



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE FARMACIA

**EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA FORMULACIÓN EN EL
FPS *in vitro* DE UN PROTECTOR SOLAR**

AUTORAS:

PATRICIA ALAMO

MARÍA ELENA CONTRERAS

GRECIA SIFONTES

CARACAS, MARZO DE 2012



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA
ESPECIALIDAD CIENCIA Y TECNOLOGÍA COSMÉTICA



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

**EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA FORMULACIÓN EN EL
FPS *in vitro* DE UN PROTECTOR SOLAR**

FARMACÉUTICAS:

PATRICIA ALAMO

MARÍA ELENA CONTRERAS

GRECIA SIFONTES

Trabajo presentado ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela para optar
al título de Especialista en Ciencia y Tecnología Cosmética

TUTOR:

FARMACÉUTICA ESPECIALISTA EN MERCADEO

LUISA CAROLINA BUCARITO

Agradecimientos

A Dios, creador del Universo que nos permite construir otros mundos mentales posibles.

A nuestras familias, por el apoyo incondicional brindado a lo largo de la realización de este trabajo.

A la Universidad Central de Venezuela y a la Facultad de Farmacia, por el soporte Institucional necesario en la realización del presente trabajo.

A todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron en la realización de esta investigación, hacemos extensivo nuestro más sincero agradecimiento, en especial a las que mencionamos a continuación:

- Profa. Luisa Carolina Bucarito, por su asesoría y apoyo brindado como tutora de nuestro Trabajo Especial de Grado.

- Profa. Astrid Pinto y Profa. Clementina Longo, por ofrecernos los equipos para el desarrollo de la Metodología de la investigación.

- Profa. Luisana Arocha, Lic. Especialista en Ciencia y Tecnología Cosmética Jennifer Lucero, Sr. Servio Tulio Salges, Fctica. María Fernanda Mesa, Prof. Enrique Bertolotto, por colaborar en la donación de materias primas.

- Profa. Agricia Quintana, por colaborar con material bibliográfico.

- Profa. María Luisa Serrano, Profa. Nury Rivero, Profa. Patricia Baffi, Profa. María Eugenia Avilán, Fctica. Ingrid Merchán, Fctica. Osmary Medina, por facilitarnos materiales y equipos de laboratorio.

- Prof. Darwin Da Costa por el apoyo en el procesamiento de los datos.

Resumen

El uso de protectores solares se hace necesario, debido a que las defensas del organismo ante las radiaciones solares no son suficientes para contrarrestar la cantidad recibida diariamente. Adicionalmente, la capa de ozono se ha deteriorado en la últimas décadas, disminuyendo su eficacia filtrante, elevando la incidencia de la radiación UV en la tierra, ocasionando daños a la salud en general, de allí la importancia del uso adecuado de protectores solares.

Para evaluar la eficacia de dichos productos, se han desarrollado diversos métodos *in vitro*, basados en mediciones espectrofotométricas (290-400 nm) del protector solar, estas mediciones tienen valor como metodología complementaria al FPS *in vivo*, por razones económicas, prácticas y éticas; utilizándose de manera rutinaria, aunque no como sustituto del mismo.

Las metodologías *in vitro* adquieren un papel importante durante la etapa de desarrollo del producto, o en estudios comparativos entre diferentes formulaciones.

El objetivo del trabajo fue evaluar la influencia de diferentes emulsificantes, polímeros y siliconas sobre el FPS *in vitro* de un protector solar.

La metodología empleada para la formulación de los protectores solares, fue el método de ensayo y error, partiendo de una extensa revisión bibliográfica. Para la determinación del FPS *in vitro* se utilizó el método espectrofotométrico propuesto por Vogelmann J.H *et al* modificado. Las lecturas se realizaron tomando en cuenta el espectro de absorción UVB, utilizando el

espectrofotómetro Cecil CE2041[®], empleando como estándar de referencia la fórmula P₇ del Método Internacional.

