánchez¹⁰⁹.

2.16 Ácido ascórbico y su relación con enfermedades de la piel

2.16.1 Dermatitis atópica

2.16.1.1 Generalidades

Esta patología de la piel es una dermatosis reactiva pruriginosa, recidivante y crónica, que se manifiesta por una dermatitis aguda (eccema) o crónica que se presenta en los pliegues, párpados, mejillas, cuello, y manos principalmente; sin embargo, depende de la edad e inicia en la lactancia, tiende a mejorar y puede reaparecer en escolares. Esta afecta del 3 % al 20 % de la población general⁹¹.

La dermatitis atópica (DA) es compleja y se origina de interacciones inmunes, metabólicas, ambientales, genéticas y neuroendocrinas. Esta se puede dar en tres etapas: en

la primera, ocurre una afectación de la barrera epidérmica dada a nivel genético, ya que ocurre una mutación de la filagrina (una proteína relacionada con el citoesqueleto de la queratina), la cual actúa como un molde para realizar el ensamblaje de la capa córnea y, además, contribuye a la absorción de agua en esta área. En la segunda etapa, se produce la sensibilización a distintos alérgenos, favoreciendo la presencia de microorganismos como *Staphylococcus aureus*¹¹⁰. Por último, el rascado produce daño tisular¹¹¹.

La pérdida de integridad en la barrera epidérmica provoca piel seca y sensibilidad modulada por IgE; así mismo, la inflamación crónica puede alterar la inmunidad adaptativa, causando que el órgano cutáneo funcione como una entrada para sensibilizaciones atópicas, e incluso en órganos como pulmones y sistema digestivo. Además, el prurito presenciado en DA puede ser desencadenado por proteasas, citocinas, quininas y neuropéptidos. Existen dos posibles causas de esta patología: sensibilización mediada por IgE y defecto intrínseco de la barrera¹¹¹.

Su etiopatogenia es de origen desconocido, no obstante, en DA se presenta una alteración genética con defectos en la inmunidad celular que aumenta los linfocitos TH-2 y sus citoquinas IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, produciendo la hipersecreción de inmunoglobulinas E en presencia de alérgenos. A causa de la reducción del interferón-3 (INF-3), los TH-1 suelen estar alterados o disminuidos, lo cual aumenta el riesgo de infección¹¹².

Los individuos con dermatitis atópica poseen una barrera cutánea inestable en piel lesionada y no lesionada. Este defecto se produce por una reducción del contenido de ceramidas cutáneas y por incrementación en la pérdida transdérmica de agua. Además, la filagrina proviene de la ruptura de profilagrina y contribuye a la preservación de la calidad de la función de la barrera epidérmica, al evitar la penetración de alérgenos y mantener una adecuada hidratación de la piel. Por ello, un déficit en esta proteína puede provocar inflamación cutánea¹¹³.

La pápula folicular es la lesión inicial, pero, posteriormente, se da la formación de placas eczematosas que se modifican con el paso del tiempo, por ello, se distinguen tres fases. La fase aguda es pruriginosa frecuentemente y acompañada de vesiculación, edema y

exudación serosa; mientras que, en la subaguda, las placas pierden definición con descamación fina. La fase crónica se identifica por liquenificación y aumento de pliegues a causa del rascado y fricción¹¹².

Figura 14. Dermatitis atópica.



Fuente: Ingratta et al.¹¹²

2.16.1.2 Ácido ascórbico en la patología

Los queratinocitos y los lípidos intercelulares, de los cuales el más abundante es la ceramida, son componentes fundamentales para la barrera cutánea del ser humano. La vitamina C promueve la diferenciación de queratinocitos e incita a la producción de material intersticial, por lo cual estimula la producción de ceramidas en los queratinocitos para mejorar la calidad de la barrera epidérmica. Los pacientes con DA presentan una deficiencia en ácido ascórbico y se ha demostrado, por medio de su ingesta y uso tópico, que disminuye la inflamación crónica⁴.

2.16.2 Melanoma maligno

2.16.2.1 Generalidades

El melanoma maligno (MM) forma parte de las neoplasias cutáneas más agresivas y peligrosas. La exposición a la radiación ultravioleta (UV) es el factor de riesgo que se encuentra más asociado al desarrollo de esta enfermedad, principalmente causada por rayos solares UVB. Así mismo, esta se ha relacionado a otras patologías, como endometriosis y enfermedad de Parkinson¹¹⁴.

El gen supresor con mayor contribución al melanoma maligno es parte del cromosoma 9p y se conoce como *MTS₁*, *CDKN_{2A}* y *p₁₆INK_{4A}*. Esta enfermedad se produce por acumulación de múltiples mutaciones en el genoma del melanocito, que provocan que estas células sufran afectaciones de su ciclo celular, proliferación incontrolada, evasión de la respuesta inmunitaria y metástasis provocada por invasión del tumor¹¹⁴.

Los melanomas malignos primarios se pueden dividir en distintos tipos según la histología: melanoma lentigo maligno, melanoma maligno superficial diseminado, melanoma maligno nodular, melanoma lentiginoso acral, melanoma ocular y, por último, melanoma maligno en mucosas. Las lesiones características de esta enfermedad son pigmentadas con un borde irregular que resalta, pero también puede ser plano; la exploración con luz adecuada puede mostrar colores variables como blanco, rojo, negro y azul¹¹⁵.

Los nevos atípicos denominados anteriormente displasias melanocíticas son las lesiones precancerosas relacionados con un aumento del riesgo entre 3-20% de desarrollar esta enfermedad. Además, la inmunosupresión, por cualquier etiología, incrementa el riesgo hasta un 19%. Este es producto de la acumulación de diversas mutaciones en el genoma del melanocito, lo cual produce afectación del ciclo celular, proliferación alterada, evasión de la respuesta inmunitaria y metástasis por invasión del tumor¹¹⁴.

La forma clínica de un MM depende principalmente de su patrón de crecimiento. La mayoría de estos poseen una fase inicial en la que se da un crecimiento radial, la cual consiste en una proliferación celular intradérmica que se expande lateralmente y se observa una lesión de aspecto plano, posteriormente se acompaña de una fase de crecimiento vertical. Esta última es un crecimiento en dirección a la dermis, que puede producir metástasis en estructuras vasculares y linfáticas¹¹⁶.

Figura 15. Melanoma maligno.



Fuente: Shinkai et al.¹¹⁵

2.16.2.2 Ácido ascórbico en la patología

La vitamina C inhibe la melanogénesis, por lo que tiene efecto sobre la cantidad y función de los melanocitos. Esto ocurre porque actúa como un agente reductor en las diferentes etapas de oxidación en la formación de melanina. Se han experimentado diferentes vías de administración, ya que actúa sobre la invasión y metástasis del MM suprimiendo al factor HIF-1 α , el cual es inducible por hipoxia; así mismo, esta vitamina se emplea como complemento a la quimioterapia⁴. Además, el AA interactúa con los iones de cobre en los sitios activos de la tirosinasa y, por ende, inhibe esta enzima encargada de convertir tirosinasa en melanina, reduce la producción de esta y es un agente antipigmentante⁴⁹.

2.16.3 Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

2.16.3.1 Generalidades

El término cáncer de piel no melanoma involucra todos los cánceres cutáneos que no se relacionan con melanocitos, pero generalmente es empleado para referirse a los dos principales tipos: el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular (CEC), que representan el 75%. La carcinogénesis es un proceso de múltiples estadios que proviene de distintas alteraciones genéticas, ya sean adquiridas o heredadas¹¹⁷.

En el CEC, mutaciones en la activación del protooncogén RAS pueden causar la inactivación de los genes supresores de tumores CDKN2A o p53, lo que colabora con el origen del carcinoma. La radiación UV puede provocar la mutación en el gen, tanto las UVB

(<320 nm) como las UVA (320-340 nm), produciendo el crecimiento indisciplinado de células anómalas que, si se encontraran en condiciones normales, sufrirían apoptosis. Las mutaciones mencionadas causan la formación de dímeros de pirimidina CC-TT o C-T. El CBC hereditario y esporádico se relaciona con defectos en el gen supresor de tumor PTCH en el cromosoma 9p22, que regula la proliferación y diferenciación¹¹⁷.

Los CBC se constituyen de islotes de nidos pertenecientes a células basaloides. Presentan un agrupamiento de células en la periferia y se encuentra un núcleo hiper cromático en las células tumorales con citoplasma pequeño. En el CEC, se presentan nidos irregulares de queratinocitos neoplásicos que toman lugar en la dermis en diversas profundidades; esto es importante, ya que una profundidad de 2 mm presenta 4% de metástasis y con más de 6 mm asciende a 16%. Se poseen variantes como desmoplásmica, adenoide y adenoescamosa¹¹⁷.

Figura 16. CBC y CEC.



Fuente: Ingratta et al.¹¹²

2.16.3.2 Ácido Ascórbico en la patología

La vitamina C ha demostrado que en el CPNM juega un papel importante debido a su actuación como profármaco y por su farmacocinética. Su administración tópica conlleva una alta concentración y un pH menor a 3.5. El AA, por esta vía, puede producir ascorbato y peróxido de hidrógeno, en un proceso mediado por proteínas metálicas en los tejidos, capaz

de lograr citotoxicidad hacia las células tumorales. Al emplearlo diariamente, se ha obtenido una remisión completa del tumor en un periodo de un mes⁷¹.

2.16.4 Acné

2.16.4.1 Generalidades

Esta es una enfermedad de la unidad pilosebácea, es decir, folículos pilosos en la piel que se relacionan con una glándula sebácea. El acné presenta características clínicas como exceso de grasa, lesiones no inflamatorias como comedones tanto abiertos como cerrados, lesiones inflamatorias como pústulas y pápulas, así como distintos grados de cicatrización. La distribución de esta patología corresponde a la gran densidad de unidades pilosebáceas, por lo que es frecuente en cara, cuello, hombros, espalda y zona superior del tórax¹¹⁸.

La etiología clásica del acné se asocia con incremento en las tasas de excreción del sebo, factores endocrinológicos como andrógenos, queratinización alterada del infundíbulo folicular, proliferación bacteriana y, por último, inflamación. Los folículos pilosos sebáceos se encuentran conformados por acinos sebáceos grandes multilobulados, vellos pequeños y canales foliculares dilatados. Las glándulas sebáceas se atrofian en las lesiones del acné, debido a que el sebo ya se encuentra en los canales foliculares, ya que los sebocitos indiferenciados maduran y se diferencian¹¹⁹.

Las lesiones iniciales del acné se pueden producir por cambios inmunológicos y la respuesta inmunitaria que sucede antes del incremento en la proliferación de los queratinocitos, por lo que posee un patrón semejante a la respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV. A partir de los linfocitos CD4 de los macrófagos, se produce la respuesta inmunológica; posteriormente se genera la producción de citocinas, lo cual provoca la activación de las células endoteliales locales e incrementa los marcadores inflamatorios vasculares, específicamente en el folículo piloso¹²⁰.

Además, el proceso está determinado por el aumento de interleucina 1 α (IL-1 α) a causa de una deficiencia de ácido linoleico, producido por el exceso de sebo y por la afectación de la función de barrera en el folículo. Existe un factor soluble de *Propionibacterium acnes*, el cual tiene la capacidad de incitar la producción de citocinas

proinflamatorias en monocitos, específicamente, en el factor de necrosis tumoral α (FTN- α) y en la interleucina 1β (IL- 1β). Los receptores de tipo toll-2 producen la inducción de citocinas por parte de *P. acnes*¹²⁰.

Se ha demostrado que el tabaquismo aumenta la presencia de acné, así como la incrementación en la resistencia a la insulina y la dehidroepiandrosterona en síndrome de ovario poliquístico. Además, la obstrucción de la superficie de la piel con productos grasos, la sudoración y la ropa puede empeorar la patología. Por otro lado, también lo pueden causar medicamentos como los antiepilépticos, fármacos contra el cáncer y empleo de esteroides anabólicos¹¹⁸.

Figura 17. Comedones.



Fuente: Ingratta et al.¹¹²

2.16.4.2 Ácido ascórbico en la patología

En la unidad pilosebácea se puede encontrar *Propionibacterium acnes*, que secreta lipasas, factores quimiotácticos, metaloproteasas y porfirinas, los cuales tienen interacción con el oxígeno molecular, provocando especies de oxígeno reducidas y tóxicas, así como la producción de radicales libres que provocan daño a los queratinocitos. Además, esta posee un poder proinflamatorio superior a cepas de *Streptococos* y *Estafilococos*¹²¹.

El AA administrado tópicamente y en combinación con claritromicina y zinc, presenta un efecto antibacteriano contra *P. acnes*, brindando una nueva alternativa de tratamiento contra las bacterias que producen el acné, ya que el ácido ascórbico inhibe el

crecimiento de estos organismos. Así mismo, la vitamina C produce beneficios sobre las cicatrices de esta enfermedad, ya que mejora la dureza, tersura y la pigmentación postinflamatoria de la piel⁴.

2.16.5 Hiperpigmentación

2.16.5.1 Generalidades

El color de la piel se encuentra determinado por diversos procesos biológicos normales que proporcionan el tipo, la cantidad y la distribución de la melanina en el órgano cutáneo. La producción de esta se encuentra regulada por la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH) y se asocia con la activación de la hormona adrenocorticotrópica del receptor de melanocortinas. La obtención de melanina sucede en el melanocito y se transfiere a los queratinocitos en la epidermis y la matriz del cabello. La alteración en la producción y la distribución de melanina causa hiperpigmentación¹²².

La hiperpigmentación primaria se puede producir a causa de diversas patologías como la enfermedad de Addison, la deficiencia de vitamina B12, la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis. Así mismo, el melasma se produce como un patrón en la cara de hiperpigmentación por estrógenos en embarazo, por anticonceptivos orales o por causa idiopática. La secundaria sucede posterior a otra afectación dermatológica como acné, a la que se le conoce como hiperpigmentación postinflamatoria. Además, existen fármacos como cloroquina y amiodarona que provocan pigmentación¹²³.

Los trastornos de hiperpigmentación se dividen en circunscritos y difusos; los primeros se producen por alteraciones epidérmicas, proliferación de melanocitos o incrementación de la producción de pigmento; en esta categoría se encuentran las queratosis seborreicas y la acantosis nigricans. En la segunda clasificación mencionada, el oscurecimiento de la piel se da de igual intensidad en toda la piel, o bien, se realiza en áreas expuestas al sol. Esta se puede provocar por procesos endocrinos, metabólicos, autoinmunitarios y por fármacos¹²⁴.

La hiperpigmentación postinflamatoria se produce por diversas dermatosis inflamatorias como psoriasis, ya que pueden curarse y dejar manchas residuales

hiperpigmentadas. Estas secuelas son comunes e intensas en lupus eritematoso, eritema pigmentado fijo, liquen plano y dermatosis fototóxicas. Así mismo, los traumatismos, intervenciones quirúrgicas, las exfoliaciones y los láseres pueden provocar este tipo de hiperpigmentación¹²⁵.

La hiperpigmentación hormonal puede ser causada por distintas endocrinopatías, como la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing y, menos frecuente, por el feocromocitoma y la acromegalia. La principal hormona pigmentante es la melanotropina α , esta se une al receptor MC1R en los melanocitos que activan la fabricación de melanina. Esta se presenta como una hiperpigmentación difusa, frecuentemente en mucosas, pliegues y cicatrices¹²⁵.

El melasma es un trastorno de pigmentación de la piel en la cara. Corresponde a una de las hiperpigmentaciones más comunes y su curso es crónico; es producido por la exposición a la radiación solar. Esta pigmentación se produce por la incrementación en la acumulación de melanina a nivel epidérmico, dérmico o ambos. Este presenta una hiperpigmentación simétrica y en zonas fotoexpuestas, y con diversos patrones, centro-facial, mandibular, malar o mixto¹²⁶.

Figura 18. Melasma con patrón malar.



Fuente: Vashi et al.¹²²

2.16.5.2 Ácido ascórbico en la patología

La vitamina C aplicada tópicamente se emplea en el tratamiento de la hiperpigmentación debido a la eficacia que ha demostrado. El mecanismo de esta se relaciona a la interacción con los iones de cobre en el sitio activo de la enzima tirosinasa, por lo que suprime su acción. La melanina se obtiene de la conversión de tirosina por medio de esta enzima, ocasionando que se reduzcan los niveles de melanina⁶⁵.

2.16.6 Fotoenvejecimiento

2.16.6.1 Generalidades

El fotoenvejecimiento cutáneo (FEC) se produce por la combinación entre los efectos del envejecimiento biológico y los efectos provocados a largo plazo por la exposición a la radiación ultravioleta y la radiación solar. Este afecta mayoritariamente a las áreas de la piel que son expuestas al sol y se caracteriza por una piel que presenta arrugas, caída, superficie nodular, surcos, manchas, lesiones precancerosas como la queratosis actínica, y lesiones cancerosas como carcinoma basal o carcinoma epidermoide¹²⁷.

La piel, a través de los años, pierde de manera progresiva los tonos frescos juveniles y, en ciertos casos, se produce hiperpigmentación. Además, se da la generación de procesos inflamatorios y la liberación de mediadores como prostaglandinas e histamina. Se presencia un daño del ADN, la elastina y el colágeno, y se pueden desarrollar lesiones malignas como melanomas. El FEC se da por un nivel alterado de fosfolípidos en la piel, mientras que la peroxidación es originada por la producción de radicales libres durante la interacción de los fotones UV y los componentes moleculares de la piel¹²⁸.

Las radiaciones UVA y UVB impulsan mecanismos inmunosupresores por medio de algunas citocinas y, así, colaboran con el fotodaño y, posteriormente, a la fotocarcinogénesis. Los rayos UVB son los causantes de las quemaduras solares, la carcinogénesis y los cambios dérmicos; mientras que los rayos UVA aumentan los efectos causados por UVB. La existencia de la acción fotobiológica de los rayos UV provoca las alteraciones moleculares en la piel, por medio de la producción de especies reactivas de oxígeno que actúan con los lípidos de membrana celular directamente¹²⁹.

La radiación UV causa la activación de receptores de factores de crecimiento, citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α y, por último, moléculas de adhesión como ICAM-1 localizadas en la superficie de los fibroblastos y queratinocitos. La transcripción del factor proteico de activación (AP-1) es estimulado por los receptores extracelulares activados. Este complejo incita la transcripción de genes de metaloproteinasas y se relaciona en la síntesis de los colágenos I y II dérmicos. Las enzimas metaloproteinasas secretadas por los queratinocitos y fibroblastos degradan a las proteínas de la matriz extracelular dérmica y el colágeno, provocando la alteración de la integridad estructural de la piel¹²⁹.

Los radicales libres son moléculas inestables que tienen uno o más electrones impares, siendo estos principalmente representados por las especies reactivas del oxígeno. Pueden producirse a causa del metabolismo celular o por factores externos, como el tabaquismo, la contaminación y la luz solar. Puede producir daño en el ADN, en las membranas lipídicas y las estructuras proteicas. Los RL se neutralizan por los sistemas endógenos de defensa antioxidante enzimáticos como catalasa, y los no enzimáticos como el ácido L-ascórbico (vitamina C)¹³⁰.

Existen factores asociados al fotoenvejecimiento: la reducción de la percepción sensorial que causa traumas por presión, calor, o por productos químicos; cicatrización de heridas enlentecida; disminución del número de glándulas sudoríparas provocando piel seca; descenso de la síntesis de vitamina D, favoreciendo a la osteoporosis y fracturas óseas; y, por último, alteración de los linfocitos B, lo cual aumenta el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes¹²⁷.

2.16.6.2 Ácido ascórbico en la patología

El ácido transurocánico es un subproducto de la filagrina presente en la piel. Este actúa como cromóforo para los fotones de los rayos solares produciendo la formación de oxígeno que conduce a la producción de RL y ERO, los cuales provocan regulación positiva de factores como el nuclear B y la proteína de activación 1 (AP-1). Además, desencadena una regulación negativa del factor de crecimiento transformante β . En conjunto, degradan el colágeno. La vitamina C actúa como neutralizador del estrés oxidativo, por medio de un

proceso de transferencia y de donación de electrones. Esta reduce radicales de oxígeno, nitrógeno y azufre⁶⁵.

CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque de la investigación

Esta investigación presenta un enfoque mixto. Según Hernández, Fernández y Baptista¹³¹, el método mixto representa un conjunto de procesos empíricos, sistemáticos y críticos de investigación. Además, este enfoque incluye la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, su integración y su discusión conjunta, para lograr ejecutar inferencias producto de toda la información recabada y, así, obtener un mayor entendimiento del fenómeno que se está estudiando. Por ello, se emplea evidencia de datos verbales, numéricos, textuales, simbólicos, entre otros.

En la metodología mixta, los datos cualitativos recolectados se relacionan con los datos cuantitativos de forma directa, con el objetivo de enriquecer la metodología y los resultados que se obtengan en la investigación. Por lo tanto, es una combinación de ambos métodos, ya que se requiere brindar una respuesta al problema de investigación a través de la observación y la evaluación de los fenómenos, lo cual produce el planteamiento de ideas que son comprobadas por medio de técnicas de análisis¹³².

Esta investigación posee un enfoque mixto, ya que, para llevarla a cabo, se necesita una recolección de datos tanto cualitativos como cuantitativos, los cuales serán analizados para lograr la estabilización de ácido ascórbico en una forma farmacéutica semisólida para aplicación tópica. Se considerarán factores que pueden provocar la degradación de la molécula, posterior a pruebas de estrés térmico, pH y radiación ultravioleta y, por ende, ausencia de vitamina C por descomposición de esta en la emulsión.

3.2 Diseño de investigación

El diseño de la investigación es exploratorio secuencial y de modalidad comparativa, ya que, como mencionan Hernández, Fernández y Baptista¹³¹, en la primera etapa, se recolectan y analizan diversos datos cualitativos para indagar un fenómeno y producir una base de datos; la segunda etapa conlleva la recolección y evaluación de datos cuantitativos, con lo que se obtiene otra base de datos. La información de ambas etapas se compara e integran en la interpretación y preparación del reporte del estudio.

Las etapas con el diseño ya mencionado son claras y diferenciadas. Como mencionan Carchuancho *et al.*¹³³, en la etapa cualitativa, el investigador debe obtener un gran conocimiento del fenómeno y capacidad desarrollada de inferencia para que logre analizar de manera adecuada la problemática. La etapa cuantitativa depende de la anterior; esta consiste en recurrir a la información cuantitativa del fenómeno en estudio y se relaciona con lo evaluado en la primera etapa.

Esta investigación presenta el diseño anteriormente mencionado debido a que, para lograr ejecutarla, se requiere, primeramente, la recolección de diversos datos cualitativos para determinar la combinación de antioxidantes y excipientes correcta. A partir de estos, se busca obtener datos cuantitativos que logren la estabilización de vitamina C en una formulación dermocosmética de una emulsión y demostrada por medio de distintas pruebas en el laboratorio.

3.3 Fuentes de información

Las fuentes de información proporcionan datos para constituir hechos y bases del conocimiento. Estas son un instrumento para la búsqueda, el conocimiento y el acceso a la información, y se clasifican en primarias y secundarias. Las fuentes primarias son las que pertenecen a un autor clásico, original, por lo cual, brinda aportaciones directas; las fuentes secundarias, en cambio, son interpretaciones de autores originales¹⁴⁴.

En esta investigación, para la recolección de información, se emplearon fuentes primarias, las cuales corresponden a artículos científicos originales de revistas confiables, ya que estos autores lograron analizar el fenómeno por primera vez. Además, también se obtuvieron diferentes datos cualitativos de fuentes secundarias como artículos confiables de revisión bibliográfica y Trabajos Finales de Graduación.

3.4 Muestra

El término “muestreo” se refiere a seleccionar un subconjunto de un conjunto mayor, universo, población de interés, para recoger datos y así obtener la respuesta a la pregunta de la investigación. El muestreo mixto involucra un intercambio entre las posibilidades de generalización externa y transferencia; en los diseños secuenciales, específicamente el

exploratorio, la muestra cualitativa influye en los análisis que se deben realizar para lograr la etapa cuantitativa¹³¹.

La muestra cualitativa de la investigación son las distintas fuentes de información consultados que brindan diversas combinaciones de antioxidantes y excipientes a seleccionar para la estabilización de vitamina C, mientras que la muestra cuantitativa son las seis emulsiones dermocosméticas de ácido ascórbico. Por medio de estas, se debe verificar la estabilidad de la molécula evitando, por todos los medios, su degradación posterior a diversas pruebas de estrés, según los factores que pueden afectar a la formulación.

3.4.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los datos cualitativos recolectados provienen de fuentes primarias y secundarias como artículos científicos, libros y trabajos de graduación que presentan 10 años de antigüedad como máximo. En estas diferentes fuentes se puede encontrar información acerca de tema asociados a la estabilidad del ácido ascórbico en semisólidos. Se excluyeron todas aquellas fuentes de información que tuvieran una antigüedad mayor a 10 años, así como fuentes de información que indagaran sobre la estabilidad del principio activo en líquidos y sólidos.

3.5 Unidades de análisis

Tabla 1. Operacionalización de categorías de datos cualitativos.

Objetivo específico	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento
Determinar la combinación adecuada de antioxidantes y otros excipientes para la estabilización de	Combinación de antioxidantes y otros excipientes.	Estabilización de vitamina C.	Estabilización: La estabilización se realiza para evitar la degradación de los	Análisis de información.

vitamina C en una emulsión.			ingredientes, inhibiendo los factores que lo pueden provocar. Esto dependerá de diversas características de los excipientes y el principio activo ⁵ .	
Demostrar mediante pruebas de estrés térmico, pH y radiación UV la integridad de la vitamina C en la fórmula dermocosmética de la emulsión.	Identificación de ácido ascórbico.	Identificar vitamina C en las formulaciones posterior a diversas pruebas de laboratorio.	Identificación: comparación de la sustancia de referencia y la desconocida ¹³⁵ .	Análisis de grupos funcionales en la formulación.

Tabla 2. Operacionalización de variables para datos cuantitativos.

Objetivo específico	Variable	Indicador	Definición conceptual	Definición operacional
Realizar una emulsión de ácido ascórbico en el	Formulación dermocosmética de una emulsión.	Componentes de la formulación con las	Formulación: La formulación es el proceso en el que se combinan	Análisis sobre las cantidades de los componentes

Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas para ser empleada en diversas patologías de la piel.		cantidades adecuadas.	excipientes y principio activo para obtener un medicamento final ¹³⁶ .	de la formulación.
--	--	-----------------------	---	--------------------

3.5.1 Instrumentos

Se emplea el análisis de información para los datos cualitativos. Según Sánchez *et al.*¹⁴⁴, este análisis permite la transformación de datos textuales no estructurados en estructurados para mejorar la interpretación de estos. Además, se involucra en el análisis un examen sistemático para lograr definir las partes de la investigación, y, por ende, la asociación entre las mismas. No se necesita de reglas sistemáticas para el análisis cualitativo.