De acuerdo a los resultados obtenidos, no se observan diferencias significativas en los valores de FPS *in vitro* en las diferentes formulaciones evaluadas, con lo que se infiere que los ingredientes estudiados (emulsificantes, polímeros y siliconas) no influyen en la absorbancia y por ende, tampoco en el FPS *in vitro* de un protector solar que los contenga.

Tabla de Contenido

Veredicto	ii
Agradecimientos	iii
Resumen	iv
Lista de Tablas	ix
Lista de Figuras	x
Introducción	- 11 -
Efectos biológicos de los radicales libres.....	- 13 -
- Enfermedades oculares	- 14 -
- Inmunosupresión	- 14 -
- Cáncer de piel.....	- 15 -
- Quemadura solar o eritema.....	- 16 -
- Hiperqueratosis.....	- 17 -
- Bronceado	- 17 -
- Selección de los Filtros Solares	- 23 -
- Selección del Agente Emulsificante	- 24 -
Selección del Sistema Solvente.....	- 26 -
- Incorporación de Agentes que imparten Resistencia al Agua.....	- 27 -
- Otros aditivos	- 29 -
- Material de Empaque	- 30 -
Objetivo General.....	- 35 -
Objetivos Específicos	- 35 -
Metodología.....	- 36 -
Formulación de Protectores Solares.....	- 36 -
Determinación del FPS <i>in vitro</i>	- 40 -
Resultados.....	- 44 -
Formulaciones.....	- 44 -
Determinación de FPS <i>in vitro</i>	- 47 -

Discusión y Conclusiones - 58 -
Recomendaciones - 61 -
Referencias Bibliográficas - 63 -

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla I- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Emulsificantes	44
Tabla II- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Polímeros	45
Tabla III- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Siliconas	46
Tabla IV- Valores de FPS <i>in vitro</i> de los Agentes Emulsificantes evaluados	47
Tabla V- Valores de Absorbancia de los Agentes Emulsificantes evaluados a la longitud de onda crítica (308 nm)	48
Tabla VI- Valores de FPS <i>in vitro</i> de los Polímeros evaluados	50
Tabla VII- Valores de Absorbancia de los Polímeros evaluados a la longitud de onda crítica (308 nm)	51
Tabla VIII- Valores de FPS <i>in vitro</i> de las Siliconas evaluadas vs Fórmula con Polímero	52
Tabla IX- Valores de Absorbancia de las Siliconas vs Fórmula con Polímero evaluadas a la longitud de onda crítica (308 nm)	53
Tabla X- Valores de FPS <i>in vitro</i> de las Siliconas evaluadas vs Fórmula sin Polímero	55
Tabla XI- Valores de Absorbancia de las Siliconas evaluadas vs Fórmula sin Polímero a la longitud de onda crítica (308 nm)	56

Lista de Figuras

	Pág.
Gráfico N°1- Evaluación de la influencia de Agentes Emulsificantes en el FPS <i>in vitro</i> de un Protector Solar	48
Gráfico N°2- Evaluación de la influencia de Agentes Emulsificantes a la longitud de onda crítica (308 nm)	49
Gráfico N° 3- Evaluación de la influencia de Polímero en el FPS <i>in vitro</i> de un Protector Solar	50
Gráfico N°4- Evaluación de la influencia de Polímeros a la longitud de onda crítica (308 nm)	51
Gráfico N°5- Evaluación de la influencia de Siliconas en el FPS <i>in vitro</i> de un Protector Solar	53
Gráfico N°6- Evaluación de la influencia de Siliconas vs Fórmula con Polímero a la longitud de onda crítica (308 nm)	54
Gráfico N°7- Evaluación de la influencia de Siliconas en el FPS <i>in vitro</i> de un Protector Solar sin Polímero	55
Gráfico N°8- Evaluación de la influencia de Siliconas a la longitud de onda crítica (308 nm)	56

Introducción

La tierra está sometida de forma ininterrumpida a las radiaciones electromagnéticas que proceden del sol, esta energía se desplaza ondulatoriamente bajo la forma de longitudes de onda que comprenden regiones de alta y baja energía: rayos X, rayos gamma, microondas, ondas de radio, las radiaciones ultravioleta (UV), luz visible y las radiaciones infrarrojas⁽¹⁻⁴⁾