La identificación del principio activo en la formulación dermocosmética de la emulsión se realiza por medio de la comparación del espectro determinado por FTIR de un estándar de vitamina C, el espectro de las seis emulsiones iniciales y los espectros de las muestras con las cuales se llevan a cabo diversas pruebas; la comparación de los picos y, por ende, sus grupos funcionales, permite la identificación de la vitamina C y su estabilización.

3.6 Recolección y análisis de datos

3.6.1 Recolección de Datos

Una parte de los datos recolectados se obtienen en relación con la etapa cualitativa, mientras que la mayoría son tomados de la parte experimental y cuantitativa de la investigación. Por ello, y con base en los objetivos, se realizó una formulación dermocosmética de ácido ascórbico de una emulsión. En esta, se añadieron antioxidantes y

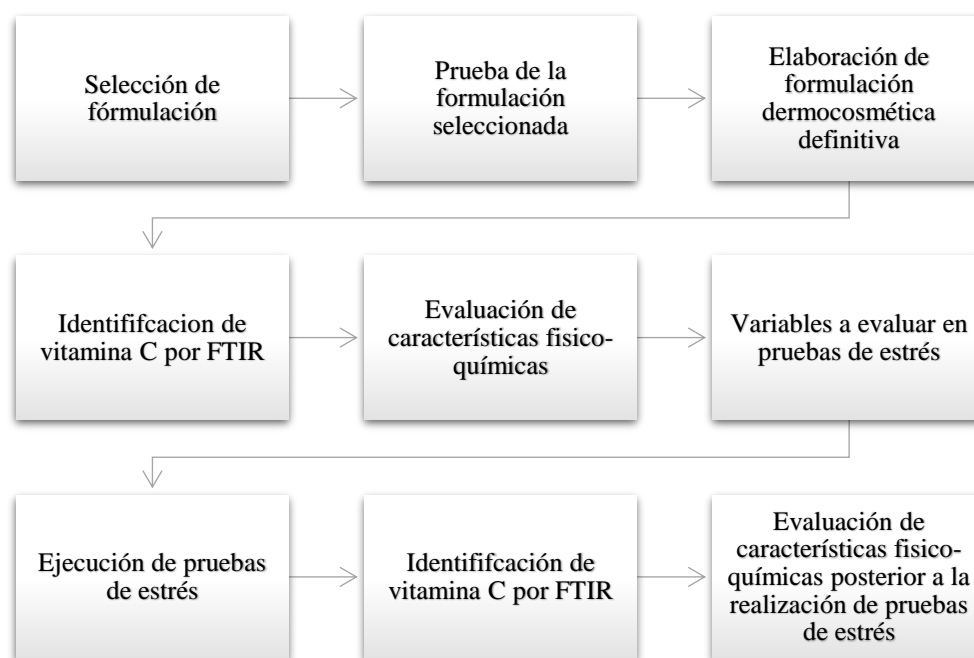
otros excipientes que colaboran con la estabilización de este principio activo. Esto se llevó a cabo en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas en un período estimado de dos meses y con un horario asignado.

3.6.2 Análisis de Datos

La emulsión se realizará durante los meses de enero a marzo del 2022 para recolectar los diferentes datos cuantitativos. Estos se analizarán al ejecutar las distintas pruebas de estrés, temperatura, pH y radiación ultravioleta a diferentes muestras con porcentajes de ácido ascórbico variables. Por ello, la duración para llevar a cabo la parte experimental es de dos meses, para posterior a ello indagar si se logró la estabilización de ácido ascórbico.

3.7 Procedimiento experimental

Figura 19. Esquema de la metodología experimental.



Fuente: elaboración propia

3.7.1 Selección de la fórmula dermocosmética de la emulsión

Se seleccionaron los componentes tanto de la fase oleosa como de la fase acuosa. La fase oleosa se conforma por lanolina, vaselina y aceite mineral, mientras que la otra fase se

constituye por ácido ascórbico, polisorbato 80, propilenglicol, glicerina, ácido cítrico, citrato de sodio y agua destilada con sus respectivas concentraciones mostradas en las Tablas 3 y 4.

Los porcentajes p/p son tomados del Handbook of Farmaceutical Excipients¹³⁷. Dependiendo del tipo de emulsión, se empleó mayor o menor cantidad de fase oleosa y fase acuosa. Además, es importante mencionar que la formulación seleccionada y su proceso de manufactura son tomados de diversas fuentes^{5,7,12,50}, por lo que son una mezcla de estas, en relación con sus interacciones, sus beneficios en la piel y la estabilidad físico-química de la emulsión.

Tabla 3. Componentes elegidos para formulación de emulsión w/o.

Fase oleosa 60%		
Componentes	Función	%p/p
Lanolina	Emulsificante	10
Vaselina	Emoliente	20
Aceite mineral	Emoliente	30
Fase acuosa 40%		
Componentes	Función	%p/p
Ácido ascórbico	Fármaco	Emulsión ₁ : 2
		Emulsión ₂ : 5
		Emulsión ₃ : 8
Polisorbato 80	Emulsificante	5
Propilenglicol	Conservante	10
Glicerina	Humectante	5
Ácido cítrico	Antioxidante	3
Citrato de sodio	Buffer	2
Agua destilada	Solvente	Emulsión ₁ : 13
		Emulsión ₂ : 10
		Emulsión ₃ : 7

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Componentes elegidos para formulación de emulsión o/w.

Fase oleosa 40%		
Componentes	Función	%p/p
Lanolina	Emulsificante	10
Vaselina	Emoliente	15
Aceite mineral	Emoliente	15
Fase acuosa 60%		
Componentes	Función	%p/p
Ácido ascórbico	Fármaco	Emulsión ₁ : 2
		Emulsión ₂ : 5
		Emulsión ₃ : 8
Polisorbato 80	Emulsificante	5
Propilenglicol	Conservante	10
Glicerina	Humectante	5
Ácido cítrico	Antioxidante	3
Citrato de sodio	Buffer	2
Agua destilada	Solvente	Emulsión ₁ : 33
		Emulsión ₂ : 30
		Emulsión ₃ : 27

Fuente: elaboración propia.

Se realizó una prueba de las formulaciones de las emulsiones w/o y o/w de 100 g, con las concentraciones mencionadas en las Tablas 3 y 4, con el objetivo de verificar la estabilidad física de las emulsiones, sin embargo, se demostró la separación de fases.

Figura 20. Separación de fases de emulsión w/o causada por el insuficiente efecto emulsificante de lanolina.



Fuente: elaboración propia.

3.7.2 Elaboración de formulación dermocosmética definitiva.

Tabla 5. Componentes adecuados elegidos para formulación de emulsión w/o.

Fase oleosa 60%			
Componentes	Función	%p/p	Cantidad para 350 g (g)
Span 60	Emulsificante	3	10,5
Vaselina	Emoliente	25	87,5
Aceite mineral	Emoliente	32	112
Fase acuosa 40%			
Componentes	Función	%p/p	Cantidad para 350 g (g)
Ácido ascórbico	Fármaco	Emulsión ₁ : 2	7
		Emulsión ₂ : 5	17,5
		Emulsión ₃ : 8	28
Polisorbato 80	Emulsificante	5	17,5
Propilenglicol	Conservante	10	35
Glicerina	Humectante	5	17,5

Ácido cítrico	Antioxidante	3	10,5
Citrato de sodio	Buffer	2	7
Agua destilada	Solvente	Emulsión ₁ : 13	45,5
		Emulsión ₂ : 10	35
		Emulsión ₃ : 7	24,5

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Componentes adecuados elegidos para formulación de emulsión o/w.

Fase oleosa 40%			
Componentes	Función	%p/p	Cantidad para 350 g (g)
Span 60	Emulsificante	3	10,5
Vaselina	Emoliente	12	42
Aceite mineral	Emoliente	25	87,5
Fase acuosa 60%			
Componentes	Función	%p/p	Cantidad para 350 g (g)
Ácido ascórbico	Fármaco	Emulsión ₁ : 2	7
		Emulsión ₂ : 5	17,5
		Emulsión ₃ : 8	28
Polisorbato 80	Emulsificante	5	17,5
Propilenglicol	Conservante	10	35
Glicerina	Humectante	5	17,5
Ácido cítrico	Antioxidante	3	10,5
Citrato de sodio	Buffer	2	7
Agua destilada	Solvente	Emulsión ₁ : 33	115,5
		Emulsión ₂ : 30	105
		Emulsión ₃ : 27	94,5

Fuente: elaboración propia

Posterior a realizar la prueba de formulación en la cual la lanolina no mantuvo la estabilidad física, se empleó el span 60, pero en una concentración del 3%, y se llevaron a

cabo las formulaciones encontradas en las Tablas 5 y 6. Con ellas, se obtuvo una emulsión estable físicamente.

Figura 21. Día 2 de la prueba de comprobación de la estabilidad física de las emulsiones w/o y o/w respectivamente con el uso de span 60 y tween 80.



Fuente: elaboración propia.

Figura 22. Día 62 de la prueba de comprobación de la estabilidad física de las emulsiones w/o y o/w respectivamente del uso de span 60 y tween 80.



Fuente: elaboración propia.

3.7.2.1 Materiales y Equipos

- Beakers 500 mL.
- Beakers 50 mL.
- Soportes universales.
- Pizeta.
- Goteros.

- Espátulas.
- Miniespátulas.
- Termómetros.
- Pinzas universales.
- Plantillas.
- Moldes.
- Probetas.
- pHmetro HANNA
- Espectrofotómetro Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR) serie 5500 Agilent Technologies.
- Balanza granataria Radwag.
- Balanza analítica Nimbus.
- Varillas de agitación.
- Pastillas de agitación.
- Pescador.
- Picnómetro.
- Aluminio.

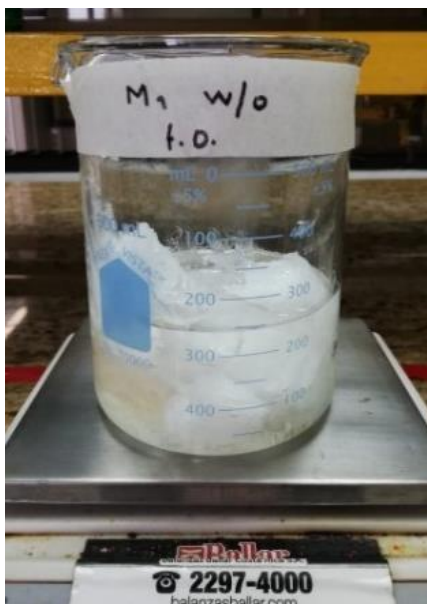
3.7.2.2 Reactivos

- Ácido ascórbico.
- Span 60.
- Vaselina.
- Aceite mineral.
- Glicerina.
- Ácido cítrico anhidro.
- Citrato de sodio.
- Propilenglicol.
- Polisorbato 80.
- Agua destilada.
- Hidróxido de sodio 1M.

3.7.2.3 Producción de emulsiones de agua en aceite

Se pesaron en una balanza granataria los componentes de la fase oleosa: 10.5 g de span 60, 87.5 g de vaselina y 112 g de aceite mineral, posterior a tarar un Beaker de 500 mL.

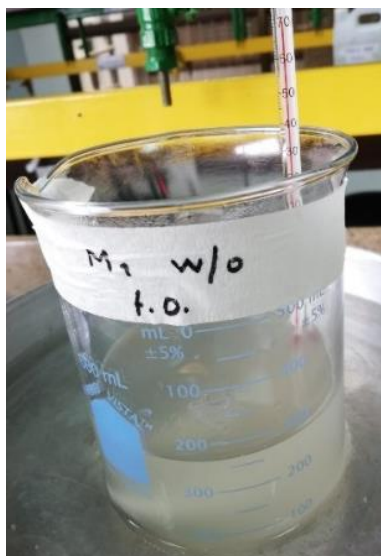
Figura 23. Fase oleosa de emulsión w/o.



Fuente: elaboración propia.

Se colocó la fase oleosa en baño maría a 70°C por 35 minutos, con agitación constante, para lograr el punto de fusión de todos los componentes.

Figura 24. Fase oleosa a 70°C.

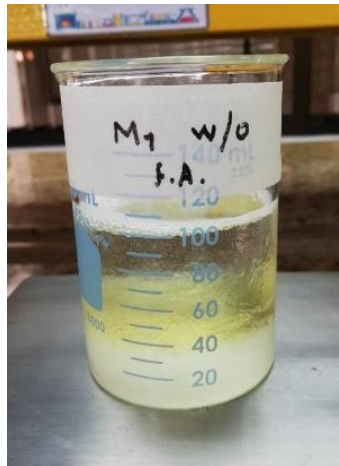


Fuente: elaboración propia.

Se pesaron en una balanza granataria los componentes de la fase acuosa: 17.5 g de polisorbato 80, 17.5 g de glicerina, 35 g de propilenglicol, 10.5 g de ácido cítrico, 7 g de buffer de citrato de sodio y la cantidad correspondiente de agua destilada según la muestra:

- a. *Emulsión*₁: 35.5 g
- b. *Emulsión*₂: 15 g
- c. *Emulsión*₃: 4 g

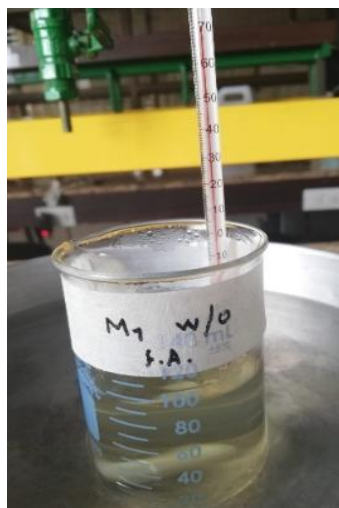
Figura 25. Fase acuosa de emulsión o/w.



Fuente: Elaboración propia.

Se colocó la fase acuosa en baño maría a 70°C por 20 minutos, con agitación constante, para lograr el punto de fusión de todos los componentes.

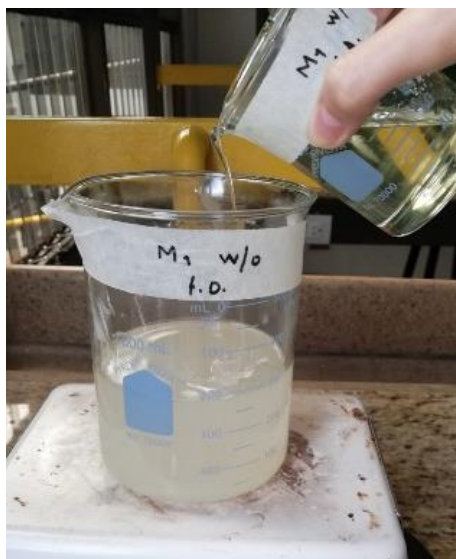
Figura 26. Fase acuosa a 70°C.



Fuente: Elaboración propia.

Al transcurrir el tiempo a 70°C de ambas fases de la emulsión, se colocó la fase oleosa en una plantilla fría con agitación rápida constante (500 rpm) y a esta se añadió la fase acuosa de forma lenta y constante, es decir, por método normal.

Figura 27. Mezcla de fase oleosa y fase acuosa.



Fuente: elaboración propia.

Se agregó toda la fase acuosa a la fase oleosa y se mantuvo en agitación rápida constante (1150 rpm) hasta enfriar la emulsión. Sin embargo, al ser una emulsión w/o la plantilla ya no es suficiente con la agitación rápida constante mediante la pastilla, por lo que se agita con una varrilla de agitación hasta que se enfríe totalmente. Luego, se envolvió con aluminio cada beaker en los cuales se encontraban las emulsiones.

Figura 28. Agitación de emulsión w/o hasta enfriar.



Fuente: elaboración propia.

Se pesó en una balanza granataria la cantidad de ácido ascórbico según la muestra y en beakers envueltos con aluminio:

- a. *Emulsión*₁: 7 g
- b. *Emulsión*₂: 17.5 g
- c. *Emulsión*₃: 28 g.

Se agregó al ácido ascórbico a las cantidades restantes de agua según cada muestra:

- a. *Emulsión*₁: 10 g
- b. *Emulsión*₂: 20 g
- c. *Emulsión*₃: 20.5 g

Se disolvió el ácido ascórbico en agua destilada a una temperatura de 30°C por 30 minutos en una plantilla y con agitación rápida constante (300 rpm). Posteriormente, se agregó a cada emulsión y se mezcló con una varilla de agitación.

Figura 29. Adición de ácido ascórbico a la emulsión w/o.

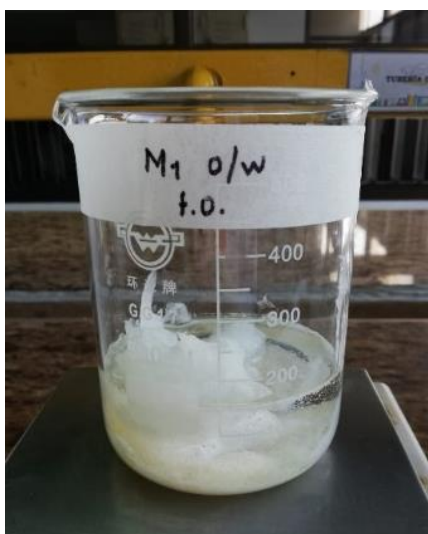


Fuente: Elaboración propia.

3.7.2.4 Procedimiento emulsiones de aceite en agua

Se pesaron en una balanza granataria los componentes de la fase oleosa: 10.5 g de span 60, 42 g de vaselina y 87.5 g de aceite mineral posterior a tarar un Beaker de 500 mL.

Figura 30. Fase oleosa de emulsión o/w.



Fuente: elaboración propia.

Se colocó la fase oleosa en baño maría a 70°C por 35 minutos con agitación constante para lograr el punto de fusión de todos los componentes.

Figura 31. Fase oleosa a 70°C.

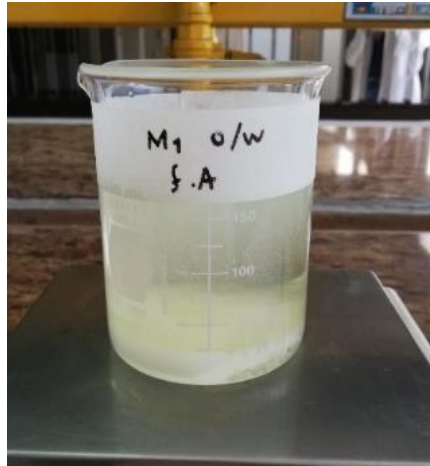


Fuente: elaboración propia.

Se pesaron en una balanza granataria los componentes de la fase acuosa: 17.5 g de polisorbato 80, 17.5 g de glicerina, 35 g de propilenglicol, 10.5 g de ácido cítrico, 7 g de buffer de citrato de sodio y la cantidad correspondiente de agua destilada según la muestra:

- a. *Emulsión*₁: 105.5 g
- b. *Emulsión*₂: 85 g
- c. *Emulsión*₃: 74 g

Figura 32. Fase acuosa de emulsión o/w.



Fuente: elaboración propia.

Se colocó la fase acuosa en baño maría a 70°C por 20 minutos con agitación constante para lograr el punto de fusión de todos los componentes.

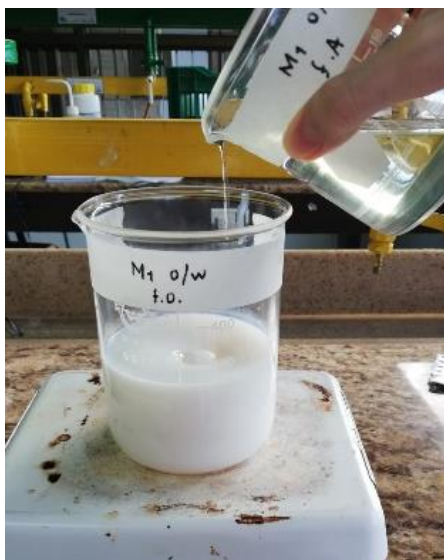
Figura 33. Fase acuosa a 70°C.



Fuente: elaboración propia.

Al transcurrir el tiempo, a 70°C, de ambas fases de la emulsión, se colocó fase oleosa en una plantilla fría con agitación rápida constante (500 rpm) y a esta se añadió a fase acuosa de forma lenta y constante.

Figura 34. Mezcla de fase oleosa y fase acuosa.



Fuente: Elaboración propia.

Se agregó toda la fase acuosa a la fase oleosa, es decir, por método de inversión de fases y se mantuvo en agitación rápida constante (1150 rpm) hasta enfriar la emulsión.

Se pesó en una balanza granataria la cantidad de ácido ascórbico según la muestra y en beakers envueltos con aluminio:

- a. *Emulsión*₁: 7 g
- b. *Emulsión*₂: 17.5 g
- c. *Emulsión*₃: 28 g.

Se agregó al ácido ascórbico las cantidades restantes de agua según cada muestra:

- a. *Emulsión*₁: 10 g
- b. *Emulsión*₂: 20 g
- c. *Emulsión*₃: 20.5 g

Se disolvió el ácido ascórbico en agua destilada a una temperatura de 30°C por 30 minutos en una plantilla y con agitación rápida constante (300 rpm). Posteriormente, se agregó a cada emulsión y se mezcló con una varilla de agitación.

Figura 35. Adición de ácido ascórbico a la emulsión o/w.



Fuente: elaboración propia.

3.7.3 Espectros FTIR de ácido ascórbico

Antes de tomar las muestras de las emulsiones para llevar a cabo las pruebas de estrés, se identificó, por medio del FTIR, el espectro del ácido ascórbico en la formulación de las seis emulsiones. Para verificar que era el compuesto, se obtuvo el espectro de un estándar de AA, el cual se comparó con algunos de referencia.

Figura 36. Estándar de ácido ascórbico.



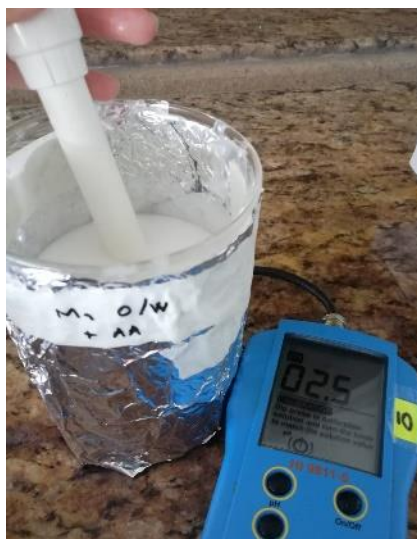
Fuente: elaboración propia.

3.7.4 Evaluación de características físico-químicas de las emulsiones

3.7.4.1 Medición de pH

Se calibró un pHmetro HANNA con una solución de pH=7.01. Posteriormente, se midió el pH de las seis emulsiones y se ajustó con hidróxido de sodio 1M a 2.5.

Figura 37. Medición de pH de las emulsiones.



Fuente: elaboración propia.

3.7.4.2 Medición de densidad

La densidad de las seis emulsiones se midieron con un picnómetro. Primero, este se lavó y se secó por completo agregando acetona y, con el uso de guantes, se pesó vacío en una balanza analítica. Luego, se pesó lleno de agua, asegurándose que no quedaran burbujas en la tapa del picnómetro. Cada emulsión se agregó al picnómetro, empleando un embudo de plástico, totalmente seco y sin burbujas en su tapa para medir su densidad por medio de la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{(g \text{ picnómetro} + \text{muestra}) - g \text{ picnómetro vacío}}{(g \text{ picnómetro} + \text{agua}) - g \text{ picnómetro vacío}} \right) \times \text{densidad de agua (kg/m}^3\text{)}$$

Figura 38. Medición de densidad de las emulsiones.



Fuente: elaboración propia.

3.7.5 Pruebas de estrés

Las emulsiones han sido expuestas a pruebas de estrés para determinar la estabilidad tanto física como química de la vitamina C, exponiéndolas a factores en los cuales la molécula se degrada, como pH mayores a 3.5, rayos ultravioleta, frío y calor.

3.7.5.1 Prueba de estrés térmico a 10°C

Una muestra de 40 g de cada emulsión fue sometida a una temperatura de $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por siete días en el congelador de la refrigeradora ubicada en la Universidad Internacional de las Américas. Se colocaron cuerpos fríos y las muestras en un molde para lograr mantener el frío, ya que el congelador no enfriaba correctamente. Los recipientes en los que se encontraban las muestras fueron cubiertos con aluminio para evitar la degradación por rayos ultravioleta. Además, se colocó un termómetro para tener un control de la temperatura.

Figura 39. Muestras de emulsiones a 10°C.



Fuente: elaboración propia.

3.7.5.2 Prueba de estrés térmico a 60°C

Una muestra de 40 g de cada emulsión fue sometida a una temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, por siete días, en un baño maría, para que la temperatura sea por igual en las seis emulsiones. Los recipientes en los que se encontraban las muestras fueron cubiertos con aluminio para evitar la degradación por rayos ultravioleta. La temperatura de cada muestra fue medida con un termómetro, cada 20 minutos, para mantenerla constante. Es importante mencionar que las muestras estuvieron en calor 7 horas al día, debido a que los horarios que tiene el Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas para realizar las tesis es limitado, además de que no posee una horno para calentar por 24 horas las muestras.

Figura 40. Muestras de emulsiones a 60°C.



Fuente: elaboración propia.

3.7.5.3 Prueba de estrés exposición a rayos ultravioleta

Una muestra de 40 g de cada emulsión fue sometida a radiación ultravioleta, por siete días y en temperatura ambiente. Se colocaron en una oficina del Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas expuesta a la radiación tanto natural como artificial, y sin aire acondicionado, para no alterar la temperatura del estudio. Los recipientes en los que se encontraban las muestras no estuvieron cubiertos con aluminio.

Figura 41. Muestras de emulsiones expuestas a radiación ultravioleta.



Fuente: elaboración propia.

3.7.5.4 Prueba de estrés a pH=4

Una muestra de 40 g de cada emulsión fue sometida a una pH=4, por siete días, colocadas en un lugar oscuro y a temperatura ambiente. Los recipientes en los que se encontraban las muestras fueron cubiertos con aluminio para evitar la degradación por rayos ultravioleta. Las muestras fueron ajustadas con hidróxido de sodio 1M, ya que, como se mencionó anteriormente, estas presentaban un pH=2.5.

Figura 42. Muestras de emulsiones a pH=4.



Fuente: elaboración propia.

3.7.5.5 Prueba de estrés a pH=6

Una muestra de 40 g de cada emulsión fue sometida a una pH=6, por siete días, colocadas en un lugar oscuro y a temperatura ambiente. Los recipientes en los que se encontraban las muestras fueron cubiertos con aluminio para evitar la degradación por rayos ultravioleta. Las muestras fueron ajustadas con hidróxido de sodio 1M, ya que, como se mencionó anteriormente, estas presentaban un pH=2.5.

Figura 43. Muestras de emulsiones con pH=6.



Fuente: elaboración propia.

3.7.6 Evaluación de características físico-químicas después de pruebas de estrés.

3.7.6.1 Medición de pH

Se calibró un pHmetro HANNA con una solución de pH=7.01. Posteriormente, se midió el pH de las muestras de las *emulsiones*₁ de ambos tipos de las cinco pruebas de estrés realizadas, es decir, se midió el pH de 10 muestras. Estas mediciones serán comparadas con las mediciones de pH antes de las pruebas de estrés.