De esta variedad de longitudes de onda, las correspondientes a la región Ultravioleta se dividen en 3 rangos:

- UVC: abarca el rango de 200-290 nm, es el de menor longitud de onda y por consiguiente el de mayor energía, debido a que la longitud de onda es inversamente proporcional a la energía. Esta radiación es filtrada por la capa de ozono de la tierra.
- UVB: comprende el rango de 290-320 nm, constituye el 6% de la radiación UV que llega a la tierra. Sólo penetra la epidermis. Posee mayor energía que la radiación UVA, es la responsable de la formación de eritema en la piel, de la melanogénesis, daños en el ADN y formación de carcinoma.
- UVA: de 320-400 nm. Este rango a su vez se subdivide en UVA2 (320-340 nm) y UVA1 (340-400 nm). Más del 90% de la energía UV recibida por la piel proviene del rango UVA. Es la longitud de onda de menor energía, pero de mayor penetración en la piel, pues tiene la capacidad de penetrar hasta la dermis, estimulando la producción de

melanina. Esta radiación es la responsable de la pigmentación o bronceado y del fotoenvejecimiento quizás debido a la generación de radicales libres. ^(1,3,5-9)

Cuando los rayos UV inciden en la piel, se produce un encuentro entre fotones UV (partículas diminutas de energía las cuales forman la radiación electromagnética) y las moléculas que se hallan en el tejido cutáneo. En cada molécula existe un estado energético fundamental, que corresponde a la suma de las energías de enlace que existen entre los diversos átomos que la componen. Cuando la molécula absorbe un fotón UV, alcanza un estado energético excitado, que genera cierta inestabilidad.

El exceso de energía acumulada en la molécula excitada puede encontrar varias salidas, de manera de recuperar su estado fundamental. Mediante un proceso de conversión interna esta energía puede transformarse en calor, también puede ser restituida en forma de otro fotón de menor energía: fluorescencia. En ciertas ocasiones se produce la rotura de enlaces de la molécula, con la consiguiente aparición de radicales libres que son capaces de iniciar reacciones fotoquímicas.

Los radicales libres son especies químicas que se caracterizan por tener una estructura molecular que no está completa desde el punto de vista electrónico, es decir, poseen capas electrónicas incompletas que pueden reaccionar con otras especies químicas en vez de formar enlaces con la propia molécula.

Generalmente, estas moléculas son químicamente inestables y muy reactivas, por lo que tienden a reaccionar ávidamente con otras moléculas, en particular con el oxígeno, éstos pueden reaccionar con cualquier molécula, de la que sustraen electrones y forman nuevos radicales libres.^(10,11)

Efectos biológicos de los radicales libres en el organismo:

1. Ruptura de las cadenas de ADN y cambios químicos en sus bases nitrogenadas, algunas de estas modificaciones producen mutaciones que pueden llevar, entre otras consecuencias, a la aparición del cáncer.
2. Oxidación de grupos sulfhidrilos de las proteínas, originando puentes disulfuro, con alteración de su estructura. En el caso de enzimas, puede afectar su actividad.
3. Reacción con ácidos grasos no saturados de lípidos, como los fosfolípidos, que forman parte de las membranas celulares. Esto provoca una desestabilización en las membranas.⁽¹¹⁾

Las radiaciones UV exhiben numerosos efectos en la piel, el efecto beneficioso más importante es la producción de proVitamina D₃, la cual es transformada en el hígado y riñones en un metabolito biológicamente activo, llamado 25-hidroxitamina D, este metabolito actúa en la mucosa intestinal facilitando la absorción de calcio en los huesos. Las radiaciones UV también se utilizan para tratar diversas enfermedades, además del raquitismo, como la psoriasis y el eczema. Estos tratamientos se realizan bajo supervisión médica y la

ponderación de sus ventajas frente a los riesgos de la exposición a estas radiaciones es cuestión de juicio clínico.⁽¹²⁾

La sobreexposición a las radiaciones solares puede originar diversas afecciones, las cuales incluyen:

- Enfermedades oculares, la fotoqueratitis y la fotoconjuntivitis son efectos agudos de la exposición a la radiación UV. Estas reacciones inflamatorias, de los tejidos extremadamente sensibles del globo ocular y de los párpados, son parecidas a las de una quemadura solar y habitualmente aparecen pocas horas después de la exposición.