Figura 44. Medición de pH de las muestras de las emulsiones posterior a pruebas de estrés.



Fuente: elaboración propia.

3.7.6.2 Medición de densidad

La densidad se midió en las muestras de las *emulsiones*₁ de ambos tipos de las cinco pruebas de estrés realizadas, es decir, se midió la densidad de 10 muestras con un picnómetro.

Primeramente, este se lavó y se secó completamente, agregando acetona, y, con el uso de guantes, se pesó en una balanza analítica. Posteriormente, se pesó lleno de agua, asegurándose que no quedaran burbujas en la tapa del picnómetro. Cada muestra se agregó al picnómetro empleando un embudo de plástico, totalmente seco y sin burbujas en la tapa de este.

Figura 45. Medición de densidad de las muestras de las emulsiones posterior a pruebas de estrés.



Fuente: elaboración propia.

3.7.7 Espectros FTIR de ácido ascórbico de las muestras de las emulsiones posterior a las pruebas de estrés

Posterior a la pruebas de estrés, se identificó por medio del FTIR el espectro del ácido ascórbico en las 30 muestras elaboradas. Para verificar que era el compuesto, estos se compararon con el espectro de las emulsiones antes de las pruebas de estrés y con el espectro del estándar. Esto se realizó con el fin de verificar la presencia de ácido ascórbico por medio de los grupos funcionales de su estructura química, lo cual indica su estabilización y la inhibición de su oxidación.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo, se recopiló la información obtenida en esta investigación para dar respuesta a los tres objetivos específicos establecidos. Esta información se adquirió y se analizó luego de la realización de los instrumentos detallados anteriormente. El desarrollo de los resultados y su orden se relacionan con la serie de pasos ejecutados para recolectar la información requerida para cubrir los objetivos. Es importante mencionar que las variables planteadas en el capítulo anterior permitieron llevar a cabo los objetivos de la investigación.

En el primer objetivo se establecen diversos excipientes y antioxidantes, los cuales se pueden emplear en una formulación dermocosmética de una emulsión en combinación con vitamina C sin afectar su estabilidad y, por el contrario, que contribuya a esta, a pesar de diversos factores a los que las emulsiones estarán expuestas. La combinación elegida reducirá o evitará la degradación del ácido ascórbico.

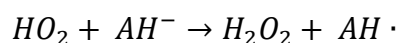
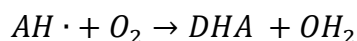
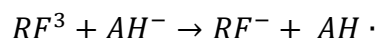
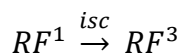
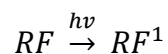
4.1 Evaluación de diferentes componentes de la formulación

La vitamina C es una molécula propensa a la descomposición en formas farmacéuticas semisólidas, por ello, se han empleado diferentes estabilizadores, principalmente antioxidantes. Sin embargo, se ha demostrado que ciertos conservantes, humectantes, emolientes y emulsificantes colaboran en su estabilización. Además, al ser la formulación de una emulsión, la estabilidad física puede alterar la estabilidad química del ácido ascórbico a causa de la disminución de la viscosidad, favoreciendo el acceso del aire a la superficie, beneficiando la oxidación de vitamina C.

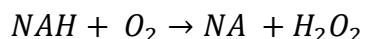
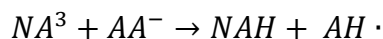
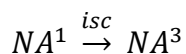
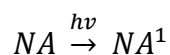
4.1.1 Antioxidantes como estabilizadores de ácido ascórbico

El AA se ha combinado con otras vitaminas como riboflavina (RF) para disminuir su degradación; no obstante, se ha demostrado que su adición a formulaciones con vitamina C provoca la aceleración de la fotodegradación de esta, por ello, se considera un fotosensibilizador. Según Ahmad et al.⁵², la riboflavina en la absorción de un cuanto de luz origina el estado de singlete excitado (RF^1) y este puede atravesar un cruce entre sistemas (isc) y formar el estado triplete excitado (RF^3), el cual reacciona con el ion ascorbato (AH^-) para generar el radical ascorbilo ($AH \cdot$). Posteriormente, este radical reacciona con el

oxígeno, produciendo ácido dehidroascórbico (DHA) y radical peróxido (HO_2), como se muestra a continuación:

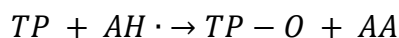
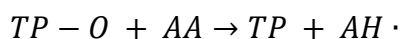


La niacinamida (NA) es otra vitamina empleada como sinergista que se ha combinado con AA. Sin embargo, esta se considera un fotosensibilizador a causa de la formación de un complejo con la molécula de vitamina C, lo cual provoca que esta se degrade fácilmente afectando su estabilidad. Según Ahmad et al.⁵², la NA forma un complejo con AA 1:1, la cual es resultado de la interacción donante-aceptor y, en presencia de luz, se puede reducir la niacinamida (NAH) para formar ($AH \cdot$) que, como ya se mencionó, se oxida a DHA y (H_2O_2), como se observa a continuación:



La vitamina E, conocida como α -tocoferol (TP), es un antioxidante que también ha sido empleado en formulaciones como sinergista para lograr la estabilización del ácido ascórbico, sin embargo, esta es un compuesto inestable. Según Ahmad et al.⁵², la vitamina E es eliminada por las radiaciones ultravioletas y se oxida a radical tocoferoxilo (TP-O); esta interactúa con antioxidantes como el AA para producir TP y formar $AH \cdot$, el cual se convierte en AA y DHA. Posteriormente, TP reacciona con $AH \cdot$ para generar nuevamente el radical

TP-O y AA. En presencia de luz, el TP provoca la oxidación de AA; este último tiene la capacidad de actuar como co-antioxidante con el TP-O para regenerar TP. Por ello, estas dos vitaminas actúan como sinergistas para ser parte de un ciclo redox y se logra la estabilización de ácido ascórbico.



El ácido cítrico se emplea en diferentes formulaciones farmacéuticas y cosméticos, como agente acidificante y antioxidante, además, existen diversos artículos científicos que indican que actúa de manera sinergista con el ácido ascórbico. Sheraz et al.¹ mencionan que el ácido cítrico provoca que la degradación de vitamina C sea más lenta, debido a la inhibición de la oxidación de la molécula por su actividad antioxidante; además, se ha demostrado que el cambio de color en las cremas que incorporan al ácido cítrico en su formulación es mínimo y este no influye en la estabilidad física de la emulsión.

Otro antioxidante usado como estabilizador del ácido ascórbico es el ácido tartárico, el cual ha demostrado que influye en la degradación del AA, ya que la reduce significativamente; no obstante, su tasa de degradación es mayor que la del ácido cítrico cuando este se usa. Según Ahmad et al.¹², cuando se adiciona ácido tartárico en las formulaciones, la tasa de degradación del AA en la luz es un poco más alto que la obtenida con el ácido cítrico, mientras que en la oscuridad sí es notoriamente mayor.

El metabisulfito de sodio es uno de los antioxidantes que frecuentemente se emplean en la estabilización de ácido ascórbico y de diversos compuestos. Sin embargo, según Caritá et al.⁸, esta molécula contribuye a la estabilidad de la vitamina C, pero no disminuye su tasa de degradación significativamente, debido a la alta inestabilidad que presenta AA. Además, se ha demostrado que la adición de este antioxidante como estabilizador a una formulación presenta la tasa de degradación con el mismo comportamiento que una formulación que no presenta antioxidantes.

4.1.2 Emulsificantes en la estabilidad de ácido ascórbico

El ácido palmítico se ha empleado en diversas formulaciones dermocosméticas como emulsificante y se ha demostrado su contribución en la estabilidad de la molécula, debido a la estabilidad física que provoca en la emulsión al inhibir la separación de las dos fases que la componen. Ahmad et al.⁵⁰ mencionan que la estabilidad de AA en presencia de ácido palmítico se debe a su compatibilidad con agentes reductores y, por ello, previene la oxidación de vitamina C y posee la tasa más baja de fotólisis, por lo que logra la disminución en la descomposición de esta.

El ácido mirístico es utilizado como emulsificante en formulaciones de cremas de vitamina C; no obstante, este posee una cadena de hidrocarburos de menor longitud que el ácido palmítico, lo cual provoca que este último sea mejor para lograr unir ambas fases de la emulsión. Según Ahmad et al.⁵⁰, al emplear el ácido mirístico, se separan las fases de la emulsión por disminución de la viscosidad y por su no tan larga cadena de hidrocarburos. Por ello, se observa una alta tasa de degradación de AA debido a la inestabilidad física de la formulación.

También se ha demostrado que el ácido esteárico, un emulsificante, es un buen endurecedor, por lo que al integrarlo en la formulación de una crema puede aumentar la viscosidad significativamente y provocar endurecimiento. Ahmad et al.³² mencionan que el ácido esteárico no es compatible con agentes reductores, por lo cual este compuesto disminuye la degradación del AA, pero no es tan significativa como el ácido palmítico. No obstante, la estabilización es mayor que la del ácido mirístico.

El polisorbato 80 o tween 80 es un emulsificante no iónico comúnmente empleado en emulsiones, dado que brinda estabilidad física. Al ser usado en preparaciones que presenten como principio activo la vitamina C, se ha demostrado que incrementa la penetración de este en la piel. Según Dermawan et al.¹³⁸, se ha demostrado que el tween 80 a una concentración de 5% aumenta la penetración del AA, a causa de su interacción con el estrato córneo al desorganizar su estructura de la piel. Sin embargo, al utilizar este al 10% ocurre lo contrario, pues disminuye la penetración.

El span 60, o el monoestearato de sorbitan, es un emulsificante no iónico que, al combinarse con ácido ascórbico, aumenta la penetración del fármaco a través del órgano cutáneo y promueve la estabilidad física. Según Elhabaka et al.¹³⁹, la estabilidad de vitamina C es un desafío actual y, por consiguiente, se han analizado diversos excipientes para asegurar la concentración en la piel de AA. Estos demostraron que el monoestearato de sorbitan mejora la penetración, la estabilidad y la eficacia de la molécula.

La lanolina es un emulsificante empleado en diversas formas farmacéuticas semisólidas. Este se utiliza para lograr la estabilización física de la emulsión y se relaciona con la estabilidad química de la vitamina C. No obstante, Rowe et al.¹³⁷ mencionan que la lanolina puede presentar prooxidantes y, por ello, puede tener la capacidad de aumentar la oxidación del ácido ascórbico.

4.1.3 Humectantes y conservantes en la estabilidad de ácido ascórbico

Los humectantes como glicerina, agregados a formulaciones de aplicación tópica, pueden afectar la reacción química según la viscosidad del medio en el que se encuentra la vitamina C, por lo que se puede ver afectada la estabilidad y provocar su oxidación. Según Ahmad et al.⁵⁰, la tasa de degradación al emplear glicerina es baja por causa de su viscosidad; ha demostrado que la fotólisis del ácido ascórbico disminuye. El propilenglicol es un conservante y humectante que también ha sido empleado en formulaciones dermocosméticas. Este es el segundo compuesto, luego de la glicerina, con mejor tasa de degradación demostrada debido a la viscosidad que posee.

El ácido bórico es un conservante que actúa como un agente que forma complejos para los compuestos hidroxilos, como el ácido ascórbico. Así mismo, este incrementa el contenido del AA en plasma e inhibe la degradación de la molécula. Según Ahmad et al.¹², el ácido bórico forma un complejo con la vitamina C, que tiene una tasa de degradación más pequeña en comparación a la del AA solo, al influir en el carácter redox de la vitamina C.

4.1.4 Emolientes en la estabilidad de ácido ascórbico

Los emolientes son compuestos que hidratan y suavizan la piel, pues tienen un gran efecto humectante. Estos se adicionan a formulaciones para vía tópica, con los cuales se

utilizan para diversas patologías que presentan sequedad en la piel, como dermatitis seborreica. Además, estos también se agregan a las formulaciones para mejorar la penetración de la piel. Según Sheraz et al.¹, la estabilidad de ácido ascórbico ha sido demostrada empleando diferentes emolientes como aceite mineral, aceite de ricino y aceite de almendras, cuyas tasas de degradación son semejantes; no obstante, mientras mayor sea la viscosidad, mayor la estabilidad de la molécula.

La vaselina es otro emoliente empleado en las formulaciones tópicas. Este es inerte, es decir, no es común su interacción con otros compuestos, por lo cual no afecta la estabilización de la vitamina C. Según Montenegro¹⁴⁰, se ha demostrado que la vaselina aumenta la permeabilidad de la piel y, por ende, es un buen emoliente para emplearlo en conjunto al AA.

Tabla 6. Comparación de posibles excipientes y antioxidantes para la formulación dermocosmética de una emulsión.

Excipiente	Función	Papel en estabilización de AA
Riboflavina	Antioxidante	Fotosensibilizador
Niacinamida	Antioxidante	Fotosensibilizador
Vitamina E	Antioxidante	Sinergista fuerte
Ácido cítrico	Antioxidante	Sinergista fuerte
Ácido tartárico	Antioxidante	Sinergista moderado
Metabisulfito de sodio	Antioxidante	Sinergista leve
Ácido palmítico	Emulsificante	Emulsificante fuerte, evita degradación por estabilidad física de la emulsión
Ácido mirístico	Emulsificante	Emulsificante leve, promueve degradación por inestabilidad física de la emulsión

Ácido esteárico	Emulsificante	Emulsificante moderado, promueve estabilidad física pero no la química significativamente
Tween 80	Emulsificante	Emulsificante fuerte, promueve estabilidad física, química, y contribuye a la penetración de la piel
Span 60	Emulsificante	Emulsificante fuerte, promueve estabilidad física, química, y contribuye a la penetración de la piel
Lanolina	Emulsificante	Emulsificante moderado, promueve la estabilidad física pero no la química
Glicerina	Humectante	Humectante fuerte, por mayor viscosidad reduce degradación
Propilenglicol	Humectante, conservante	Humectante y conservante moderado, por viscosidad intermedia reduce degradación

Ácido bórico	Conservante	Conservante leve, degradación disminuye insignificativamente
Aceite de ricino	Emoliente	Emoliente fuerte, por mayor viscosidad reduce degradación
Aceite de almendras	Emoliente	Emoliente moderado, por viscosidad intermedia reduce degradación
Aceite mineral	Emoliente	Emoliente moderado, por viscosidad intermedia reduce degradación

Fuente: Elaboración propia.

4.2 Primera formulación seleccionada

Los primeros excipientes y antioxidantes elegidos para la estabilización tanto física como química de una emulsión de ácido ascórbico incluyen en la fase oleosa: lanolina, vaselina y aceite mineral; mientras que la fase acuosa está conformada por polisorbato 80, glicerina, propilenglicol, ácido cítrico, citrato de sodio, agua destilada y el principio activo, ácido ascórbico. Estos se seleccionaron debido a sus beneficios mostrados en la estabilización de vitamina C y según los insumos que posee el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. La disminución de la degradación en la formulación depende de factores como la viscosidad de sus componentes y, por ende, de la emulsión, la estabilidad física, es decir, la unión de fases causada por los emulsificantes, y la ausencia de incompatibilidades entre los constituyentes.

Sin embargo, al realizar y comprobar si la primera formulación seleccionada lograba la estabilidad física de la emulsión, se obtuvo un resultado negativo, ya que la combinación

de emulsificantes no eran los adecuados y se dio la separación de fases. Sin embargo, solo se modificó la lanolina y no el polisorbato 80.

4.3 Segunda formulación seleccionada

Los excipientes y antioxidante que fueron parte de la segunda formulación dermocosmética de las emulsiones son elegidos debido a su importancia sobre la estabilidad del ácido ascórbico. La elección de estos es igual a la de los componentes de la primera formulación seleccionada, pero se cambió la lanolina por otro emulsificante, el span 60, debido a la separación de fases.

Es importante mencionar que la estabilidad química de la vitamina C puede ser afectada por la inestabilidad física de la emulsión, por lo cual se cambió la formulación elegida anteriormente. Además, el span 60 también aumenta la permeabilidad cutánea del AA. Se llevó a cabo una prueba para comprobar su efecto y, como se mostró en el capítulo anterior, la estabilidad física continúa luego de 62 días, a una temperatura entre 14°C y 27°C, y con una humedad relativa entre 52% y 89%, según datos del Instituto Meteorológico Nacional.

En el desarrollo del segundo objetivo, se lleva a cabo la realización de seis emulsiones dermocosméticas de vitamina C, las cuales se encuentran constituidas por los excipientes y antioxidantes definidos en el objetivo anterior, y así lograr su estabilización. Para poder ejecutar este objetivo, se acudió al Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas alrededor de 45 días, durante los meses de enero, febrero y marzo del año 2022.

4.4 Elaboración de formulación definitiva

El estabilizador del ácido ascórbico elegido es el ácido cítrico, debido a que se ha demostrado que por medio de este se disminuye la tasa de degradación de la vitamina C. Por su parte, la formulación de las emulsiones se encuentra conformada por una fase oleosa y una fase acuosa; la primera se encuentra constituida por span 60, vaselina y aceite mineral, mientras que la segunda por agua destilada, ácido ascórbico, polisorbato 80, propilenglicol, glicerina, citrato de sodio y ácido cítrico.

Se realizaron dos tipos de emulsiones: tres de agua en aceite y tres de aceite en agua, las seis emulsiones conformadas por 350 gramos. Entre los dos tipos varían las cantidades de la fase acuosa y de la fase oleosa; las emulsiones w/o poseen 60 % de fase oleosa y 40 % de fase acuosa, mientras que las emulsiones o/w poseen 60 % de fase acuosa y 40 % de fase oleosa. Además, las tres emulsiones de cada tipo tienen concentraciones diferentes, es decir, las dos primeras emulsiones de cada tipo poseen 2 % de ácido ascórbico, las segundas emulsiones de cada tipo presentan 5 % y las últimas dos de cada tipo tienen 8%.

Se realizaron dos tipos de emulsiones para analizar el comportamiento y la degradación de vitamina C en formulaciones dermocosméticas que presentaran diferentes cantidades de fase acuosa, específicamente de agua, ya que, como mencionan Dolinska et al.¹⁴¹, la solución acuosa posee protones libres y aniones de hidróxido que presentan la capacidad de producir radicales libres. Al ser un disolvente polar fuerte, favorece las reacciones de descomposición que afectan la estabilidad.

Las diferencias en las concentraciones de vitamina C se hicieron para analizar el comportamiento de esta en distintos porcentajes, debido a que, como mencionan Elhabak et al.¹³⁹, las concentraciones bajas en algunos casos son ineficaces, mientras que las concentraciones mayores a 20% frecuentemente causan irritación. Las distintas concentraciones provocan que la cantidad de agua destilada a adicionar a la formulación de las emulsiones dermocosméticas sean diferentes cada una. Los porcentajes del principio activo 2, 5 y 8 % corresponden a 7, 17,5 y 28 gramos.

Según Rowe et al.¹³⁷, la cantidad de span 60 a emplear en la fase oleosa de la formulación no puede ser mayor al 10% como emulsificante; la vaselina se debe emplear del 10-30 % como emoliente y, en el caso del aceite mineral en emulsiones tópicas, el porcentaje a emplear es de 1-32 %. Así mismo, en la fase acuosa el propilenglicol como preservante se emplea de 10-30 %, la glicerina como humectante igual o menor a 30 %, como emulsificante el polisorbato 80 o tween 80 se utiliza máximo 10 %, al emplear una solución amortiguadora la concentración es de 0.3-2.0 %; por último, el ácido cítrico como antioxidante y estabilizador de la vitamina C, se debe utilizar máximo 3 %.

Las cantidades de cada componente de la formulación fueron elegidas según los porcentajes que se mencionaron anteriormente. Para ello, se llevaron a cabo cálculos para determinar las cantidades a adicionar de cada materia prima. Estas fueron designadas con base en la fase oleosa y la fase acuosa de cada tipo de emulsión; las distintas concentraciones de agua destilada fueron importantes, ya que estas son las cantidades suficientes para alcanzar los 350 g de emulsión. La fórmula empleada es %p/p, la cual relaciona la masa del soluto y la masa del solvente como se muestra a continuación:

$$\%p/p = \frac{\text{gramos de soluto}}{\text{gramos de solvente}} \times 100$$

$$\frac{\%p/p \times \text{gramos de solvente}}{100} = \text{gramos de soluto}$$

$$\frac{3\% \times 350\text{g}}{100} = 10,5 \text{ g}$$

Tabla 7. Formulación dermocosmética de emulsión de agua en aceite y aspectos importantes de los excipientes.

Fase oleosa 60%					
Nombre	Función	Función en formulación	Incompatibilidades	%p/p	Cantidad para 350 (g)
Span 60	Agente dispersante, emulsionante, tensioactivo no iónico, solubilizante, y humectante.	Emulsionante	N/A	3	10.5

Vaselina	Emoliente y base de ungüento.	Emoliente	Material inerte.	25	87.5
Aceite mineral	Emoliente, lubricante, vehículo oleaginoso, solvente.	Emoliente	Agentes oxidantes fuertes.	32	112
Fase acuosa 40%					
Nombre	Función	Función en formulación	Incompatibilidades.	%p/p	Cantidad para 350 (g)
Ácido ascórbico	Antioxidante, agente terapéutico.	PA	Álcalis, iones de metales pesados como cobre y hierro; materiales oxidantes, metenamina, clorhidrato de fenilefrina, maleato de pirilamina, salicilamida, nitrito de sodio, salicilato de sodio, teobromina, picotamida.	Emulsión ₁ :2	7
				Emulsión ₂ :5	17.5
				Emulsión ₃ :8	28
Polisorbato 80	Agente dispersante, emulsionante, tensioactivo	Emulsionante	Decoloración y precipitación con fenoles, taninos y alquitrans. La	5	17.5

	no iónico, solubilizante.		actividad antimicrobiana de los conservantes parabenos se disminuye.		
Glicerina	Conservante, codisolvente, emoliente, humectante, plastificante.	Humectante	Trióxido de potasio, clorato de potasio, permanganato de potasio, óxido de zinc, fenoles, salicilatos, taninos y ácido bórico.	5	17.5
Propilenglicol	Conservante, desinfectante, humectante, plastificante, solvente, estabilizador.	Conservante	Reactivos oxidantes como permanganato de potasio.	10	35
Ácido cítrico	Agente acidificante, intermediario, quelante, preservante y antioxidante.	Estabilizador	Tartrato de potasio, álcalis, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, sulfuros alcalinotérreos. Agentes oxidantes, bases, reductores y nitratos.	3	10.5

Citrato de sodio	Agente alcalinizante, intermediario y emulsionante.	Buffer.	Las sales de calcio y estroncio causan precipitación de los citratos. Incompatible con bases, reductores y oxidantes.	2	7
Agua destilada	Solvente.	Solvente.	El agua puede reaccionar con fármacos y otros excipientes que son susceptibles a hidrólisis.	Emulsión ₁ : 13	45.5
				Emulsión ₂ : 10	35
				Emulsión ₃ : 7	24.5

Fuente: Elaboración propia con base en Rowe et al.¹³⁷

Tabla 8. Formulación dermocosmética de una emulsión de aceite en agua y aspectos importantes de los excipientes.

Fase oleosa 40%					
Nombre	Función	Función en formulación	Incompatibilidades	%p/p	Cantidad para 350 (g)
Span 60	Agente dispersante, emulsionante, tensioactivo no iónico,	Emulsionante	N/A	3	10.5

	solubilizante, y humectante.				
Vaselina	Emoliente y base de ungüento.	Emoliente	Material inerte.	12	42
Aceite mineral	Emoliente, lubricante, vehículo oleaginoso, solvente.	Emoliente	Agentes oxidantes fuertes.	25	87.5
Fase acuosa 60%					
Nombre	Función	Función en formulación	Incompatibilidades según Rowe et al.	%p/p	Cantidad para 350 (g)
Ácido ascórbico	Antioxidante, agente terapéutico.	PA	Álcalis, iones de metales pesados como cobre y hierro; materiales oxidantes, metenamina, clorhidrato de fenilefrina, maleato de pirilamina, salicilamida, nitrito de sodio, salicilato de sodio, teobromina, picotamida.	Emulsión ₁ : 2	7
				Emulsión ₁ : 5	17,5
				Emulsión ₁ : 8	28
Polisorbato 80	Agente dispersante,	Emulsionante	Decoloración y precipitación con	5	17.5

	emulsionante, tensioactivo no iónico, solubilizante.		fenoles, taninos y alquitranes. La actividad antimicrobiana de los conservantes parabenos se disminuye.		
Glicerina	Conservante, codisolvente, emoliente, humectante, plastificante.	Humectante	Trióxido de potasio, clorato de potasio, permanganato de potasio, óxido de zinc, fenoles, salicilatos, taninos y ácido bórico.	5	17.5
Propilenglicol	Conservante, desinfectante, humectante, plastificante, solvente, estabilizador.	Conservante	Reactivos oxidantes como permanganato de potasio.	10	35
Ácido cítrico	Agente acidificante, intermediario, quelante, preservante y antioxidante.	Estabilizador	Tartrato de potasio, álcalis, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, sulfuros alcalinotérreos. Agentes oxidantes, bases, reductores y nitratos.	3	10.5

Citrato de sodio	Agente alcalinizante, intermediario y emulsionante.	Buffer.	Las sales de calcio y estroncio causan precipitación de los citratos. Incompatible con bases, reductores y oxidantes.	2	7
Agua destilada	Solvente.	Solvente.	El agua puede reaccionar con fármacos y otros excipientes que son susceptibles de hidrólisis.	Emulsión ₁ : 33	115.5
				Emulsión ₁ : 30	105
				Emulsión ₁ : 27	94.5

Fuente: Elaboración propia en base a Rowe et al.¹³⁷

4.4.1 Elaboración de las emulsiones dermocosméticas

Tras obtener las cantidades de los excipientes y del antioxidante, es decir, del estabilizador, se procedió a asistir al Laboratorio de la Universidad de las Américas. Primeramente, se formuló una emulsión de cada tipo de 100 gramos para verificar la unión de ambas fases y comprobar el uso de los emulsificantes adicionados a la formulación; al verificar su estabilidad física luego tres días, se prosiguió con la ejecución de las seis emulsiones de vitamina C.

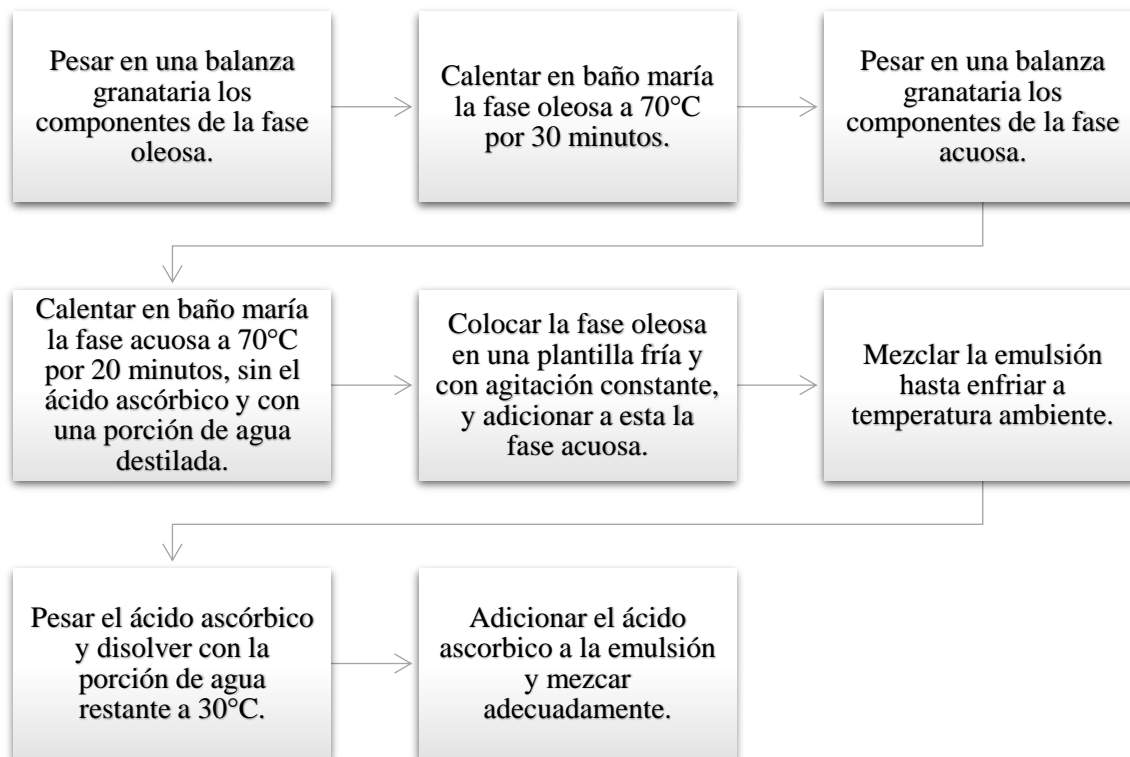
Ambas fases, luego de ser pesadas, se colocaron en un baño maría a 70°C, con el fin de lograr el punto de fusión de todos los componentes de las emulsiones. Según Rowe et al.¹³⁷, el punto de fusión del span 60 es entre 53-57°C y del ácido cítrico es entre 70-100°C, mientras que el de la vaselina es de 60°C. Por ello, la fase oleosa se calentó por 35 minutos a 70°C y la fase acuosa a la misma temperatura, pero por 20 minutos.

Estas se mezclaron agregando la fase acuosa a la fase oleosa en pequeñas cantidades, de una manera constante y mientras se encontraban a la misma temperatura, a 70°C. Kosegarten et al.¹⁴² mencionan que la temperatura es un aspecto importante de considerar al realizar la mezcla de las fases de una emulsión, debido a que esta debe ser mayor a la temperatura de cristalización de las grasas presentes; de no ser así, se solidificarán durante la homogenización.

Durante la mezcla de las fases de la emulsión dermatocósmica, se mantuvo una agitación constante durante el proceso en una plantilla de agitación fría hasta enfriar. Al inicio, la agitación es lenta; posteriormente, se debe aumentar para lograr la homogenización completa. Sanz¹⁴³ menciona que la agitación suave y continua al inicio evita solidificaciones irregulares, así como la presencia de grumos por cristalización de las grasas; además, se impide la entrada de aire, la cual puede favorecer a la oxidación de algunos componentes de la formulación, causando degradación.

Al obtener las seis emulsiones con sus respectivas cantidades de fase acuosa y fase oleosa, se procedió a preparar el ácido ascórbico con la porción del agua destilada correspondiente, y en un beaker envuelto con aluminio. Sin embargo, para disolverla, se debió calentar a 30°C durante 30 minutos. Kaleem et al.¹⁴⁴ demostraron que el ácido ascórbico se degrada a temperaturas mayores a 50°C. Por ello, no se afectó su estabilidad. Además, Xi et al.¹⁴⁵ mencionan que, si la energía requerida para romper los enlaces dentro del soluto y solvente es mayor que la que se produce con los nuevos enlaces, se conoce como una reacción endotérmica, y, en algunos casos, se necesita para disolver algunos principios activos.

Figura 46. Esquema del procedimiento elegido.



Fuente: Elaboración propia.

Las emulsiones se mantuvieron en refrigeración a 20°C, aproximadamente 16 horas posterior a su realización para evitar la inestabilidad física dada a altas temperaturas, luego, se sacaron de esta para agregar el ácido ascórbico disuelto en la cantidad de agua destilada respectiva. Este no se añadió a la fase acuosa realizada inicialmente debido a que se calentó por medio de un baño maría a 70°C y, como se comentó anteriormente, esta temperatura es capaz de aumentar la tasa de degradación de vitamina C.

Las variables que se deben controlar durante la elaboración de las emulsiones incluyen la temperatura a la que se mezclan las fases, la agitación constante y la variación en su velocidad para evitar la entrada de aire, y el porcentaje p/p de emulsificantes. Si estas variables no son controladas y manejadas de manera adecuada, puede ocurrir la inestabilidad física en la emulsión representada por la separación de fases.

Antes de agregar el ácido ascórbico a las emulsiones, estas se cubrieron con papel aluminio para evitar la exposición a los rayos ultravioleta y, por ende, la oxidación de la

molécula, pues, según Naveed et al.¹⁷, la cinética de degradación fotolítica es de primer orden y oxida al AA a ácido dehidroascórbico y a ácido 2,3-dicetogulónico; los productos de la degradación se identifican por la coloración amarilla en las formulaciones.

Las seis emulsiones presentan una apariencia de color blanco. Las emulsiones de tipo w/o presentan mayor viscosidad, mientras que las emulsiones de tipo o/w poseen menor resistencia a fluir. Además, se midió el pH con un pHmetro y los pH se ajustaron a 2.5 con hidróxido de sodio 1M, ya que se encontraban entre 2.1 y 2.3. El propósito de este ajuste fue que tuvieran condiciones iguales. Así mismo, como se mencionó en el capítulo anterior, la vitamina C debe estar en una formulación con un pH menor a 3.5 para quitarle la carga a la molécula y mejorar su permeabilidad⁵⁰. Además, según Sheraz et al.⁵, la velocidad de oxidación a un pH 2.5 es mínima, mientras que a un pH 4 es máxima.

Figura 47. Apariencia de la emulsión w/o y emulsión o/w respectivamente.



Fuente: Elaboración propia.

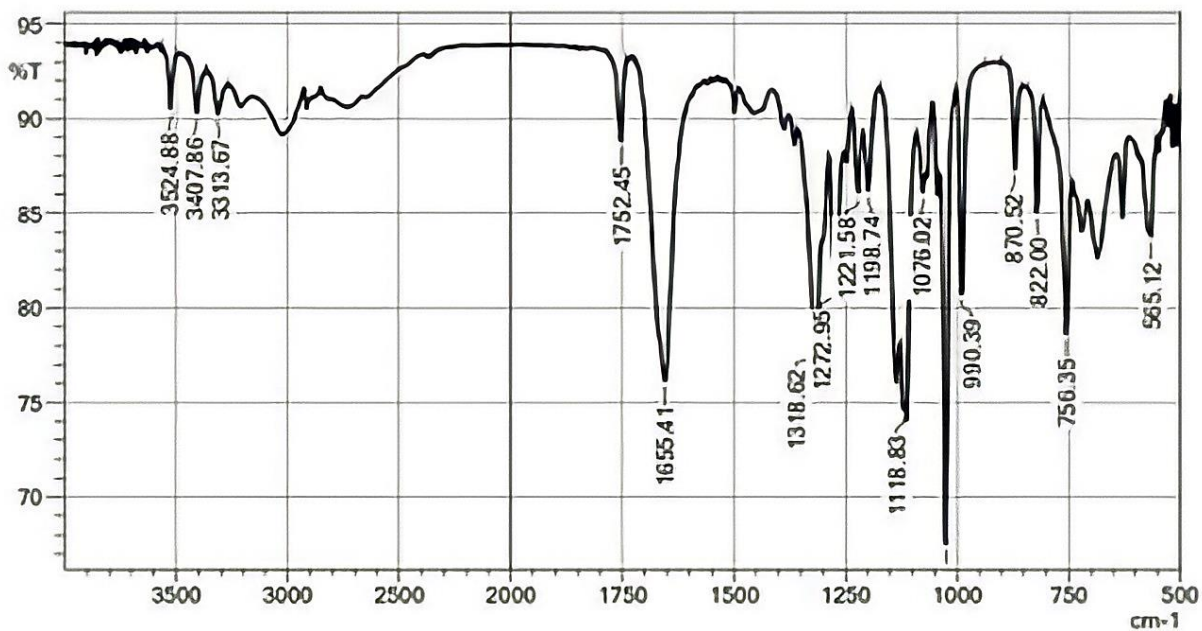
4.5 Identificación de espectros FTIR de ácido ascórbico

Los espectros se encuentran en transmitancia vs longitud de onda (cm^{-1}). Al respecto, Ramírez et al.¹⁴⁶ mencionan que la transmitancia revela la proporción de radiación que logra traspasar una muestra a cierta longitud de onda, la cual es una medida física de la proporción entre la intensidad incidente y la transmitancia por la muestra. La transmitancia asocia la

cantidad de luz que llega al detector, luego de atravesar la muestra, y la cantidad de luz que incidió sobre ella.

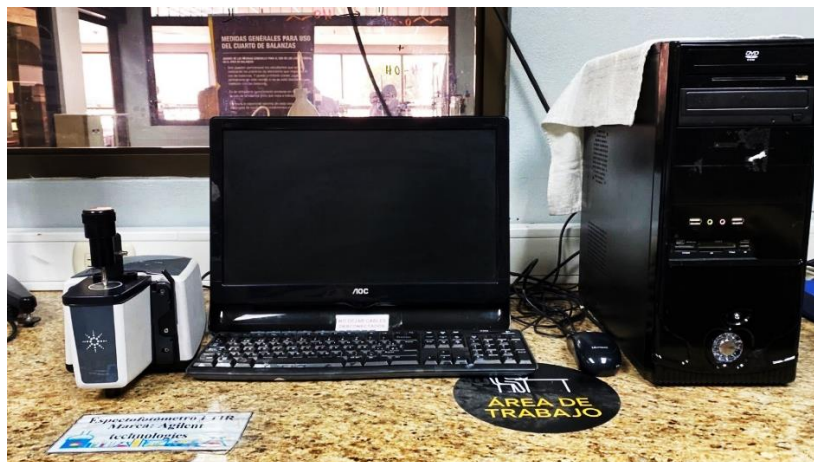
Según Cruz¹⁴⁷, las bandas de absorción intensas que se extienden desde la longitud de onda 3750 cm^{-1} a 2750 cm^{-1} son del grupo OH. También, se observa un pico alrededor de 2950 cm^{-1} relacionado con las vibraciones del estiramiento CH. La banda intensa con un máximo alrededor de 1750 cm^{-1} se asocia con el modo de vibración de estiramiento de C=O en el anillo de lactona, las vibraciones de estiramiento de C=C se encuentran alrededor de 1654 cm^{-1} , y alrededor de 1390 cm^{-1} da por vibraciones de flexión de CH_2 y C-O-H. Además, estos últimos también producen picos poco intensos desde 1110 cm^{-1} a 1050 cm^{-1} .

Figura 48. Espectro de vitamina C



Fuente: Elhabak et al.¹³⁹

Figura 49. Espectrofotómetro Infrarrojo con Transformada de Fourier empleado en la Universidad Internacional de las Américas

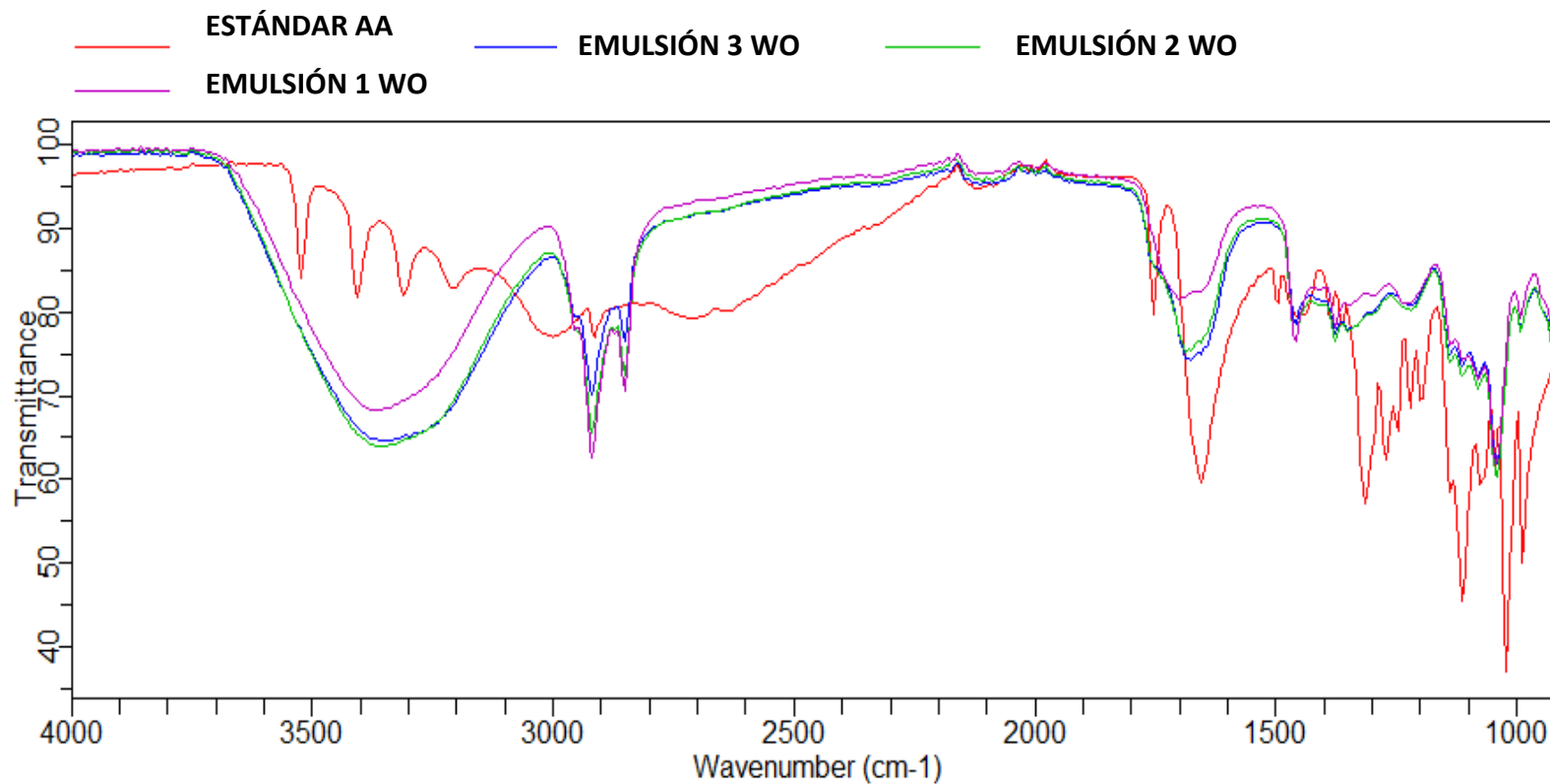


Fuente: elaboración propia.

A continuación, se puede observar el espectro del estándar del ácido ascórbico en comparación con las tres emulsiones producidas de agua en aceite tomadas en el día uno, es decir, el día en el cual se agregó la vitamina C a las emulsiones, con el fin de identificar por medio del FTIR los grupos funcionales encontrados en la estructura química de la molécula del ácido ascórbico.

Se observan semejanzas en los espectros, ya que estos presentan la mayoría de longitudes de onda; no obstante, es importante mencionar que las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el $\text{C}=\text{O}$ del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, este puede ser enmascarado por la señal del $\text{C}=\text{C}$ del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros, así mismo, la intensidad de las bandas es diferente por las concentraciones de esta molécula.

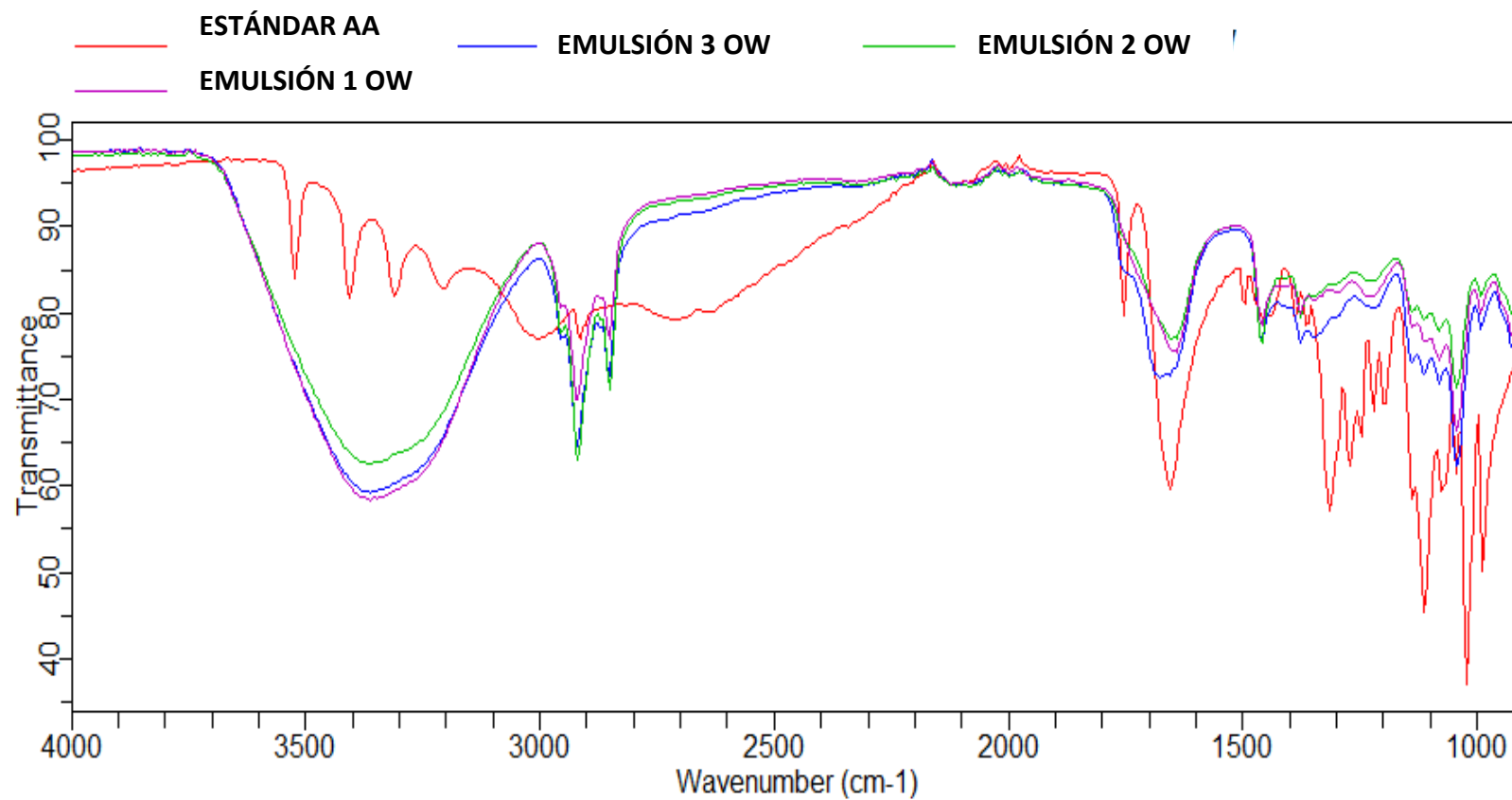
Figura 50. Espectro FTIR del estándar y las tres emulsiones w/o.



Fuente: Elaboración propia.

Seguidamente, se puede observar el espectro del estándar del ácido ascórbico en comparación con las tres emulsiones producidas de aceite en agua. Se observan semejanzas en los espectros, ya que estos presentan la mayoría de longitudes de onda; no obstante, es importante mencionar que las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la emulsión₃, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros.

Figura 51. Espectro FTIR del estándar y las tres emulsiones o/w.



Fuente: elaboración propia

El tercer objetivo consiste en realizar pruebas de estrés térmico, de pH y de radiación ultravioleta a las seis emulsiones para demostrar la estabilidad de la vitamina C en la formulación propuesta. Para llevar a cabo este objetivo, se tomaron cinco muestras de cada emulsión para colocarlas a $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. También, se expusieron a rayos ultravioleta y, por último, se ajustó el pH de unas muestras a 4 y a 6.

4.6 Pruebas de estrés en las muestras

4.6.1 Prueba de estrés térmico a 10°C

Tras determinar los espectros, las emulsiones se mantuvieron en refrigeración a 20°C , aproximadamente 12 horas posteriores a la adición de AA. Antes de tomar las muestras para las pruebas, se pesaron cinco muestras de 40 gramos de cada emulsión y se adicionaron a recipientes envueltos en papel aluminio. En cambio, los recipientes de las muestras expuestas a la radiación ultravioleta no fueron cubiertos. Al tener las muestras, se realizaron las pruebas por siete días.

Se colocaron muestras de cada emulsión para analizar el comportamiento de la vitamina C a esta temperatura por siete días; para ello, se ubicaron en el congelador de la refrigeradora encontrada en la Universidad Internacional de las Américas y se situó un termómetro para comprobar los $10^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y verificar la menor tasa de degradación de la vitamina C a esta temperatura. Goyer et al.¹⁴⁸ han demostrado que las concentraciones de vitamina C no disminuyen significativamente al encontrarse entre 3 y 9°C , es decir, no se degrada la molécula. Posterior a los siete días, se observó el espectro FTIR de la emulsión; además, se observó la apariencia de las seis muestras y, a pesar de la prueba de estrés térmico, estas se encontraban con la misma apariencia mostrada en la Figura 47.

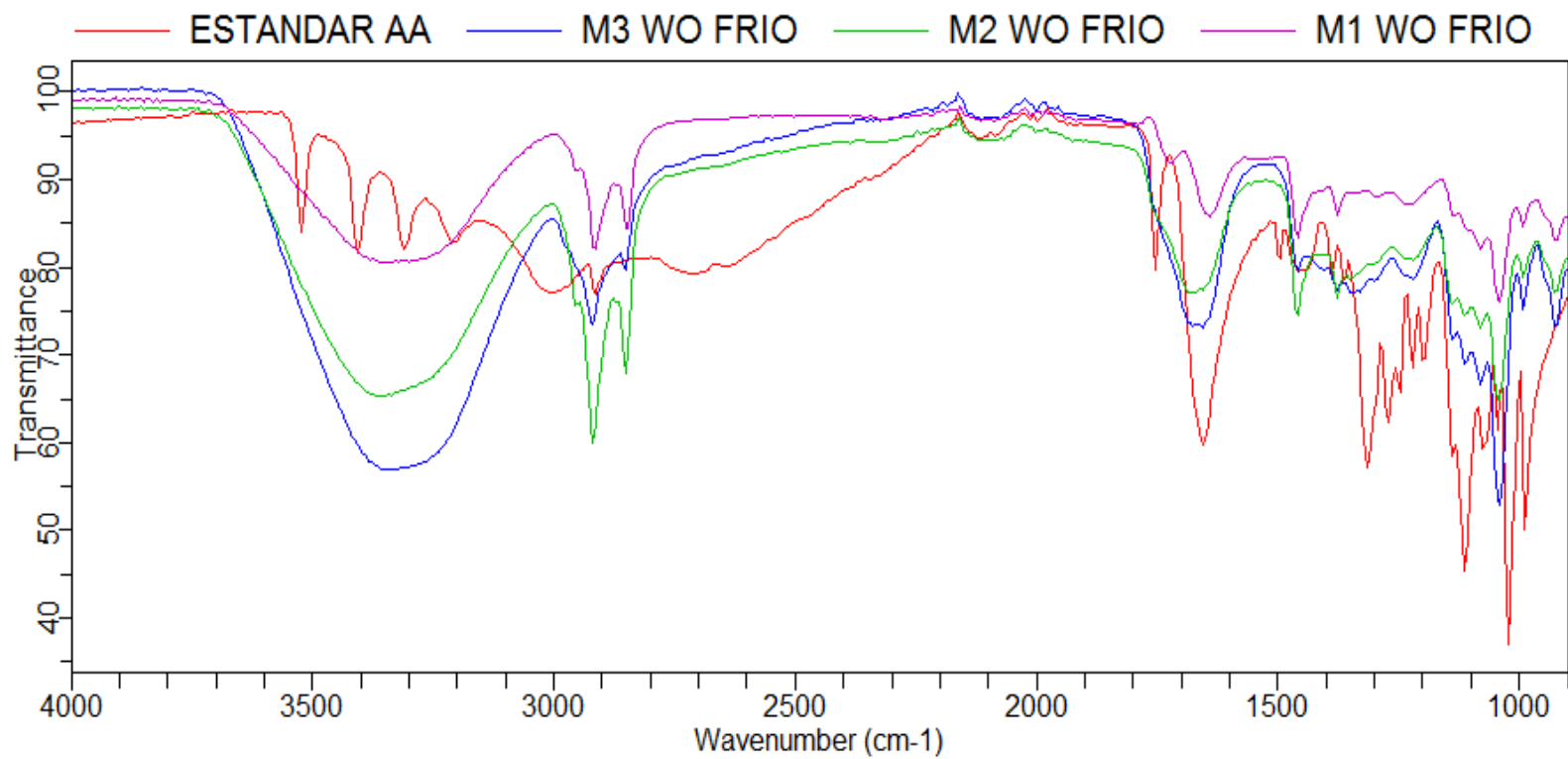
Figura 52. Muestras de las emulsiones w/o correspondientes a la prueba de estrés térmico a 10°C.



Fuente: Elaboración propia.

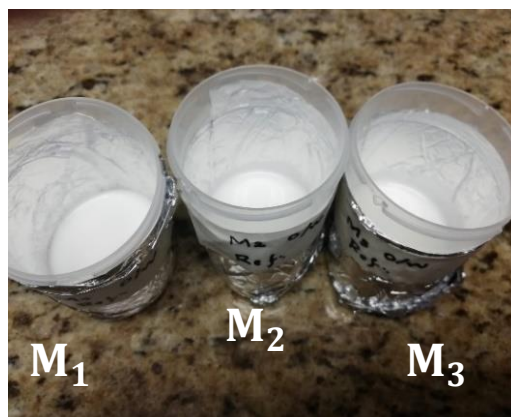
A continuación, se encuentra el espectro de las muestras de las emulsiones w/o en comparación con el estándar tomados en el día siete de la prueba de estrés térmico. Los cuatro espectros son semejantes, no obstante, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la muestra de la emulsión₁ alrededor de 1710 cm^{-1} , este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros.

Figura 53. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o de estrés térmico a 10°C.



Fuente: Elaboración propia.

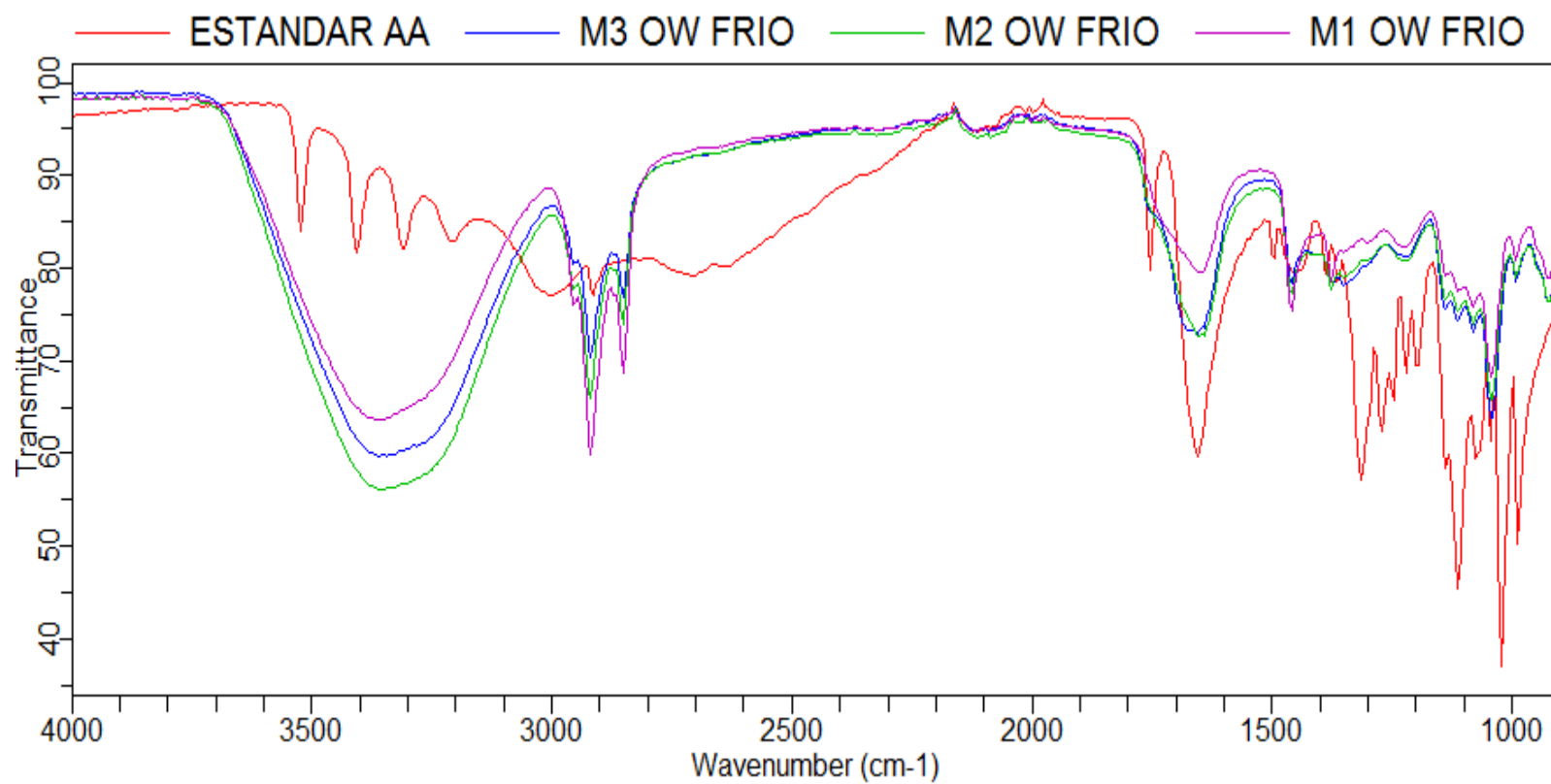
Figura 54. Muestras de las emulsiones o/w correspondientes a la prueba de estrés térmico a 10°C.



Fuente: elaboración propia.

Seguidamente, se observa el espectro de las muestras de las emulsiones o/w, en comparación con el estándar, tomados en el día siete de la prueba. Los cuatro espectros son semejantes, no obstante, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el $\text{C}=\text{O}$ del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente en las muestras de las tres emulsiones, este puede ser enmascarado por la señal del $\text{C}=\text{C}$ del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros.

Figura 55. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w de estrés térmico a 10°C.

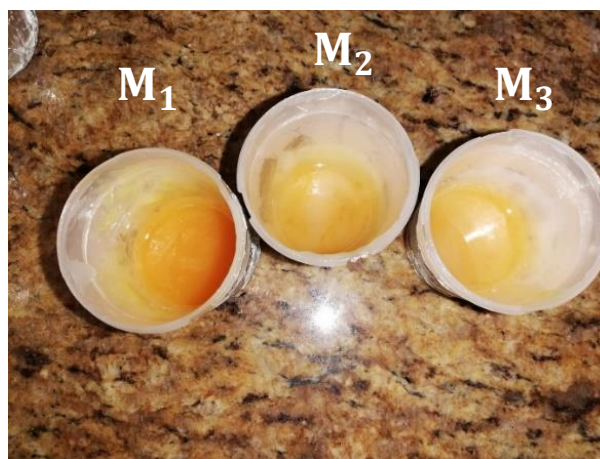


Fuente: Elaboración propia.

4.6.2 Prueba de estrés térmico a 60°C

Se tomaron muestras de cada emulsión de 40 gramos y se mantuvieron a una temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por siete horas cada día, durante siete días. Estas se calentaron por medio de un baño maría y se tomó su temperatura cada 20 minutos durante el proceso, para lograr mantener constante la temperatura. Al segundo día de calentamiento, las muestras comenzaron a tomar un color anaranjado.

Figura 56. Muestras de las emulsiones w/o correspondientes a la prueba de estrés térmico a 60°C.



Fuente: Elaboración propia.

Al transcurrir los siete días, las muestras tomaron un tono rojizo, lo cual se traduce en la degradación de vitamina C, por lo que la estabilización no se logró completamente mediante la formulación y el antioxidante elegidos. Según Zhong et al.¹⁴⁹, la coloración de la oxidación de la molécula varía con respecto a la cantidad de vitamina C encontrada en las formulaciones. Además, es importante recalcar que el ácido ascórbico se degrada fácilmente con la temperatura.

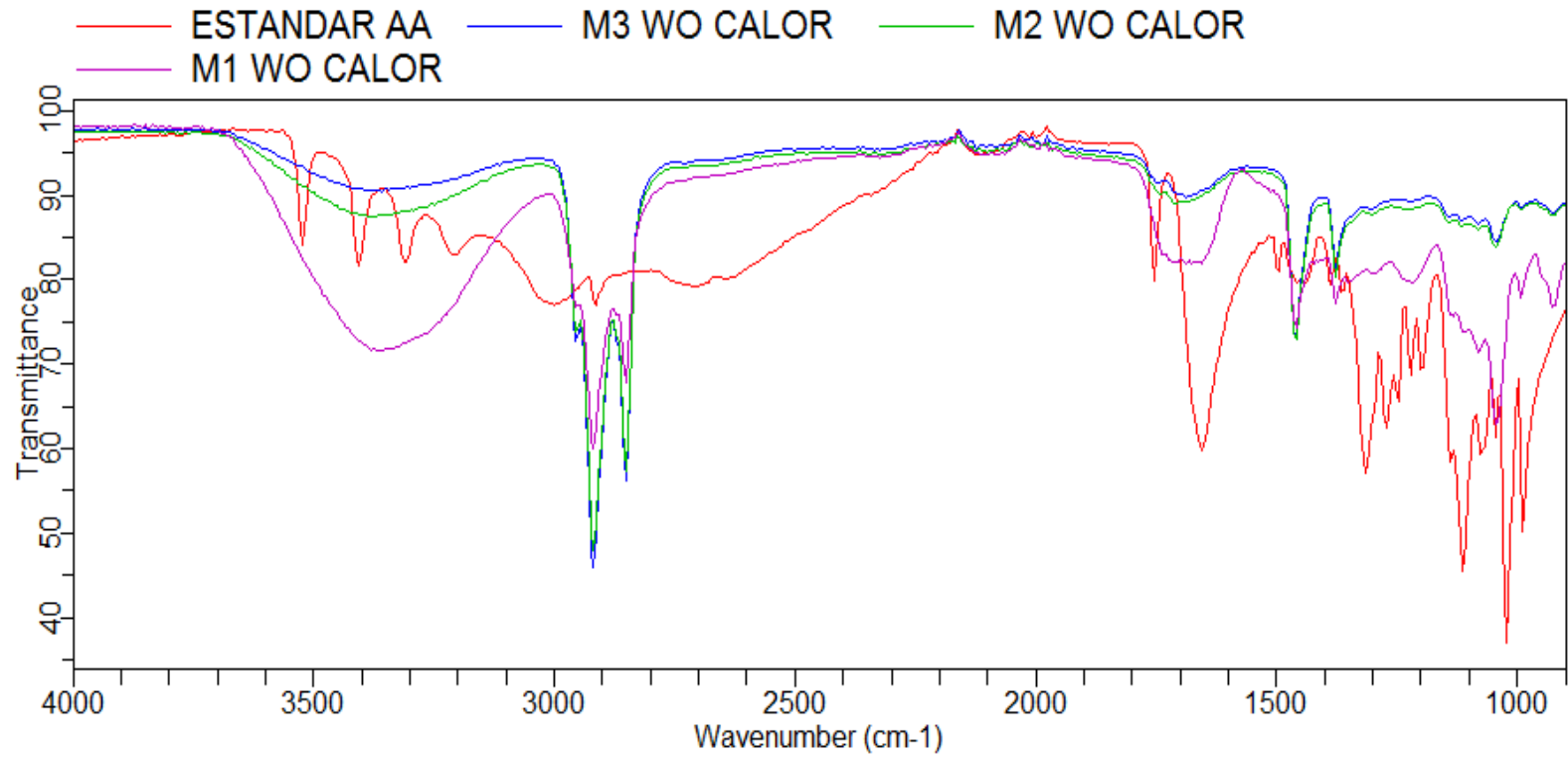
Figura 57. Primera muestra w/o correspondiente a prueba de estrés térmico 60°C.



Fuente: Elaboración propia.

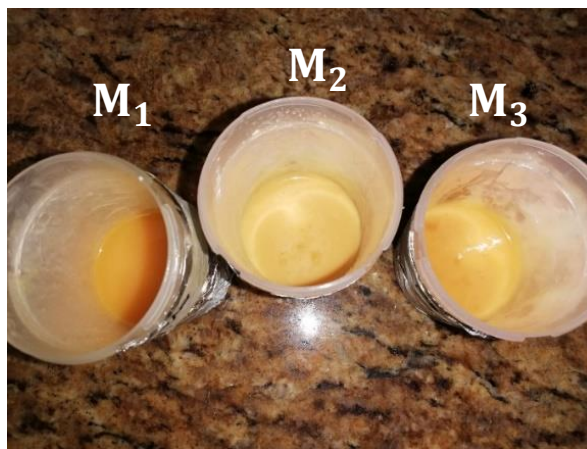
Los espectros mostrados en la Figura 58 de las tres muestras se tomaron en el día siete de calentamiento (siete horas al día) y se compararon con el estándar. En estos, se puede demostrar la semejanza entre las tres muestras y el estándar, no obstante, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el $\text{C}=\text{O}$ del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la emulsión₃, este puede ser enmascarado por la señal del $\text{C}=\text{C}$ del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros. Es importante tomar en cuenta que los productos de degradación de la vitamina C comparten grupos funcionales con esta, como el $\text{C}=\text{C}$.

Figura 58. Espectro FTIR de estándar y de las muestras w/o de estrés térmico a 60°C.



Fuente: elaboración propia.

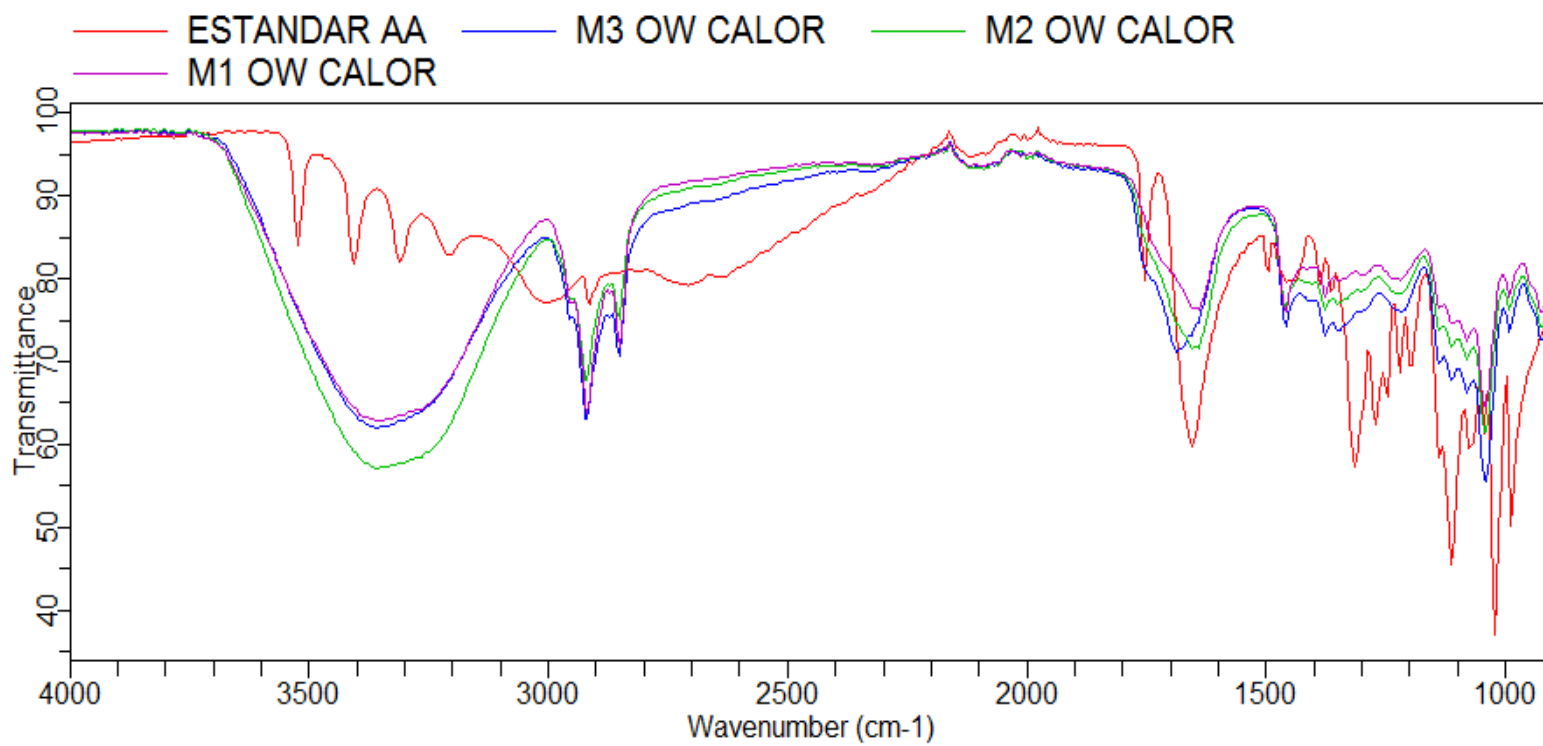
Figura 59. Muestras de las emulsiones o/w correspondientes a la prueba de estrés térmico a 60°C.



Fuente: Elaboración propia.

Los espectros mostrados en la Figura 60 de las tres muestras se tomaron en el día siete de calentamiento (siete horas al día) y se compararon con el estándar. En estos, de igual forma, se puede demostrar la semejanza entre las tres muestras y el estándar; sin embargo, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la muestra de la emulsión₃, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. No obstante, hay vitamina C en estas muestras de las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros. Es importante tomar en cuenta que los productos de degradación de la vitamina C comparten grupos funcionales con esta, como el C=C.

Figura 60. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w de estrés térmico a 60°C.

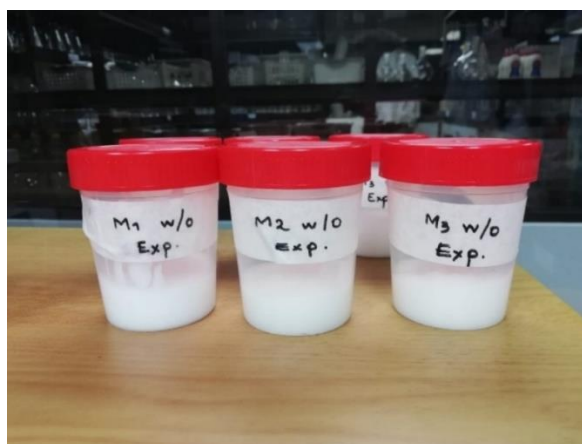


Fuente: Elaboración propia.

4.6.3 Prueba de exposición a radiación ultravioleta

En esta prueba, se exponen a rayos UV seis muestras provenientes de las emulsiones, con el fin de comprobar la estabilización de la vitamina C en la formulación dermocosmética propuesta. Lo anterior debido a que, como se ha mencionado anteriormente, la molécula de ácido ascórbico es propensa a la fotólisis; por ello, no se empleó papel aluminio para que estas se encontraran expuestas a los rayos ultravioleta.

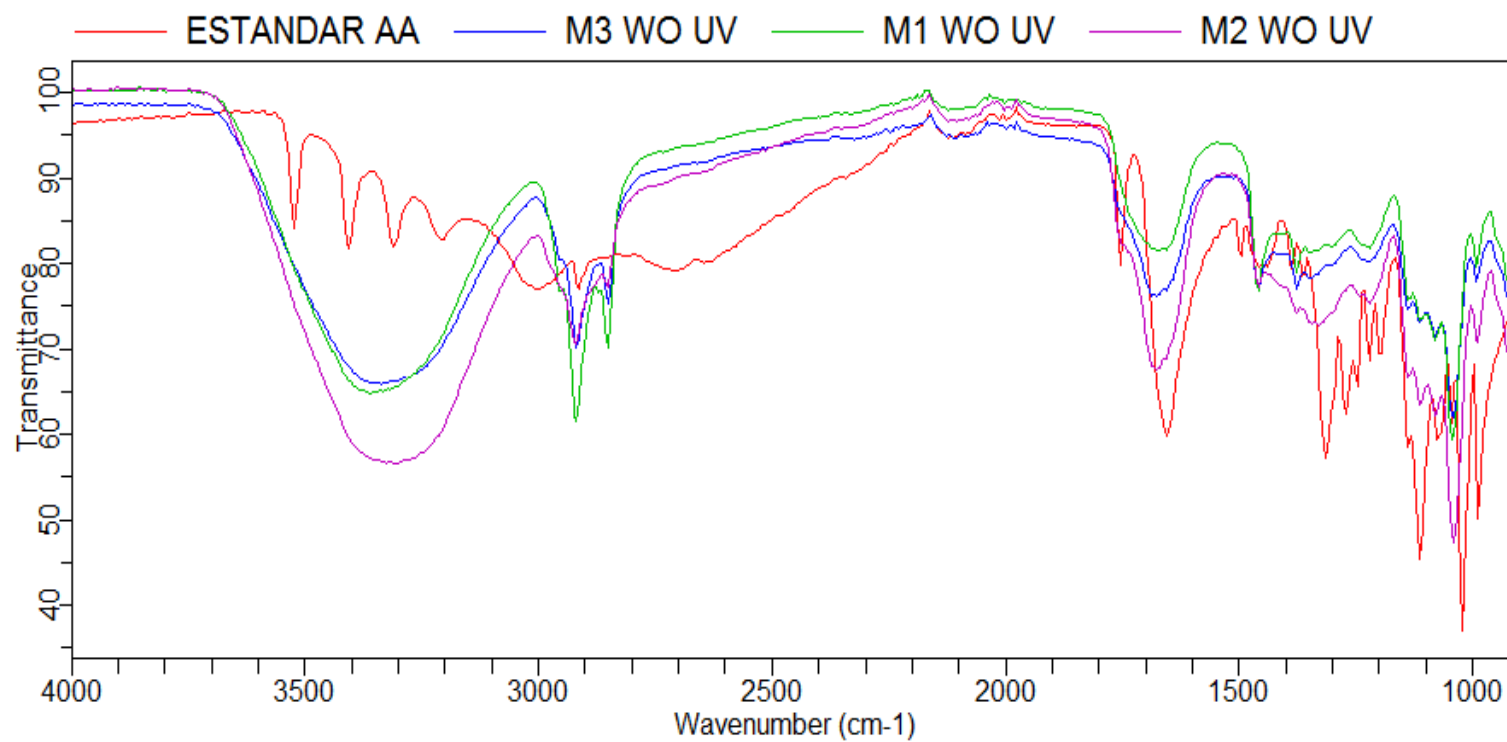
Figura 61. Muestras de las emulsiones de la prueba de exposición a radiación ultravioleta.



Fuente: Elaboración propia.

Es importante observar que las muestras poseen la misma apariencia que las emulsiones iniciales, lo cual indica que la degradación ocurrida por los rayos UV es mínima. Así mismo, los espectros de las tres muestras w/o son similares al estándar con el cual se compararon; sin embargo, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la muestra de la emulsión₂, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros.

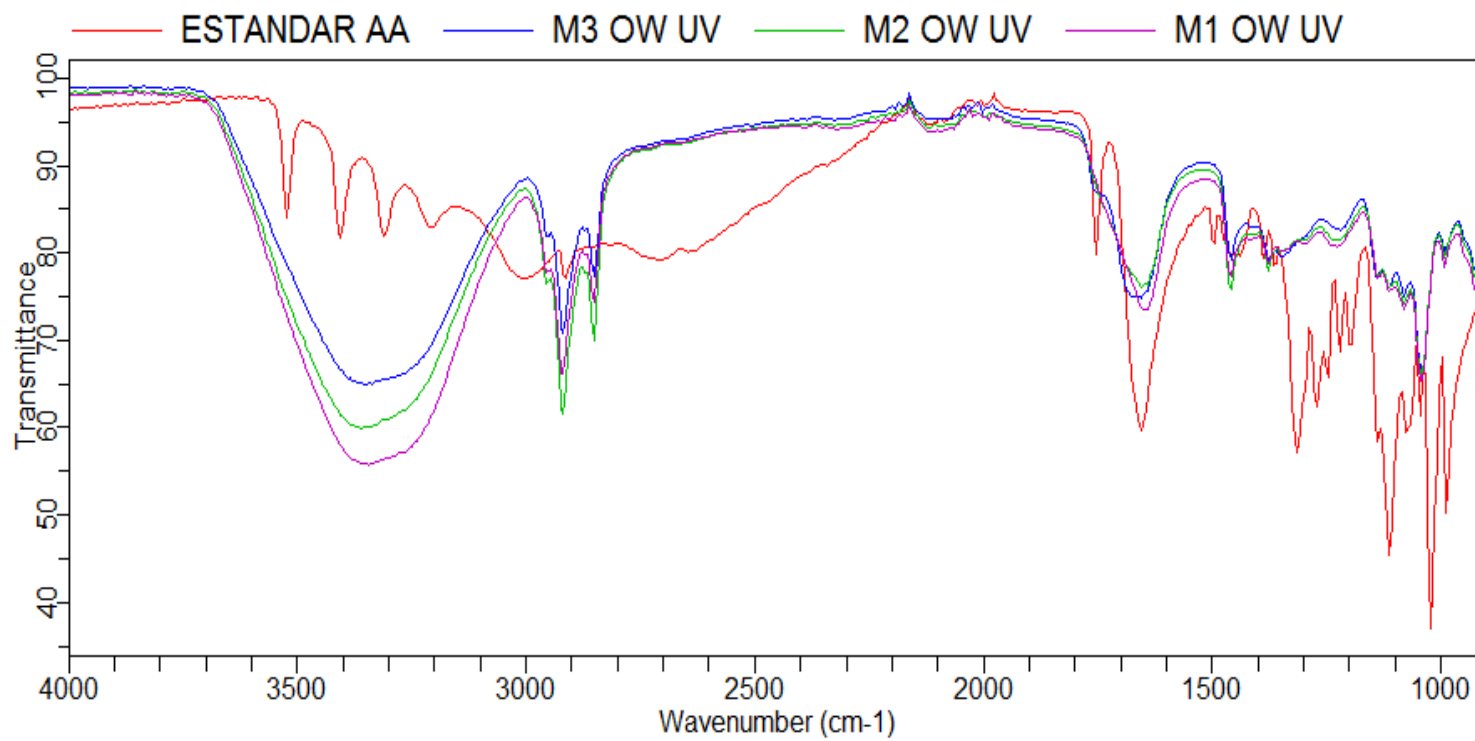
Figura 62. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o expuestas a la radiación ultravioleta.



Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, los espectros de las tres muestras o/w que se muestran a continuación, son similares al estándar que se empleó de referencia; sin embargo, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente en las tres emulsiones, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. No obstante, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros.

Figura 63. Espectro FTIR de estándar y de las muestras o/w expuestas a la radiación ultravioleta



Fuente: Elaboración propia.

4.6.4 Prueba de estrés de pH=4

Las tres muestras de las emulsiones se ajustaron a un pH=4 con hidróxido de sodio 1M, para observar su comportamiento a siete días posteriores de prueba. Estas se mantuvieron a temperatura ambiente y en la oscuridad. En relación con esto, Farah et al.¹⁵⁰ llevaron a cabo una investigación experimental, en la cual comprobaron que pH con valores bajos, entre 3,4 y 4,6, no posee mayor desventaja sobre la estabilización de vitamina C, ya que la tasa de degradación es mínima.

Figura 64. Muestras de las emulsiones w/o con pH=4.



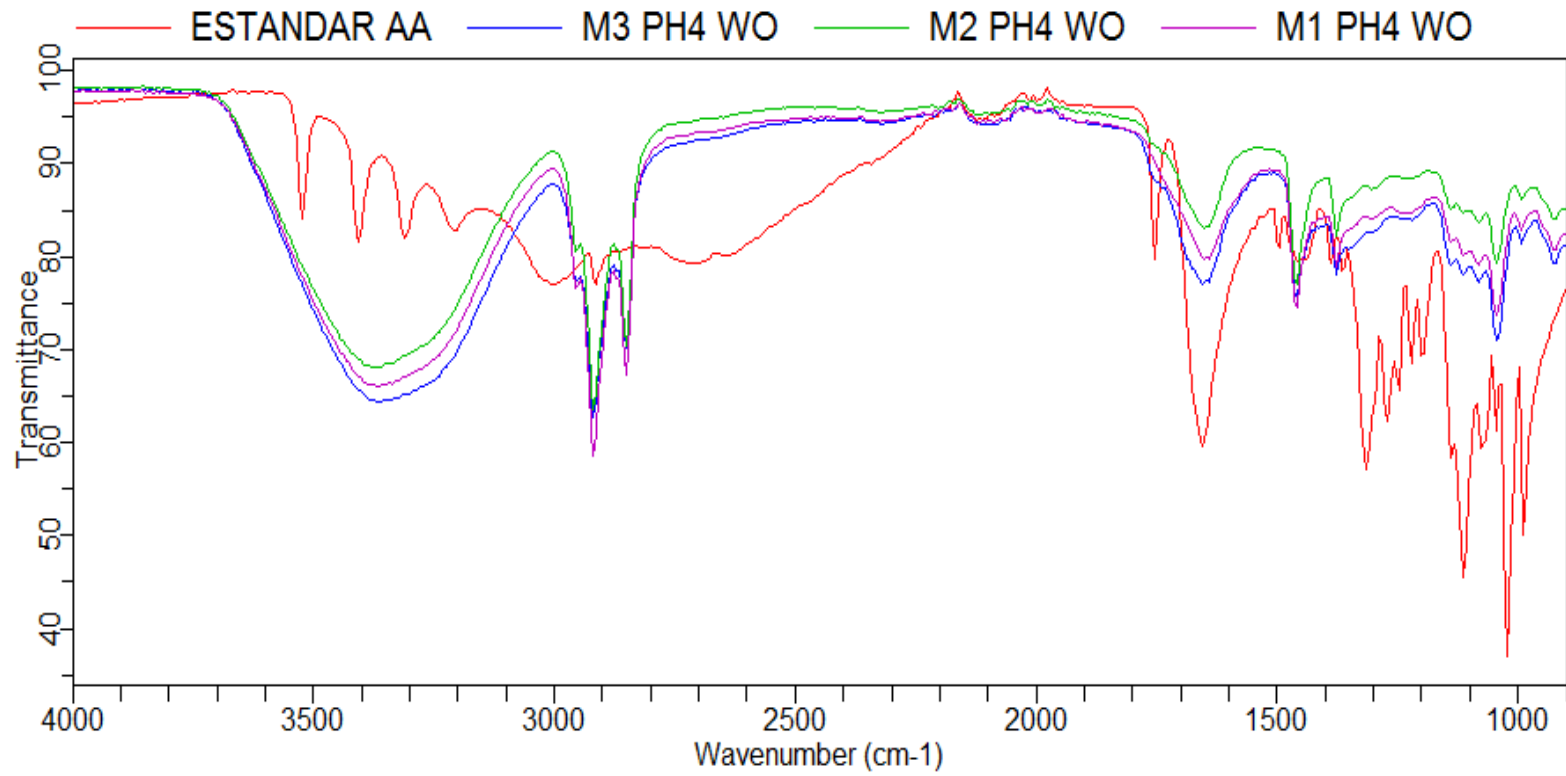
Fuente: Elaboración propia.

La prueba de pH se realiza porque la vitamina C se degrada a pH mayores a 4, según diferentes fuentes ya mencionadas. Es por ello que se valoró la estabilización de la molécula de ácido ascórbico; sin embargo, como se puede observar en la Figura 64 la coloración de las muestras de las emulsiones w/o muestran una suave coloración amarilla, lo cual significa la presencia de los productos de oxidación de la vitamina C.

Además, los espectros mostrados a continuación demuestran la semejanza de las muestras con el estándar. No obstante, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona

alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la muestra de la emulsión₃, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros. Es importante tomar en cuenta que los productos de degradación de la vitamina C comparten grupos funcionales con esta, como el C=C.

Figura 65. Espectro FTIR del estándar y de las muestras w/o con pH=4.



Fuente: elaboración propia.

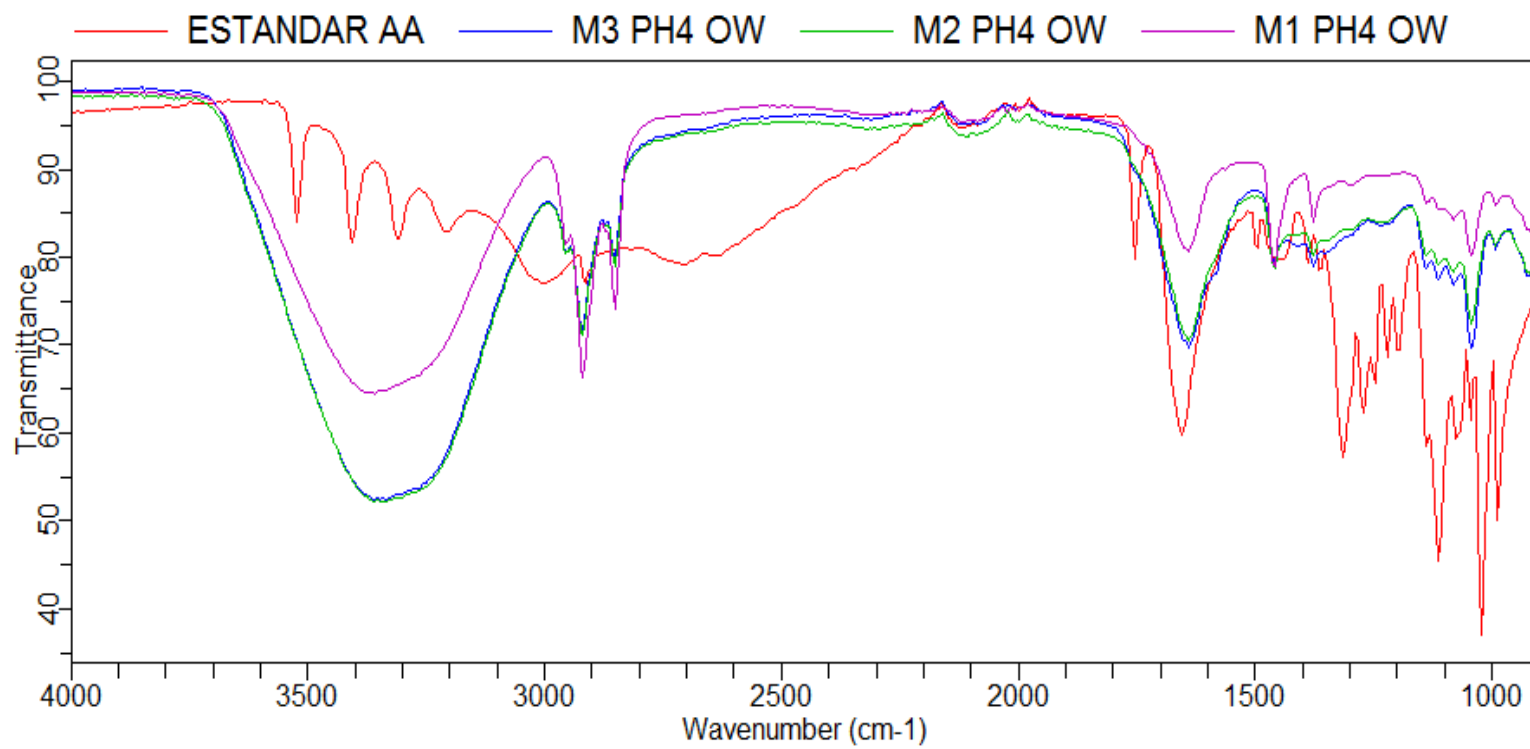
Figura 66. Muestras de las emulsiones o/w con pH=4.



Fuente: Elaboración propia.

Seguidamente, los espectros demuestran que los espectros de las muestras son semejantes al del estándar, no obstante, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente en las tres muestras, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros.

Figura 67. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w con pH=4.



Fuente: Elaboración propia.

4.6.5 Prueba de pH=6

Es común que la molécula de vitamina C presente una coloración amarilla a causa de su degradación, como sucedió en este caso en las muestras de las emulsiones w/o con concentraciones de ácido ascórbico de 5 y 8%, mientras que las emulsiones de tipo o/w permanecieron con la misma apariencia de las formulaciones iniciales. Farah et al.¹⁵⁰ mencionan que se ha demostrado que el pH con valores altos, como 5.6, 7.5 y 8.1, ha disminuido la cantidad de ácido ascórbico significativamente, por lo que la tasa de degradación aumenta de manera exponencial. La coloración amarilla mostrada en la Figura 69 demuestra la degradación de la molécula de vitamina C al estar en pH=6 y en presencia de hidróxido de sodio 1M.

Figura 68. Muestras de las emulsiones w/o con pH=6.



Fuente: Elaboración propia.

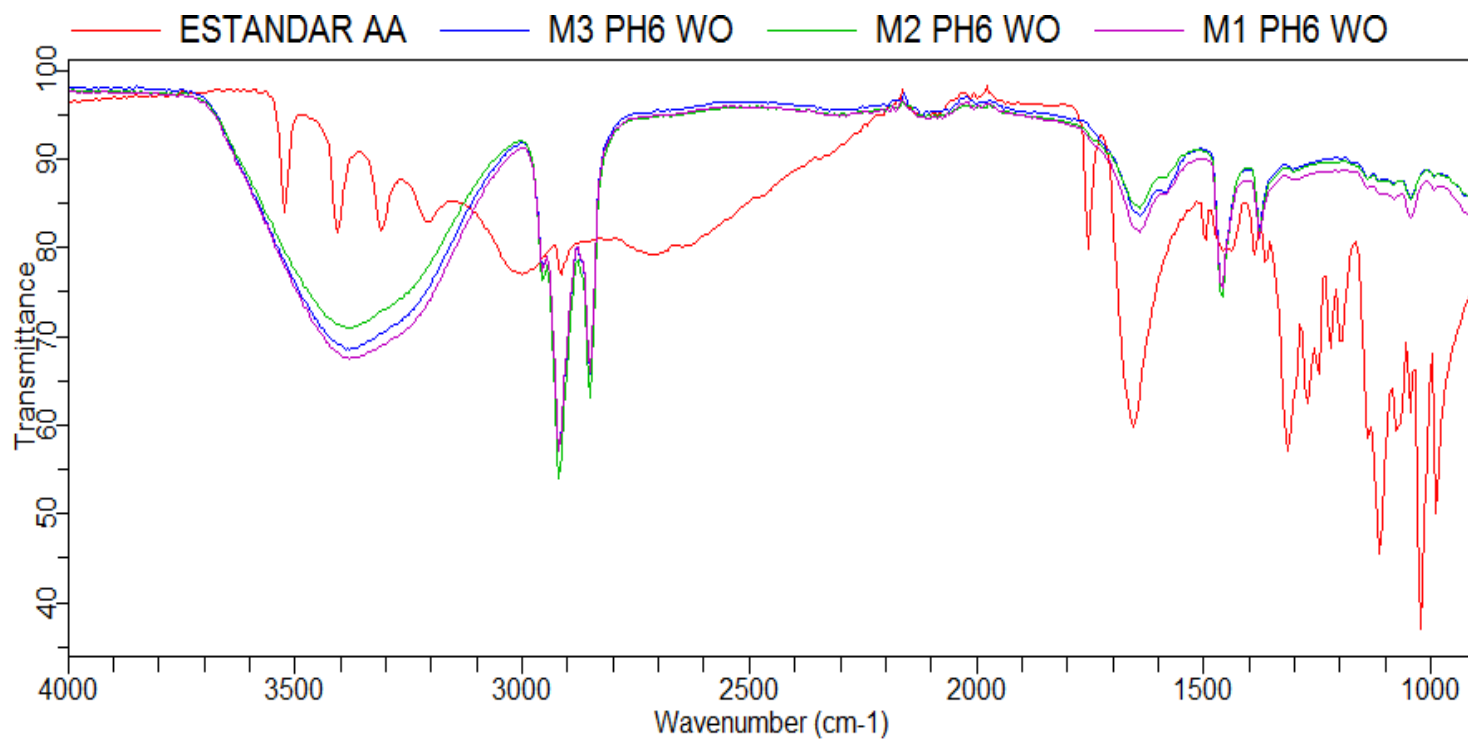
Figura 69. Apariencia de la muestra de la tercer emulsión w/o con pH=6.



Fuente: Elaboración propia.

En los espectros que se presentan a continuación, se aprecia la comparación entre el estándar y las tres muestras correspondientes, las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el C=O del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente en las tres muestras, este puede ser enmascarado por la señal del C=C del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones w/o debido a la similitud en los espectros. Es importante tomar en cuenta que los productos de degradación de la vitamina C comparten grupos funcionales con esta, como el C=C.

Figura 70. Espectros FTIR del estándar y de las muestras w/o con pH=6.



Fuente: Elaboración propia.

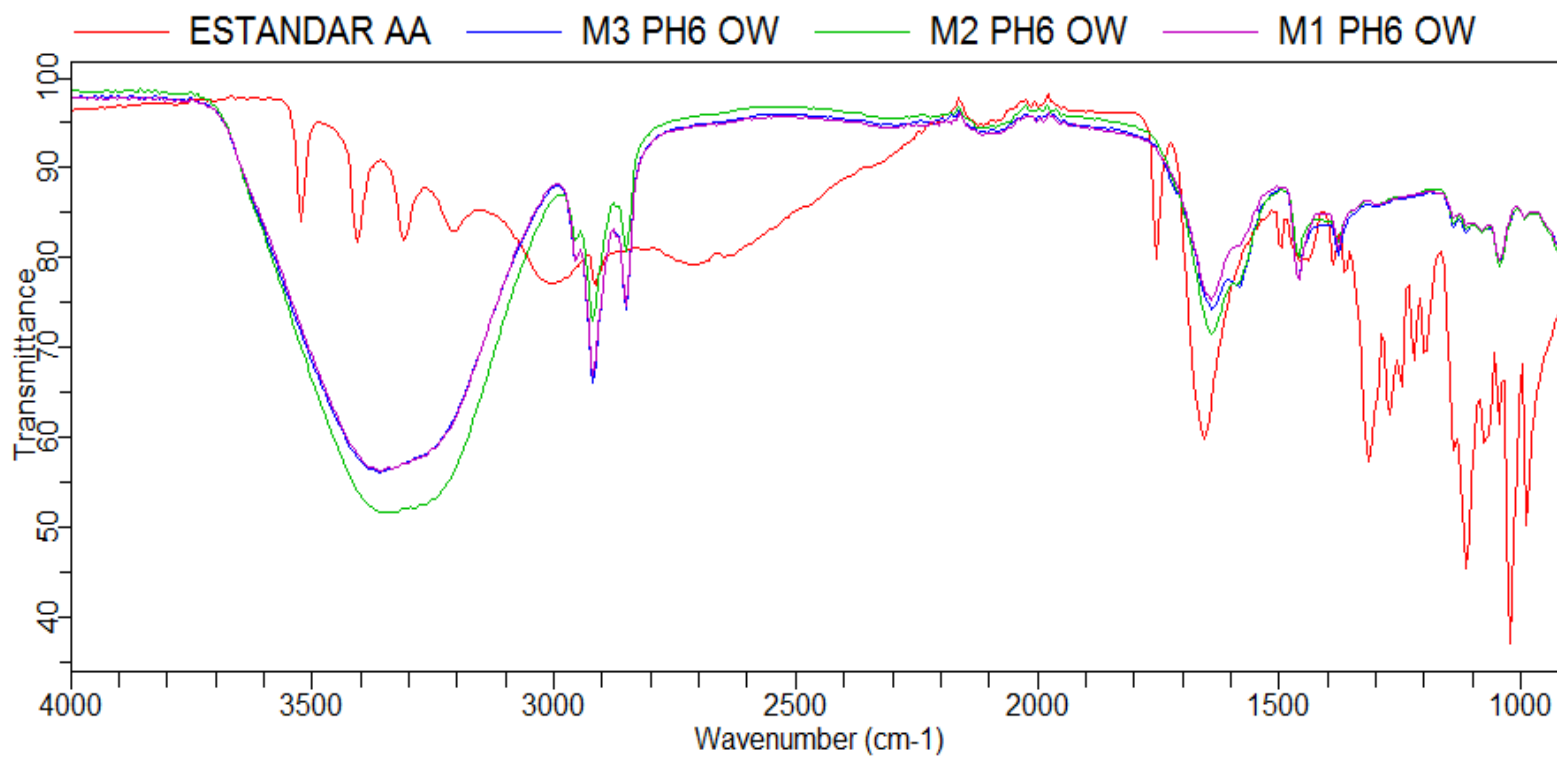
Figura 71. Muestras de las emulsiones o/w con pH=6.



Fuente: Elaboración propia.

En los espectros que aparecen a continuación, se aprecia la comparación entre el estándar y las tres muestras correspondientes a cada emulsión o/w. Las vibraciones relacionadas al grupo OH entre 3500 y 3200 cm^{-1} no se distinguen a causa de grupo OH que pertenece al agua, y varía el tamaño de su señal debido a las diferentes cantidades de agua; y el $\text{C}=\text{O}$ del anillo de lactona alrededor de 1750 cm^{-1} se observa mínimamente, principalmente en la emulsión₃, este puede ser enmascarado por la señal del $\text{C}=\text{C}$ del tween 80 y la vitamina C. Sin embargo, hay vitamina C en las muestras de las emulsiones o/w debido a la similitud en los espectros.

Figura 72. Espectro FTIR del estándar y de las muestras o/w con pH=6.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Resumen de las muestras w/o en las pruebas de estrés térmico.

	Prueba de estrés térmico a 10°C ± 2°C	Prueba de estrés térmico a 60°C ± 2°C	Prueba de pH=4	Prueba de pH=6	Prueba de exposición a radiación ultravioleta
Muestras por analizar	3	3	3	3	3
Duración de días	7	7	7	7	7
Muestras con alteración de apariencia	0	3	2	3	0

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 10. Resumen de las muestras o/w en las pruebas de estrés térmico.

	Prueba de estrés térmico a 10°C ± 2°C	Prueba de estrés térmico a 60°C ± 2°C	Prueba de pH=4	Prueba de pH=6	Prueba de exposición a radiación ultravioleta
Muestras por analizar	3	3	3	3	3
Duración de días	7	7	7	7	7
Muestras con alteración de apariencia	0	3	0	0	0

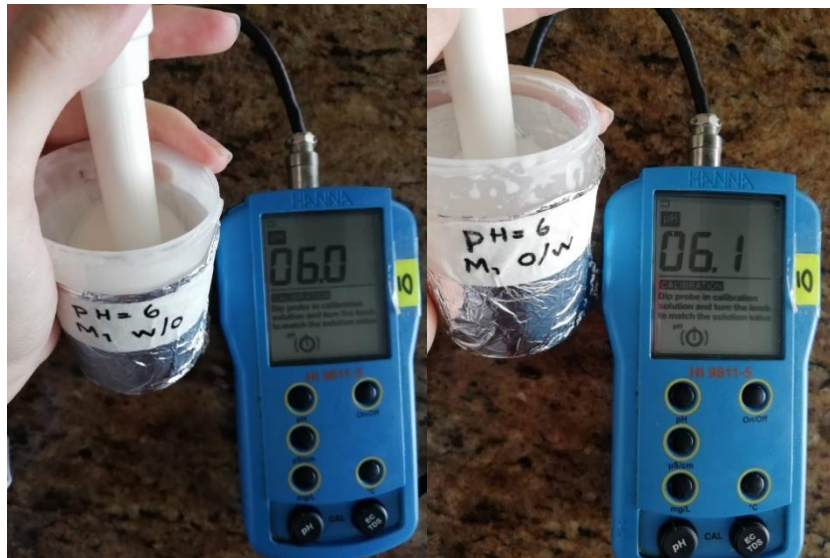
Fuente: Elaboración propia

4.7 Evaluación de características físico-químicas de las emulsiones

4.7.1 Medición de pH

Se realizó la medición de pH a una muestra de cada tipo asignada en cada prueba, es decir, la primera muestra de agua en aceite y la primera muestra de aceite en agua expuestas a cada prueba, para verificar si se producía un cambio de pH. No obstante, los cambios presentes en las muestras, luego de realizar las pruebas, son mínimos e insignificantes; son parte de alguna variación causada por el pHmetro, ya que la máxima diferencia encontrada es de 0.3. Se pueden observar los valores dados en las Tablas 11 y 12, a continuación.

Figura 73. Medición de pH de las muestras w/o y o/w respectivamente.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 11. Valores de pH de las muestras w/o antes y después de las pruebas.

	Muestra a 10°C	Muestra a 60°C	Muestra con pH=4	Muestra con pH=6	Muestra expuesta a radiación ultravioleta
pH inicial	2.5	2.5	4.0	6.0	2.5
pH posterior a las pruebas	2.3	2.7	4.0	6.0	2.3

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 12. Valores de pH de las muestras o/w antes y después de las pruebas.

	Muestra a 10°C	Muestra a 60°C	Muestra con pH=4	Muestra con pH=6	Muestra expuesta a radiación ultravioleta
pH inicial	2.5	2.5	4.0	6.0	2.5
pH posterior a las pruebas	2.3	2.6	4.0	6.1	2.2

Fuente: Elaboración propia.

4.7.2 Medición de densidad

Para determinar la densidad, se empleó el método del picnómetro. El picnómetro es un mediador compuesto por vidrio o metal que poseen un volumen fijo; este se cierra mediante una tapa que presenta un agujero pequeño, el cual existe para eliminar el aire y el excedente del producto, lo cual provoca que el contenido en el picnómetro sea constante¹⁵¹. Además, permite determinar la densidad de un compuesto empleando agua o mercurio de referencia, ya que estos presentan una densidad conocida. Para aplicar este método, se llevó a cabo el siguiente cálculo:

Densidad de la primera emulsión w/o:

Peso del picnómetro vacío: 25.3693 g

Peso del picnómetro + agua: 50.5239 g

$$\left(\frac{\text{g picnómetro + muestra} - \text{g picnómetro vacío}}{\text{g picnómetro + agua} - \text{g picnómetro vacío}} \right) \times \text{densidad de agua (kg/m}^3)$$

$$\left(\frac{48.1564 \text{ g} - 23.3693 \text{ g}}{50.5239 - 23.3693} \right) \times 1 \text{ (kg/m}^3) = 905.9 \text{ kg/m}^3 = 0.9059 \text{ g/mL.}$$

A continuación, en las Tablas 13 y 14, se pueden observar las diferencias de densidades. Estas pueden cambiar, debido a la temperatura a la que se encuentren las muestras y a la cantidad de agua que poseen. Por lo tanto, las densidades de las muestras encontradas a pH=4 y a pH=6 varían a causa de la cantidad de NaOH agregada.

Figura 74.. Medición de densidad de las muestras w/o y o/w a pH=6.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Valores de densidad de las muestras w/o antes y después de las pruebas.

	Muestra a 10°C	Muestra a 60°C	Muestra con pH=4	Muestra con pH=6	Muestra expuesta a radiación ultravioleta
Densidad inicial (g/mL)	0.9059	0.9059	0.9059	0.9059	0.9059
Densidad posterior a las pruebas (g/mL)	0.8926	0.9594	0.9124	0.9455	0.9078

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 14. Valores de densidad de las muestras o/w antes y después de las pruebas.

	Muestra a 10°C	Muestra a 60°C	Muestra con pH=4	Muestra con pH=6	Muestra expuesta a radiación ultravioleta
Densidad inicial (g/mL)	0.9617	0.9617	0.9617	0.9617	0.9617
Densidad posterior a las pruebas (g/mL)	0.9603	0.9592	0.9805	0.9934	0.9673

Fuente: Elaboración propia.

Luego de las pruebas de estrés, por medio de la apariencia y los diversos espectros tomados antes y posterior a los siete días, se demuestra que las emulsiones con menor tasa de degradación son las de aceite en agua, ya que en estas solo cambiaron de color las expuestas a 60°C. Por su parte, las emulsiones de agua en aceite poseen 8 muestras con

vitamina C oxidada: 2 de pH=6, las 3 expuestas a 60°C y las 3 con pH=6. Con base en lo observado, no se logró estabilizar la vitamina C a temperaturas altas, aunque, por lo mostrado en los espectros, está aún se encuentra en las emulsiones.

Para lograr la estabilización de ácido ascórbico, es importante que se indague acerca del uso de otros antioxidantes o la utilización de dos; también, se debe considerar el empleo de cristalería ámbar, la cual fue una limitante en esta investigación, dado que el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas no poseía este material, por lo que cubrir las emulsiones y muestras con aluminio reemplazó su uso, pero no con la misma eficiencia. Por último, es importante verificar la calidad de las emulsiones, en relación con la ausencia de coalescencia, separación de fases, inversión de fases, oxidación del principio activo, sedimentación, floculación, aglomeración, gelificación y pérdida de viscosidad.

**CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

5.1 Conclusiones

- El antioxidante elegido como estabilizador es el ácido cítrico, ya que ha demostrado ser un antioxidante fuerte y reduce la tasa de degradación de vitamina C.
- Los emulsificantes designados son el span 60 y el tween 80, pues estos le brindan estabilidad física a la emulsión al evitar la separación de fases y, además, ofrecen estabilidad química a la molécula de ácido ascórbico y contribuyen a su penetración en la piel.
- El humectante y los emolientes elegidos, glicerina, aceite mineral y vaselina respectivamente, proporcionan estabilidad a la vitamina C, debido a la viscosidad que presentan. Además, la vaselina no proporciona interacciones ya que es inerte.
- El propilenglicol es el conservante electo, debido a la viscosidad que este presenta, beneficiando a la estabilidad química de la vitamina C.
- Las emulsiones presentaron estabilidad física, dado que no mostraron separación de fases, por lo que la concentración adicionada de los emulsificantes es la adecuada.
- Adicionar el ácido ascórbico a temperatura ambiente en las emulsiones benefició su estabilidad química, debido a que no sufrió de altas temperaturas durante la producción de las formulaciones.
- La temperatura a la cual se mezclaron los componentes de cada fase fue la ideal, ya que se logró la fusión de estos y no se produjo separación de fases en la emulsión.
- La formulación dermocosmética elegida para realizar las seis emulsiones logró estabilizar 22 muestras de 30 según la apariencia, sin embargo, los espectros de las 30 muestras indican la presencia del ácido ascórbico.
- Las muestras de la segunda y tercera emulsión de agua en aceite demostraron, en la prueba de pH=4, la alteración de color blanco a un amarillo, lo cual indica degradación de la vitamina C.

- Las tres muestras de las tres emulsiones de agua en aceite indicaron, en la prueba de pH=6, la oxidación de vitamina C, ya que su coloración cambió a un tono amarillo.
- Las tres muestras de las tres emulsiones de agua en aceite demostraron, en la prueba de estrés térmico a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, la degradación de la molécula de ácido ascórbico identificada por el color naranja fuerte.
- Las tres muestras de las tres emulsiones de aceite en agua demostraron, en la prueba de estrés térmico a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, la degradación de la molécula de ácido ascórbico indicada por el color naranja fuerte.
- Las bandas de los espectro FTIR presentan diferentes intensidades por las concentraciones de vitamina C y, además, por la afectación en la uniformidad de contenido en las emulsiones y, por ende, en las muestras.
- Las muestras más estables posterior a las pruebas de estrés pertenecen a las emulsiones de aceite en agua, implicando una mayor estabilidad de ácido ascórbico por la apariencia de estas.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas la compra de cristalería ámbar para facilitar el manejo de vitamina C y otros compuestos fotosensibles para evitar la degradación de estos.
- Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas invertir o renovar los equipos encontrados en el Laboratorio de Química.
- Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas la compra de un horno.
- Se recomienda la utilización de dos antioxidantes para potenciar aún más la estabilización de la vitamina C y obtener menos muestras degradadas según el cambio de color.
- Se recomienda emplear un proceso de manufactura en ausencia de UV para evitar la fotólisis del ácido ascórbico empleando luz visible.
- Se recomienda el uso de gases inertes para el almacenamiento de las emulsiones, ya que sin la presencia de oxígeno disminuye el riesgo de oxidación.

- Se recomienda producir un placebo bajo las mismas condiciones de estrés para verificar sus estabilidades químicas.
- Se recomienda a los profesores inculcar a los estudiantes la obtención de conocimiento sobre los diversos principios activos que son fotosensibles y su manejo industrial, y sobre el uso de los equipos encontrados en la Universidad Internacional de las Américas.
- Se recomienda a los estudiantes en etapas cercanas a graduación el seguimiento de este trabajo de investigación, aplicando un método cuantitativo para la verificación de la estabilidad de vitamina C.
- Se recomienda a la Universidad Internacional de las Américas implementar horarios adecuados para los individuos que realizan tesis industriales.
- Se recomienda a los farmacéuticos inculcar el uso dermocosmético del ácido ascórbico, debido a la gran cantidad de beneficios que presenta.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS

1. Sheraz M, Khan M, Ahmed A, Kazi S, Rehman S, Ahmad I. Factors affecting formulation characteristics and stability of ascorbic acid in water-in-oil creams. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 2014 [consultado el 22 de mayo del 2021]; 34(5): 494-504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066010/>
2. Costa A, Fonseca B, Shultz J, Michniak B, Chorili M, Ricci G. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine* [Internet]. 2020 [consultado el 20 de mayo del 2021]; 24(1): 1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
3. Stamford N. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2012 [consultado el 20 de mayo del 2021]; 11(1): 310-317. DOI: [10.1111/jocd.12006](https://doi.org/10.1111/jocd.12006)
4. Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of Vitamin C in Skin Diseases. *Front Psychol* [Internet]. 2018 [consultado el 20 de mayo del 2021]; 9(1): 1-9. DOI: [10.3389/fphys.2018.00819](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00819)
5. Sheraz M, Khan M, Ahmed S, Kazi S, Ahmad I. Stability and Stabilization of Ascorbic Acid A Review. *H&PC Today* [Internet]. 2015 [consultado el 18 de mayo del 2021]; 10(3): 22-25. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321148774_Stability_and_Stabilization_of_Ascorbic_Acid
6. Jaros A, Zasada M, Budzisz E, Bebowska R, Gebczynska M, Rotsztejn H. Evaluation of selected skin parameters following the application of 5% vitamin C concentrate. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2018 [consultado el 21 de mayo del 2021]; 18(1): 1-6. DOI: [10.1111/jocd.12562](https://doi.org/10.1111/jocd.12562)
7. Segall A, Moyano M. Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 2008 [consultado el 22 de mayo del 2021]; 30(6): 453-458. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19099546/>
8. Caritá A, Resende J, Vinícius M, Bolzinger M, Chevalier Y, Riske K et al. Stabilization of vitamin C in emulsions of liquid crystalline structures. *Int J Pharm*

- [Internet]. 2020 [consultado el 22 de mayo del 2021]; 592(1): 1-7. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.120092](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120092)
9. Gianeti M, Gaspar L, Camargo F, Berardo P. Benefits of Combinations of Vitamin A, C and E Derivatives in the Stability of Cosmetic Formulations. *Molecules* [Internet]. 2012 [consultado el 20 de mayo del 2021]; 17(2): 2219-2230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6268122/#:~:text=The%20greater%20stability%20of%20ester,of%20abnormal%20keratinization%20%5B3%5D.>
 10. Staiger C. Skorbut, Rachitis und Co. Zur Geschichte der Vitamin-Mangelkrankungen. *Pharm Unserer Zeit* [Internet]. 2009 [consultado el 24 de mayo del 2021]; 38(2): 112-116. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248016/>
 11. Zetterström R. Nobel Prize 1937 to Albert von Szent-Gyorgyi: identification of vitamin C as the anti-scorbutic factor. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 [consultado el 27 de mayo del 2021]; 98(5): 915-919. DOI: [10.1111/j.1651-2227.2009.01239.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01239.x)
 12. Ahmad I, Sheraz M, Ahmed S, Shad Z, Vaid F. Photostabilization of ascorbic acid with citric acid, tartaric acid and boric acid in cream formulations. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 2012 [consultado el 22 de mayo del 2021]; 34(3): 1-6. Disponible en: [10.1111/j.1468-2494.2012.00708.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00708.x)
 13. Dormael R, Bastien P, Sextius P, Gueniche A, Ye D, Tran C et al. Vitamin C Prevents Ultraviolet-induced Pigmentation in Healthy Volunteers: Bayesian Metaanalysis Results from 31 Randomized Controlled versus Vehicle Clinical Studies. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2019 [consultado el 24 de mayo del 2021]; 12(2): 53-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415704/>
 14. Duarah S, Durai R, Narayanan V. Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. *Drug Deliv Transl Res* [Internet]. 2017 [consultado el 24 de mayo del 2021]; 7(5): 750-760. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597122/>
 15. Serrano G, Almudéver P, Serrano J, Milara J, Torrens A, Expósito I et al. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment

- of skin disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2015 [consultado el 24 de mayo del 2021]; 8(1): 591-599. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719718/>
16. Aguilera J, Gálvez M, Sánchez C, Herrera E. Changes in photoinduced cutaneous erythema with topical application of a combination of vitamins C and E before and after UV exposure. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2012 [consultado el 24 de mayo del 2021]; 66(3): 216-220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537614/>
 17. Naveed S, Sajid S. Degradation in Pharmaceutical Creams: Ascorbic Acid Demonstrating Phenomenon: A Review. *J Bioequivalence Bioavailab* [Internet]. 2016 [consultado el 23 de mayo del 2021]; 8(2): 80-83. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315560544_Degradation_in_Pharmaceutical_Creams_Ascorbic_Acid_Demonstrating_Phenomenon_A_Review
 18. Barrantes Salas D. Evaluación de la necesidad de capacitación en dermocosmética en regentes farmacéuticos de farmacias de comunidad independientes de cantones de Atenas, recia, Naranjo, Palmares, Poás, San Ramón, Sarchí y Zarcero de la provincia de Alajuela en el periodo de enero a abril del 2021. [Tesis de licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2021.
 19. González F, Bravo L. Historia y actualidad de productos para la piel, cosméticos y fragancias. Especialmente los derivados de las plantas. *Asr Pharm* [Internet] 2017 [Consultado el 10 de octubre del 2021]; 58(1): 5-12. DOI: 10.4321/S2340-98942017000100001
 20. Vizmanos Soláns C. Nuevas tendencias en dermocosmética. *El Farmacéutico* [Internet] 2020 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 568(1): 1-5. Disponible en: <https://www.elfarmacéutico.es/uploads/s1/22/74/ef586-profesion-nuevas-tendencias-en-dermocosmetica.pdf>
 21. Mosquera Tayupanta T. La investigación en la cosmética natural. [Internet]. 1ª ed. Ecuador: Editorial Universitaria Abya-Yala; 2015 [Consultado el 20 de octubre del 2022]. Disponible en:

<https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/19015/1/La%20investigacion%20de%20la%20cosmetica%20natural.pdf>

22. Arco J, Ibáñez D. Cosmética natural, una apuesta de futuro. El Farmacéutico [Internet] 2020 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 568(1): 26-29. Disponible en: <https://www.elfarmaceutico.es/uploads/s1/23/94/ef593-profesion-cosmetica-natural.pdf>
23. Álvarez P, Peña J. Evaluación de la eficacia cosmética in vivo de fórmulas cosméticas elaboradas con aceites esenciales de Aristeguietia glutinosa (matico) y Ocotea quixos (ishpingo). [Tesis de maestría en Ciencias y Tecnologías Cosméticas]. Cuenca, Ecuador: Universidad Politécnica Salesiana, 2018.
24. Castaño C, Hernández P. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. Ars Pharm [Internet] 2018 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 59(2): 77-84. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/55670/Ars%20Pharm%2059%282%29%2077-84.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Wargala E, Slawska M, Zalewska A, Toporowska M. Health Effects of Dyes, Minerals, and Vitamins Used in Cosmetics. Women [Internet] 2021 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 1(1): 225-237. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-4184/1/4/20>
26. Ramasubramania R, Sreenivasulu M, Ravali S, Kavitha C, Supriya K, Tejaswini P, Varshitha P. Synthetic Cosmetics-An Overview. J Appl Res [Internet] 2016 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 2(9): 579-584. Disponible en: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/135981.pdf>
27. Ayan H. Identify synthetic polymers used in cosmetics and further test their biodegradation in aqueous setup in order to assess their impact on the environment. [Tesis de maestría en Biotecnología]. Estocolmo: Institute of Technology School of Biotechnology, 2017.

28. Pottié L. Future of Synthetic Polymers in Cosmetics. SOFW Journal [Internet] 2019 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 145(1): 8-11. Disponible en: <https://www.sofw.com/de/hikashop-menu-for-categories-listing/product/1023-future-of-synthetic-polymers-in-cosmetics>
29. Abels C, Angelova I. Skin Care Products: Age-Appropriate Cosmetics. Curr Probl Dermatol [Internet] 2018 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 54(1): 173-182. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130785/>
30. Surber C, Dragicevic N, Kottner J. Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin. Curr Probl Dermatol [Internet] 2018 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 54(1): 183-200. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327150606_Skin_Care_Products_for_Healthy_and_Diseased_Skin
31. Dreno B, Araviikkaia E, Berdadesca E, Bieber T, Haw J, Sánchez M, Wolkenstein. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. JEADY [Internet] 2014 [Consultado el 20 de marzo del 2022]; 28(1): 1409-1417. DOI: 10.1111/jdv.12497
32. López B, Ortonodes S, García C. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? Form Act Pediatr Aten Prim [Internet]. 2015 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 8(4): 183-187. Disponible en: https://fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf
33. Nacucchio M, Manzo R. Tópicos tecnología farmacéutica. Editorial Universitaria de Buenos Aires. [Internet]. 2019 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.eudeba.com.ar/Papel/9789502328812/T%C3%B3picos+de+tecnolog%C3%ADa+farmac%C3%A9utica++V++1>
34. Tejada C. Emulsionantes y fabricación de cosméticos. [Tesis de grado en Farmacia]. Sevilla: Universidad de Sevilla: 2016.
35. Valdez Contreras F. Implementación y desarrollo en procesos de fabricación de cremas de dirigida a la venta por catálogo de cosméticos en centro américa en la

- empresa lancasco, sa, planta atlántico. [Tesis de grado en Ingeniería química]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala: 2015.
36. Restrepo C, Velásquez M. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. Rev Asoc Colomb Dermatol [Internet]. 2012 [Consultado el 13 de noviembre del 2021]; 1(1): 161-172. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/mecanismos_de_patogenesis_del_melanoma_maligno_0.pdf
37. Lemel J. Conservantes: Tipos y sistemas de conservación. Dermofarmacia. [Internet]. 2008 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 27(1): 58-64. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13114932>
38. Johnson E, Mohn E. Fat-Soluble Vitamins. World Rev Nutr Diet [Internet]. 2015. [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 111(1): 38-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000362295>
39. Zhang Y, Bala V, Mao Z, Chhonker Y, Murry D. Quantification of fat-soluble vitamins and their metabolites in biological matrices: an updated review. Bioanalysis [Internet]. 2020 [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 12(9): 625-640. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412347/>
40. Polcz M, Barbil A. The Role of Vitamin A in Wound Healing. Nutr Clin Pract [Internet]. 2019 [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 24(5): 1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31389093/>
41. Wimalawansa S. Vitamin D in the New Millennium. Curr Osteoporos Rep [Internet]. 2012 [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 10(1): 4-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249582/>
42. Said H. Water-Soluble Vitamins. World Rev Nutr Diet [Internet]. 2015. [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 111(1): 30-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000362294>

43. Said H, Nexo E. Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. *Compr Physiol* [Internet]. 2018 [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 8(4): 1291-1311. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170054>
44. Kennedy D. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients* [Internet]. 2016 [Consultado el 31 de octubre del 2021]; 8(2): 1-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828517/>
45. Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis C, Mardones L. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2019 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 46(6): 800-808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182019000600800>
46. Magliano J. Antioxidantes de uso tópico en dermatología. *Tendencias en medicina*. [Internet]. 2014 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 44(1): 91-96. Disponible en: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes44/art_17.pdf
47. Castillo Velarde E. Vitamina C en la salud y en la enfermedad. *Rev. Fac. Med. Hum* [Internet]. 2019 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 19(4): 95-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v19i4.2351>.
48. Barrett K. Digestión y absorción de carbohidratos, proteínas y vitaminas hidrosolubles. En: Hersehel R, Levitzky M. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. México: McGraw-Hill; 2013.
49. Niaini F, Zhen N. Topical Vitamin C And The Skin: mechanisms of action and Clinical applications. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2017 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 10(7): 14-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605218/>
50. Ahmad I, Sheraz A, Ahmed S, Hussain R, Vaid F, Rehman S, Ansari S. Photostability and Interaction of Ascorbic Acid in Cream Formulations. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2011 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 12(3): 917-923. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735345/>

51. Cavalari T, Sanches R. Os efeitos da vitamina c. Revista Saúde em Foco. [Internet]. 2018 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 1: 1-17. Disponible en: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/09/086_Os_efeitos_da_vitamina_C.pdf
52. Ahmad I, Sheraz M, Ahmed S, Bano R, Vaid H. Photochemical interaction of ascorbic acid with riboflavin, nicotinamide and alpha-tocopherol in cream formulations. Int J Cosmet Sci [Internet]. 2012 [Consultado el 1 de noviembre del 2021]; 34(1): 123-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00690.x>
53. Carpenter K. The Discovery of Vitamin C. Ann Nutr Metab [Internet]. 2012 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 61(1): 259-264. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183299/>
54. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: Past, present and future. Eur J Intern Med [Internet]. 2011 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 22(2): 147-152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402244/>
55. Jáuregui Lobera I. Navegación e historia de la ciencia: Escorbuto. JONNPR [Internet]. 2017 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 2(9): 416-430. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.1510>
56. Berger Z, Berger A, Szánthó G. La vitamina C y algo más. Un premio Nobel poco conocido en Chile. Rev Med Chile [Internet]. 2015 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 143(1): 1065-1069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000800015>
57. Malik A, Bagchi A, Vinayak K, Akolkar G, Slezak J, Belló A et al. Vitamin C: historical perspectives and heart failure. Heart Fail Rev [Internet]. 2021 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 26(3): 699-709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033908/>
58. Garzón C, Mora I, Barrancho R. Tratamiento de la perforación aguda de la membrana timpánica de cobayos con glucosamina-condroitina-vitamina C. An Orl Mex

- [Internet]. 2015 [Consultado el 2 de noviembre del 2021]; 60(1): 243-251. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61208>
59. Njus D, Kelley P, Jung Y, Bernhard H. Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2020 [Consultado el 3 de noviembre del 2021]; 159(1): 37-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>
60. Saokar Telang P. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2013 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 4(2): 143-146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741676/>
61. Sánchez V, Méndez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex* [Internet]. 2013 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 20(3): 161-168. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms133e.pdf>
62. Castellanos G, Alcalá D. Antioxidantes en dermatología. [Internet]. 2010 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 8(4): 272-277. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2010/dcm104j.pdf>
63. Mariaca C, Zapata M, Uribe P. Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [Internet]. 2016 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 24(3): 162-173. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/oxidacion_y_antioxidantes_hechos_y_controversias.pdf
64. Lin J, Qin H, Wu W, He S, Xu J. Vitamin C Protects Against UV Irradiation-Induced Apoptosis Through Reactivating Silenced Tumor Suppressor Genes p21 and p16 in a Tet-Dependent DNA Demethylation Manner in Human Skin Cancer Cells. *Cancer Biother Radiopharm.* [Internet]. 2014 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 29(6): 257-264. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003799/>

65. Brignone S, Ravetti S, Palma S. Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas. *Rev Esp Cien Farm* [Internet]. 2020 [Consultado el 5 de noviembre del 2021]; 1(2): 169-182. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/142293>
66. Padayatty S, Levine M. Vitamin C physiology: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis* [Internet]. 2016 [Consultado el 3 de noviembre del 2021]; 22(6): 1-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/odi.12446>
67. San Mauro I, Garicano E. Papel de la vitamina C y los β -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión. *Rev Esp Nutr Hum Diet* [Internet]. 2015 [Consultado el 3 de noviembre del 2021]; 19(4): 238-245. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/renhyd/v19n4/revision2.pdf>
68. Dosedel M, Jirkovsky E, Macakova K, Kujovska L, Javorska L, Mercolini L, Remiao F, Novakova L, Mladenka P. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients* [Internet]. 2021 [Consultado el 3 de noviembre del 2021]; 13(1): 1-34. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13020615>
69. Yen X, Chen K, Cheng H, Chen X, Feng S, Yuanda C. Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology. *Antioxidants* [Internet]. 2022 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 11(153): 1-20. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox11010153>
70. Wang J, Lim C, Mujumdar A, Wei H. The Degradation Mechanism and Kinetics of Vitamin C in Fruits and Vegetables During Thermal Processing. *Drying Technologies for Foods* [Internet]. 2017 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 12(1): 275-301. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319527724_The_Degradation_Mechanism_and_Kinetics_of_Vitamin_C_in_Fruits_and_Vegetables_During_Thermal_Processing

71. Cesare P, Murri D, Pernice C. Topical L-Ascorbic Acid Formulation for a Better Management of Non-Melanoma Skin Cancer: Perspective for Treatment Strategies. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]; 13(8): 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081201>
72. Pullar J, Carr A, Vissers M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* [Internet]. 2017 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]; 9(8): 1-27. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
73. Vásquez M. EFECTO DEL ENVASE SOBRE LA ESTABILIDAD DE VITAMINA C EN CARAMELOS DE GELATINA. [Tesis de maestría en en tecnología de alimentos] Córdoba. Universidad Católica de Córdoba; 2012.
74. Klick S, Muijselaar P, Waterval J, Eichinger T, Korn C, Gerding T, Debets A, Sanger-van C, Van C, Somsen G, De Jong G. Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products. *Pharmaceutical Technology*. [Internet]. 2005 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 2(1): 48-66. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/46662693_Toward_a_Generic_Approach_for_Stress_Testing_of_Drug_Substances_and_Drug_Products
75. Baertschi S, Alsante K, Reed R. *Pharmaceutical stress testing*. 2a ed. Londres: Informa Healthcare; 2011.
76. Moschuini R, Back P, Medeiros N, Ferreira L, Kulkamp I. Pinhão starch and coat extract as new natural cosmetic ingredients: Topical formulation stability and sensory analysis. *Carbohydrate polymers*. [Internet]. 2015 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 134 (1): 573-580. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861715007791?via%3Dihu>
77. Reyes P, Di S. Caracterización físico-química de emulsiones de aceite de maíz en agua. *Revista de la Facultad de Ingeniería U.C.V* [Internet]. 2015 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 27(1): 56-69. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rfiucv/v27n1/art07.pdf>

78. Chang R. Fundamentos de química. 10ª ed. México: MacGraw-Hill, 2011.
79. Gómez M. Evaluación del costo y propiedades fisicoquímicas en el proceso de fabricación de cremas de uso capilar con diferentes tipos de emulsión a nivel laboratorio, en la empresa contrasa. [Tesis de grado en ingeniería química]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala; 2017.
80. Vásquez V. Caracterización por espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR) de mezclas acuosas de ácido ascórbico y quitosán funcionalizadas con nanoparticulas de Ag, Cu y Au. [Tesis de grado en ciencias e ingeniería]. México: Universidad Autónoma de Baja California; 2014.
81. Dutta A. Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). Elsevier. [Internet]. 2017 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 2(1): 73-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-46140-5.00004-2>
82. Ali S, Bahadar S, Ullah L, Farooq A, Akhtar K, Asiri A. Fourier Transform Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Application in Functional Groups and Nanomaterials Characterization. Springer International. [Internet]. 2018 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 4(2): 317-345. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2_9
83. Thermo Nicolet Coporation. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry. [Internet]. 2011 [Consultado el 10 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.chem.uci.edu/~dmitryf/manuals/Fundamentals/FTIR%20principles.pdf>
84. Gómez M, Tito V. Análisis multivariado de componentes terpénicos, en aceite esencial de hierba luisa (*cymbopogon citratus*), mediante espectrofotometría UV-visible derivada. [Tesis de grado en Biotecnología]. Ecuador: Universidad Politécnica Salesiana Sede Quito; 2017.
85. Medrano I, López B, Escoto F. Determinación del contenido de vitaminas a y c en zanahoria fresca y deshidratada. [Tesis de grado en Química]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2012.

86. Suarez D, Morales Y. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN Y ANÁLISIS DE MEZCLAS. *Revista Semilleros*. [Internet]. 2018 [Consultado el 18 de marzo del 2022]; 4(1) 7-14. Disponible en: <http://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/7731/1/6131978-2018-1-IQ.pdf>
87. Fang Z. Métodos analíticos para la determinación de vitamina C en alimentos. [Tesis de grado en Farmacia]. Madrid: Universidad Complutense; 2017.
88. Hizli A, Avşar E, Abdik H, Aydın S, Şahin F, Neslihan P. Zooming in across the Skin: A Macro-to-Molecular Panorama. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [Consultado el 6 de noviembre del 2021]; 8(1) 157-200. Disponible en: https://doi.org/10.1007/5584_2019_442
89. Nguyen A, Soulika A. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2019 [Consultado el 6 de noviembre del 2021]; 20(8): 1-53. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>
90. Saúl A, Martínez G. Lecciones de dermatología. [Internet]. 16a ed. México: McGraw-Hill; 2015 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1537>
91. Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. [Internet]. 7ª ed. México: McGraw-Hill; 2019 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=2775>
92. Losquadro W. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2017 [Consultado el 6 de noviembre del 2021]; 25(3): 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2017.03.001>
93. Ortiz J. Actualización en dermofarmacia. *Farmacia profesional*. [Internet]. 2013 [Consultado el 6 de noviembre del 2021]; 27(6): 42-47. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-actualizacion-dermofarmacia-X0213932413647683>

94. Buendía A, Mazuecos J, Camacho F. Anatomía y fisiología de la piel. Manual de dermatología. [Internet]. 2018 [Consultado el 6 de noviembre del 2021]; 21 2-27. Disponible en: [https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DE%20DERMATOLOGIA%E2%80%9A%20%20Vols.%20\(Tapa%20Dura\)/9788478856282](https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DE%20DERMATOLOGIA%E2%80%9A%20%20Vols.%20(Tapa%20Dura)/9788478856282)
95. Saladin K. Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función. 9a ed. México: McGraw-Hill; 2021.
96. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. Clin Dermatol [Internet]. 2012 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 30(3): 257-262. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
97. Hänel K, Cornelissen C, Lüscher B, Malte J. Cytokines and the Skin Barrier. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2013 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 14(4): 6720-6745. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531535/>
98. García J, Alonso P. Anatomía y fisiología de la piel. Pediatr Integral [Internet]. 2021 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 24(3): 156.e1-156.e13. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/>
99. Archundia A, Hierro S. Cirugía 2. 1ª ed. México: McGraw-Hill; 2013[consultado el 10 de enero del 2022]. [Internet]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=94945701&bookid=1434&Resultclick=2>
100. Castell A, Herrera M. Histología y Biología Celular. [Internet]. 3a ed. México: McGraw-Hill; 2017 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=150301510&bookid=1995&Resultclick=2>

101. Lucero M, Herrerías G, Riu I. Dermofarmacia [Internet]. 1^{ra} ed. 2013 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: https://blog.a5farmacia.com/LIBRO_DERMOFARMACIA.pdf
102. Picón Y, Orozco J, Molina J, Franky M. Control central de la temperatura corporal y sus alteraciones: fiebre, hipertermia e hipotermia. MedUNAB [Internet]. 2020 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 23(1): 118-130. Disponible en: <https://doi.org/10.29375/01237047.3714>
103. Vega J, Suazo I. El Tacto. Tocar y Sentir [Internet]. 1^{ra} ed. 2021 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/350209300_El_tacto_Tocar_y_sentir
104. Serrano N, Guío E, González A, Plata L, Quintero D, Becerra S. Cuantificación de vitamina D: de la investigación a la práctica clínica. Revista Biosalud [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 16(1): 67-79. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v16n1/v16n1a08.pdf>
105. Saint G, Schulz M, Jauregui M, Conel D. Asociación del déficit de vitamina D con patologías de la piel humana. Rev. Argent. Dermatol. [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 98(2): 1-18. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/hpch/2017/07/29/asociacion-del-deficit-de-vitamina-d-con-patologias-de-la-piel-humana/>
106. Nieto C. Xerosis: más allá de la piel seca. Farmacia . [Internet]. 2015 [Consultado el 7 de noviembre del 2021]; 29(4): 23-25. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7712116>
107. Sewell M, Burkhart C, Morrell D. Farmacología dermatológica. En: Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 13^a ed. México: McGraw-Hill; 2019.
108. Nielsen J, Benfeldt E, Holmgaard R. Penetration through the Skin Barrier. Curr Probl Dermatol [Internet]. 2016 [Consultado el 10 de noviembre del 2021]; 49(1): 103-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844902/>

109. Sánchez Saldaña L. Absorción percutánea. *Dermatol Peru* [Internet]. 2018. [Consultado el 10 de noviembre del 2021]; 28(2): <https://docplayer.es/150389730-Absorcion-percutanea-articulo-de-revision-percutaneous-absorption-leonardo-a-sanchez-saldana-1-resumen-abstract-introduccion.html>
110. Rivera J. Dermatitis atópica. *Rev. méd. Costa Rica Centroam.* [Internet]. 2016 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]; 73(620): 711-716. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenidoI.cgi?IDPUBLICACION=6612>
111. Acón E. Dermatitis tópica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* [Internet]. 2014 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]; 73(610): 239-242. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/610/art12.pdf>
112. Ingratta S, Manso L, Caserio G. *Dermatología.* Editorial de la Universidad Nacional de la plata. [Internet]. 2017 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/60987>
113. Barbarot S, Aubert C, Stalder J. *Dermatitis atópica.* EMC *Dermatología.* [Internet]. 2016 [Consultado el 12 de noviembre del 2021]; 50(4): 1-22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)80892-4](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(16)80892-4)
114. Restrepo C, Velásquez M. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [Internet]. 2012 [Consultado el 13 de noviembre del 2021]; 1(1): 161-172. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/mecanismos_de_patogenesis_del_melanoma_maligno_0.pdf
115. Papadakis M, McPhee S, Rabow M. *Diagnóstico clínico y tratamiento.* [Internet]. 1ª ed México: McGraw Hill; 2021 [consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3002§ionid=252185674#253658123>

116. Schwartz R. Melanoma maligno y diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas en piel. *Rev. Med. Clin. Condes* [Internet]. 2011 [Consultado el 13 de noviembre del 2021]; 22(6): 728-734. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(11\)70485-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(11)70485-0)
117. Yengle M. Cáncer de piel no melanoma. *Dermatol Peru* [Internet]. 2014 [Consultado el 13 de noviembre del 2021]; 24(2): 132-140. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/dermatol.peru/v24n2/a13.pdf>
118. Williams H, Dellavalle R, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. [Internet]. 2012 [Consultado el 14 de noviembre]; 379(1): 361-372. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8)
119. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Res* [Internet]. 2020 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 792(1): 1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765835/>
120. Orozco B, Campo M, Anaya L, Atuesta J, Ávila M, Balcázar L et al. Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol*[Internet]. 2011 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 19(1): 129-158. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/373>
121. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J, Leccia M, Guiudice P, Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 28(1): 271-278. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905540/>
122. Vashi N, Wirya S, Inyang M, Kundru R. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2017 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 18(2): 215-230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943085/>

123. Shinkai K, Fox L. Trastornos pigmentarios. En: Papadakis M, McPhee S, Rabow M. Diagnóstico clínico y tratamiento. México: McGraw Hill; 2021.
124. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. [Internet]. 1ª ed. México: McGraw Hill; 2018 [Consultado el 10 de enero del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=213020872&bookid=2461&Resultclick=2>
125. Passeron T. Trastornos pigmentarios. EMC Tratado de medicina. [Internet]. 2012 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 16(1): 1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(12\)61133-7](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(12)61133-7)
126. Noel M, Silvera M, Fernández C, Magliano J. Melasma. Tendencias en Medicina [Internet]. 2017 [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 26(51): 133-138. Disponible en: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes51/art_17.pdf
127. Trujillo I, Zuñiga M, Tamargo T, León Y, Arcentales D, Toledo M. Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de los pacientes con fotoenvejecimiento cutáneo en un hospital de Cuba. Dermatol PERU. [Internet]. 2014 [Consultado el 14 de noviembre]; 24(4): 226-234. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/dermatol.peru/v24n4/a2.pdf>
128. Reinoso M, Betancourt K, Figueredo L, Vásquez L, Ordoñez Y, Canciano J. Cambio climático y enfermedades dermatológicas. Rev. Cuba. Meteorol. [Internet]. 2018 [Consultado el 14 de noviembre]; 24 (1): 419-430. Disponible en: <http://rcm.insmet.cu/index.php/rcm/article/view/448/596>
129. Sánchez L. Fotoenvejecimiento. Dermatol Peru [Internet]. 2014 [Consultado el 14 de noviembre]; 24(4): 223-224. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/dermatol.peru/v24n4/a1.pdf>
130. Florez M. Antioxidantes tópicos: su papel en el manejo del fotoenvejecimiento. Más Dematol [Internet]. 2013

- [Consultado el 14 de noviembre del 2021]; 19(1): 3-4. DOI: 10.5538/1887-5181.2013.19.3
131. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6^{ta} ed. México: McGraw-Hill; 2014.
 132. Muñoz C. Métodos mixtos: una aproximación a sus ventajas y limitaciones en la investigación de sistemas y servicios de salud. Rev Chil Salud Pública [Internet]. 2013 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 17(3): 218-223. Disponible en: <https://revistasaludpublica.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/28632>
 133. Carchuando I, Nolazco F, Sicheri L, Guerrero M, Casana K. Metodología para la investigación holística. 1era ed. Ecuador: Universidad Internacional del Ecuador; 2019.
 134. Lidefonso M, Borboa M, Rodríguez J. El enfoque mixto de investigación en los estudios fiscales. Revista académica de investigación. [Internet]. 2013 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 13(1): 1-25. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7325416>
 135. Leiva M. Materiales de referencia y comparaciones interlaboratorios. [Internet]. 1^{er} ed. Universidad de Chile, Chile. 2006 [consultado el 10 de febrero del 2022]. Disponible en: https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/119930/CENMA_Libro.pdf?sequence=
 136. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev Mex Cienc Farm [Internet]. 2011 [Consultado el 10 de febrero del 2022]; 42(1): 18-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57918590003>
 137. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^{ta} ed. Londres. Pharmaceutical Press;2009.
 138. Dermawan A, Arianto A, Bangun B. Study Of The Effects Of Tween 80 And Palm Kernel Oil Onin vitro Ascorbic Acid Penetration Through Rabbit Skin. Pharm

- Tech. [Internet]. 2013 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 5(3): 965-972. Disponible en: [https://www.sphinxesai.com/2013/JulySept13/phPDF/PT=14\(965-972\)JS13.pdf](https://www.sphinxesai.com/2013/JulySept13/phPDF/PT=14(965-972)JS13.pdf)
139. Elhabak M, Ibrahim S, Abouelatta S. Topical delivery of l-ascorbic acid spanlastics for stability enhancement and treatment of UVB induced damaged skin. Drug Delivery [Internet]. 2020 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 28(1): 445-453. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1886377>
140. Montenegro L. Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. J. Pharm. Pharmacogn. Res. [Internet]. 2014 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 2(4): 73-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=496050269001>
141. Dolinska B, Ostrozka A, Caban A, Fimantas K, Leszczyńska L, Ryszka F. Influence of trace elements on stabilization of aqueous solutions of ascorbic acid. Humana Press [Internet]. 2012 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 14(3): 509-512. Disponible en: <https://www.lsmu.lt/cris/handle/20.500.12512/89894>
142. Kosegarten C, Jiménez M. Factores principales que intervienen en la estabilidad de una emulsión doble. [Internet]. 2012 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 6(2): 1-18, Disponible en: <https://www.lsmu.lt/cris/handle/20.500.12512/89894>
143. Sanz Olmos S. Emulsiones II. Panorama actual de medicamentos. [Internet]. 2017 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 41(404): 569-5575. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6046157>
144. Kalem A, Nazir H, Pervaiz S, Iqtedar M, Andullah R, Aftab M, Naz S.. Investigation of the effect of temperature on vitamin c in fresh and packed fruit juices FUUAST J. Biol. [Internet]. 2016 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 6(1): 117-120. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/INVESTIGATION-OF-THE-EFFECT-OF-TEMPERATURE-ON-C-IN-Kaleem-Nazir/eec1f6b2492d081f6254d138a088d4e696b7c0ed>

145. Xi J, Tupper C, Murray J. Biochemistry, Dissolution and Solubility. [Internet]. 2022 [Consultado el 1o de marzo del 2022]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431100/#_NBK431100_pubdet_
146. Ramírez J, Gómez B, Díaz C, Gasca R. Análisis de la Absorbancia y Transmitancia Espectral del Mucílago de *Salvia hispanica* L. para la Fotoprotección de la Piel. *Rev Cie Sal.* [Internet]. 2016 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 4(10): 13-22. Disponible en: https://www.ecorfan.org/bolivia/researchjournals/Ciencias_de_la_Salud/vol4num10/Revista_Ciencias_de_la_Salud_V4_N10_2.pdf
147. Cruz Martínez G. Propiedades microestructurales, morfológicas, ópticas y antimicrobianas de nanopartículas de plata ultrafinas sintetizadas con metabolitos y fitoquímicos. [Tesis de Doctorado en Ingeniería Física Industrial]. Nicaragua, Universidad Autónoma de Nuevo León; 2020.
148. Goyer A, Picard M, Hellmann H, Mooney S. Effect of low-temperature storage on the content of folate, vitamin B6, ascorbic acid, chlorogenic acid, tyrosine, and phenylalanine in potatoes. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2019 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 99(1): 1842-4848. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980531/#:~:text=Results%3A%20Folate%20content%20increased%20in,from%2011%25%20to%20141%25.>
149. Zhong C, Tan S, Langrish. Redness generation via Maillard reactions of whey protein isolate (WPI) and ascorbic acid (vitamin C) in spray-dried powders. *Journal of Food Engineering.* [Internet]. 2018 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 244(1): 11-20. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327670898_Redness_generation_via_Maillard_reactions_of_whey_protein_isolate_WPI_and_ascorbic_acid_vitamin_C_in_spray-dried_powders
150. Farah H, Alhmound J, Al A, Alqaisi K, Atoom A, Shadid K, Shkya A, Alqaisi T. Effect of pH, Temperature and Metal Salts in Different Storage Conditions on the Stability of Vitamin C Content of Yellow Bell Pepper Extracted in Aqueous Media.

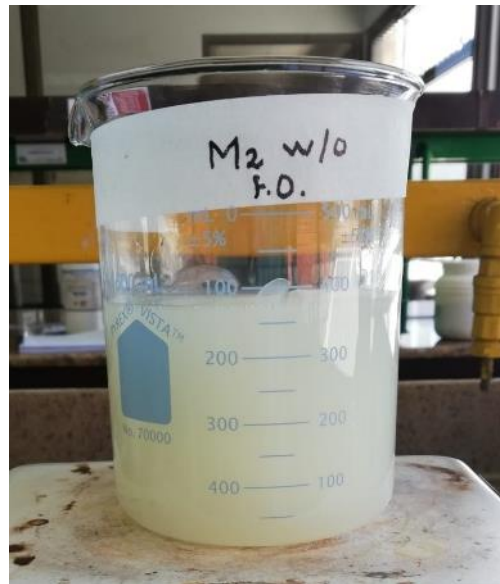
Sys Rev Pharm . [Internet]. 2018 [Consultado el 15 de marzo del 2022]; 11(9): 661-667. Disponible en: <https://www.sysrevpharm.org/articles/effect-of-ph-temperature-and-metal-salts-in-different-storage-conditions-on-the-stability-of-vitamin-c-content-of-yellow.pdf>

151. Organización Internacional de metrología legal. Medición de densidad. 11^{aba} ed. 2011. Disponible en: <https://www.oiml.org/en/publications/other-language-translations/spanish/g014-es11.pdf>

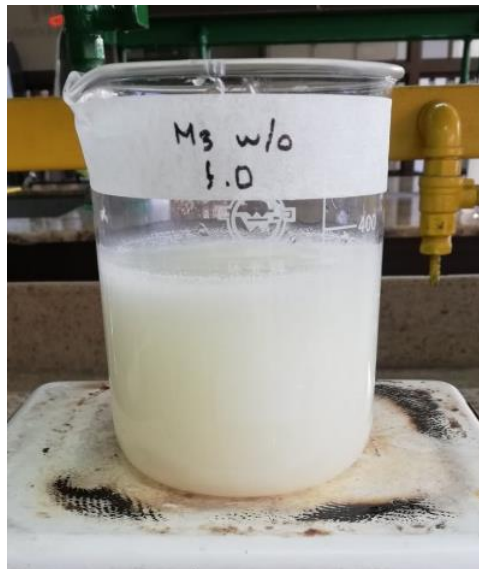
CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Primera emulsión w/o.

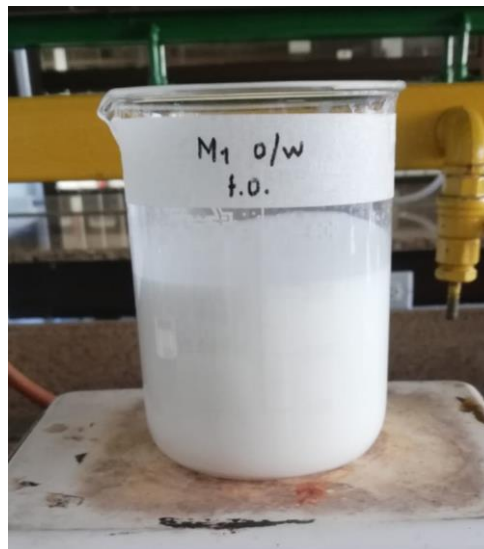
Fuente: elaboracion propia.

Anexo 2. Segunda emulsión w/o

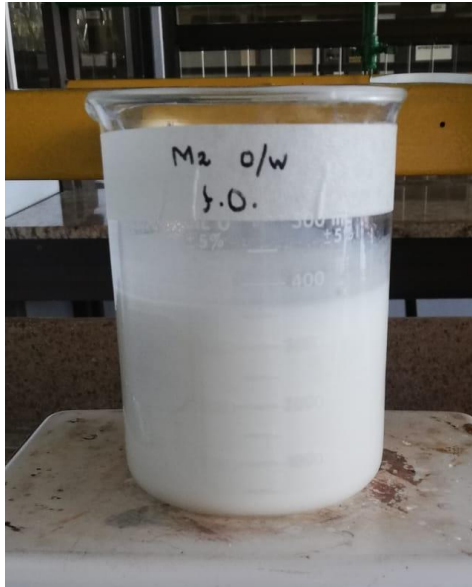
Fuente: elaboracion propia.

Anexo 3. Tercer emulsión w/o.

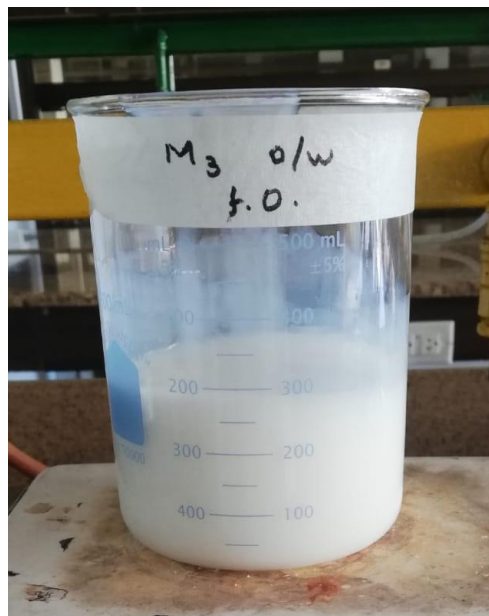
Fuente: elaboración propia.

Anexo 4. Primera emulsión o/w.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Segunda emulsión o/w.

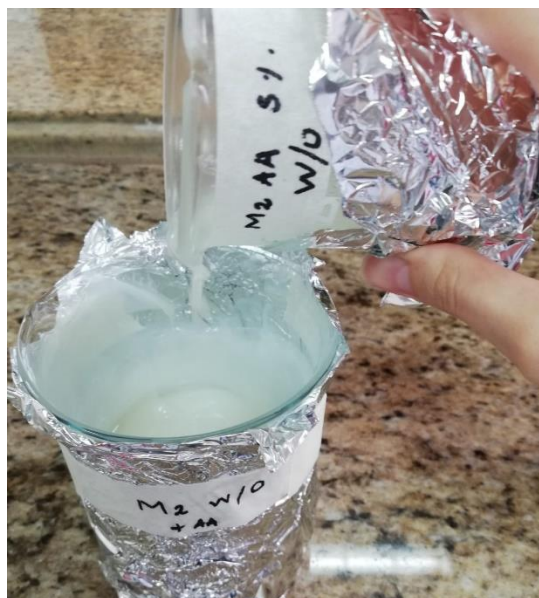
Fuente: elaboración propia.

Anexo 6. Tercera emulsión o/w.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 7. Adición de vitamina C a primera emulsión w/o.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 8. Adición de vitamina C a segunda emulsión w/o

Fuente: elaboración propia.

Anexo 9. Adición de vitamina C a tercera emulsión w/o.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 10. Adición de vitamina C a la primera emulsión o/w.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 11. Adición de vitamina C a la segunda emulsión o/w.

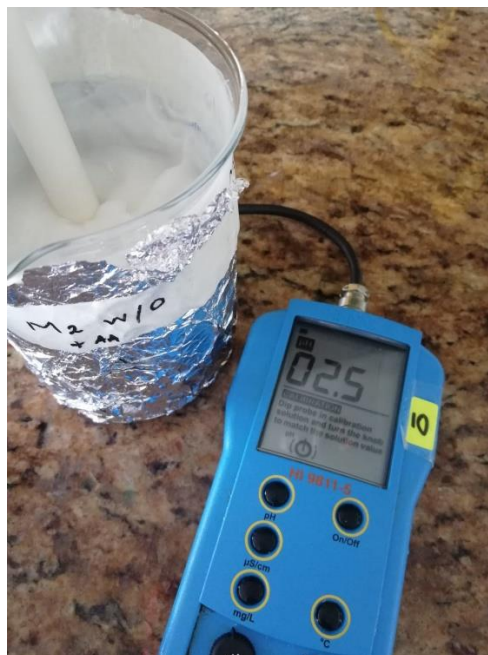
Fuente<. Elaboración propia.

Anexo 12. Adición de vitamina C a la tercera emulsión o/w.

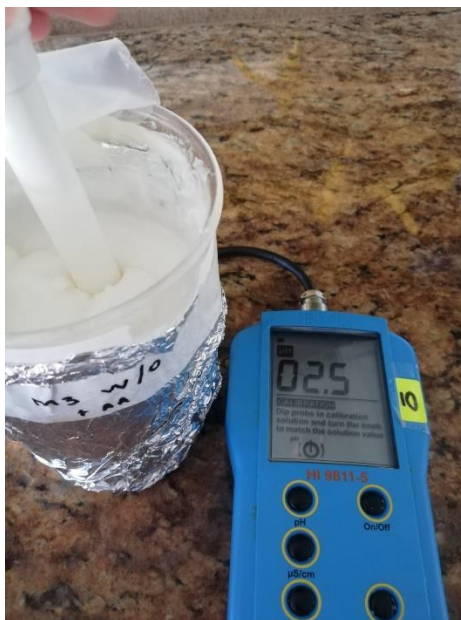
Fuente<. Elaboración propia.

Anexo 13. Medición de pH en primera emulsión w/o..

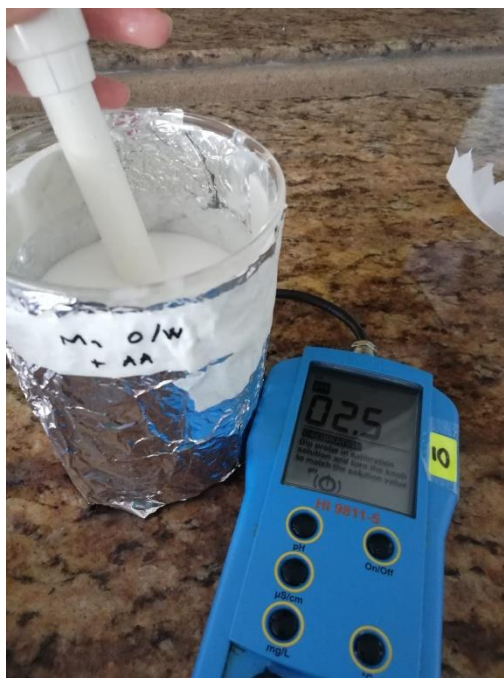
Fuente: elaboración propia.

Anexo 14. Medición de pH en segunda emulsión w/o..

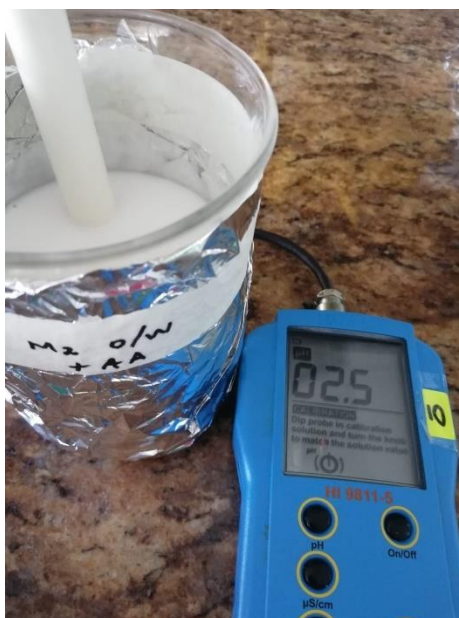
Fuente: elaboración propia.

Anexo 15. Medición de pH en tercera emulsión w/o.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 16. Medición de pH en primera emulsión o/w.

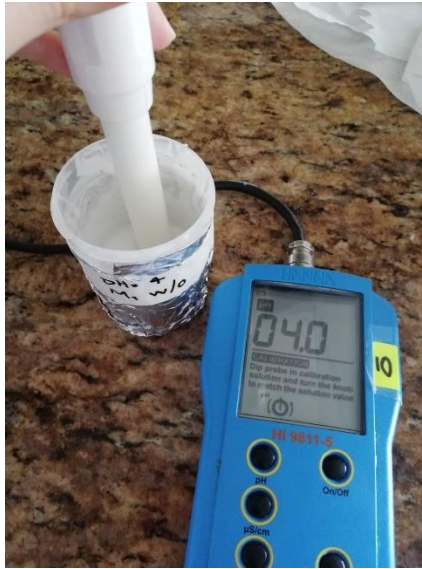
Fuente: elaboración propia.

Anexo 17. Medición de pH en segunda emulsión o/w.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 18. Medición de pH en tercera emulsión o/w.

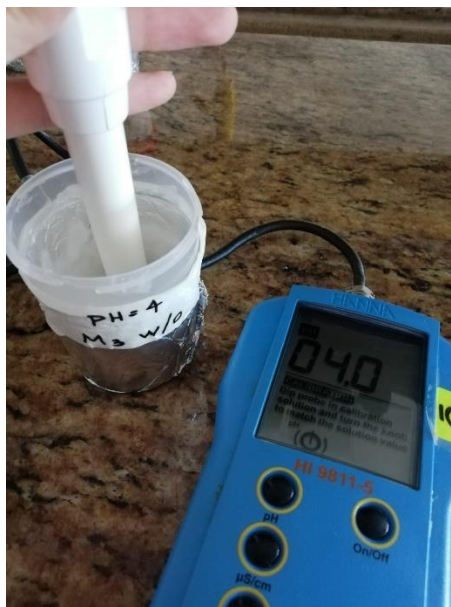
Fuente: elaboración propia.

Anexo 19. Medición de pH en primera muestra w/o por ajuste a pH=4.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 20. Medición de pH en segunda muestra w/o por ajuste a pH=4.

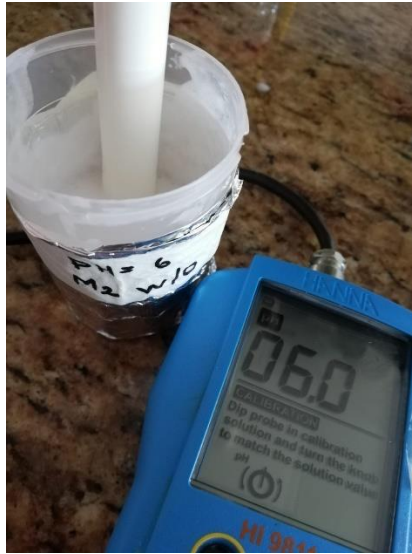
Fuente: elaboración propia.

Anexo 21. Medición de pH en tercera muestra w/o por ajuste a pH=4.

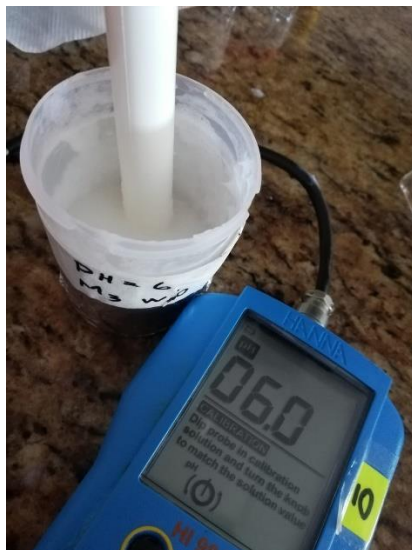
Fuente: elaboración propia.

Anexo 22. Medición de pH en primera muestra w/o por ajuste a pH=6.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 23. Medición de pH en segunda muestra w/o por ajuste a pH=6.

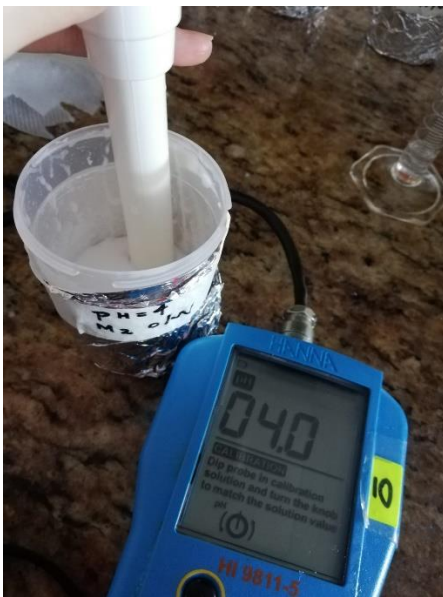
Fuente: elaboración propia.

Anexo 24. Medición de pH en tercera muestra w/o por ajuste a pH=6.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 25. Medición de pH en primera muestra o/w por ajuste a pH=4.

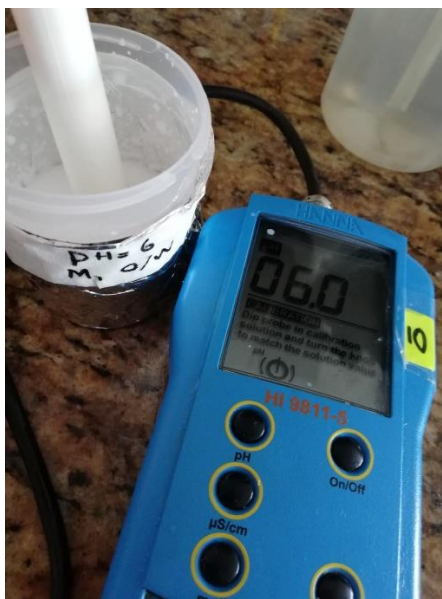
Fuente: elaboración propia.

Anexo 26. Medición de pH en segunda muestra o/w por ajuste a pH=4.

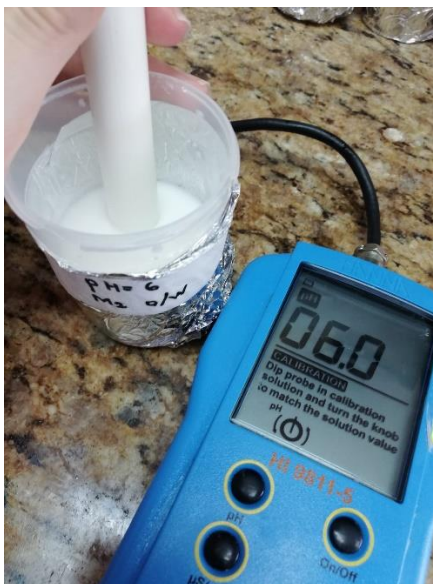
Fuente: elaboración propia.

Anexo 27. Medición de pH en tercera muestra o/w por ajuste a pH=4.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 28. Medición de pH en primera muestra o/w por ajuste a pH=6.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 29. Medición de pH en segunda muestra o/w por ajuste a pH=6.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 30. Medición de pH en tercera muestra o/w por ajuste a pH=6.

Fuente: elaboración propia.