Adicionalmente, aunque la mayoría de las personas presentan un mayor o menor grado de cataratas al envejecer, la exposición a la radiación UVB es, al parecer, uno de los principales factores de riesgo de padecer esta enfermedad.

- Inmunosupresión, el número de células de Langerhans (responsables de la defensa de la piel) se encuentra reducido y alterado morfológica y funcionalmente, como consecuencia de la exposición a las radiaciones UV. Cuando la radiación UV desarrolla su agresión, en los tejidos cutáneos expuestos se produce una importante supresión de respuestas inmunitarias. Esta acción no sólo se manifiesta en las inmediaciones de la zona cutánea irradiada, sino que también alcanza, en algunos casos, a todo el cuerpo.

Igualmente, es importante señalar que el riesgo de efectos sobre el sistema inmunitario relacionados con la radiación UV es independiente

del tipo de piel. La inmunosupresión producida por la radiación UV se inicia con el daño que provoca esta radiación sobre el ADN.

Cada vez hay más pruebas que indican que los niveles medioambientales de radiación UV pueden aumentar el riesgo de enfermedades infecciosas y limitar la eficacia de las vacunas.^(11,12)

- Cáncer de piel (Fotocarcinogénesis): a través de la vía del estrés oxidativo, mediante la producción de radicales libres en la piel que atacan el ADN, lípidos y otros componentes celulares, conduciendo a mutaciones, siendo potencialmente carcinogénico. Existen tres factores que influyen en la carcinogénesis: la intensidad de la radiación, el número de horas de exposición y la frecuencia de la exposición. La energía UV se acumula en el interior de la piel, se trata, por lo tanto, de un daño crónico, siendo incluso reducidas dosis de energía que, aunque no producen eritema, si son muy frecuentes, pueden llegar a producir carcinogénesis.

Es importante destacar que una vez iniciado el proceso carcinogénico éste no se detiene, y no existe una recuperación del tejido aunque se anule toda la irradiación. Se desconoce el mecanismo preciso que desencadena la carcinogénesis, pero todo indica que no depende únicamente de la acumulación de radiación, sino de diversos factores como: el envejecimiento fisiológico, ya que en esta situación se reduce la capacidad de reparación del ADN, la capacidad de respuesta inmunitaria e incluso la densidad melanocítica.

Se han reportado diversos tipos de cánceres de piel, entre ellos se encuentran:

Carcinomas: alrededor del 75-80% de los cánceres cutáneos son carcinomas de las células basales que ocurren generalmente por exposición crónica de la piel a la radiación solar. Estos carcinomas crecen lentamente y prácticamente no presentan metástasis.

Melanomas: aparecen en las células con pigmentación. Es el cáncer de piel más agresivo y representa un 4-5% del total de cánceres de piel.

Cada año, se producen en todo el mundo entre dos y tres millones de casos de cáncer de piel no melánico y aproximadamente 132.000 casos de cáncer de piel melánico.

Los cánceres de piel no melánicos se pueden extirpar quirúrgicamente y rara vez son mortales, pero los melanomas malignos contribuyen de forma sustancial a la mortalidad en las poblaciones de piel clara.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Otras de las consecuencias de la exposición solar son:

- Quemadura solar o eritema, es el efecto más característico originado tras la exposición a la radiación solar UVB, debido a la dilatación de los vasos sanguíneos de la superficie dérmica, por la liberación de mediadores de la inflamación, originando adicionalmente dolor, calor y edema. El eritema se forma tras 2 horas del comienzo de la exposición solar, y éste presenta una intensidad máxima entre las 8-24 horas, e inicia su regresión pasadas las 48 horas de la exposición solar.
- El Fotoenvejecimiento (Envejecimiento actínico): ocurre de manera acelerada puesto que la radiación UV sobrepasa los mecanismos de defensa antioxidantes, y a su vez aumenta la generación de radicales

libres, comprometiendo la eficacia de la reparación del ADN, aumentando de ésta manera la tasa de mutación celular, ocurre igualmente peroxidación lipídica y fragmentación de las fibras de colágeno, además de causar la disminución de la cantidad de ácido hialurónico, debido a que afecta su síntesis. Entre los signos clínicos del fotoenvejecimiento se encuentran: sequedad de la piel, arrugas profundas, acentuación de los surcos de la piel, pigmentación, pérdida de la elasticidad, hiperqueratosis y telangectacias.

- Hiperqueratosis: una de las respuestas a largo plazo del tejido cutáneo a la agresión solar se muestra como un engrosamiento de la piel. Se ha comprobado que después de la irradiación UV, la epidermis reduce de inmediato los niveles de ADN, ARN y síntesis de proteínas, pero posteriormente todos estos parámetros se incrementan por encima de los valores normales. El incremento en el nivel de proliferación del tejido epidérmico es responsable de que el número de células se duplique o triplique; por esta vía, el estrato córneo pasa a ser más grueso y se convierte en la más eficaz barrera óptica para la radiación UV.
- Bronceado: este proceso es regulado por la radiación UV, estímulos hormonales y factores hereditarios. El bronceado puede ser de dos tipos:
Bronceado inmediato: la radiación actúa sobre la melanina incolora que se encuentra dentro de los melanocitos, provocando la oxidación de ésta, que se traduce en la aparición de una coloración marrón poco intensa.
Bronceado verdadero: en este proceso se estimula la melanogénesis, que es la síntesis de pigmentos melánicos o melanina.

Estos efectos biológicos de la radiación UV dependen de la cantidad de energía por fotón, de la profundidad con que penetre en la piel, y de la proporción de radiación UV en el espectro solar y la habilidad para ser absorbida por los grupos cromóforos de la piel. Igualmente, hay ciertos factores que influyen en la fotoprotección de la piel cuando un individuo se expone al sol, dentro de los cuales se encuentran: el tipo de piel, presencia de vellos, tipo de ropa, factores ambientales y el horario de exposición. ^(1-4,6-8,10,11,13-18)

Se considera que la conducta de las personas con respecto al sol es una causa principal del aumento de las tasas de cáncer de piel en las últimas décadas. El incremento de las actividades al aire libre y los nuevos hábitos al tomar el sol ocasionan a menudo una excesiva exposición a la radiación ultravioleta. A muchas personas les parece normal tomar el sol de forma intensa, consideran que el bronceado es un símbolo de belleza y buena salud.⁽¹²⁾

La piel tiene propiedades naturales fotoprotectoras, las cuales están directamente relacionadas con el espesor del estrato córneo y el grado de pigmentación, sin embargo, su eficacia sólo es satisfactoria dentro de ciertos límites de exposición. Estos límites no son idénticos para todas las personas, y los mecanismos que protegen de la agresión o reparan los daños son, a su vez, muy diversos y muy variables. De todo ello, se deduce que la radiación UV excesiva actúa de manera muy diferente de unos individuos a otros. La luz UV es dispersada y absorbida por la estructura de la piel, para atenuar la cantidad que llega a las capas profundas de la piel.

Igualmente, enzimas como la superóxido dismutasa y catalasa bloquean la agresión oxidativa de la radiación UV. La melanina, que es el componente de la piel producido por los melanocitos en la capa basal, muestra una protección frente a la radiación UV.

Adicionalmente, la capa de ozono se ha visto deteriorada en las últimas décadas, debido a la polución atmosférica y a cierto tipo de gases propelentes (clorofluorocarbonados) utilizados en aerosoles en épocas pasadas, lo que condujo a una disminución de la eficacia filtrante de la capa de ozono, con lo cual se eleva la incidencia de la radiación UV en la tierra, ocasionando mayores daños a la piel y a la salud en general, de allí la gran importancia del uso adecuado de protectores solares de amplio espectro.^(7,10,13,18,19)

De acuerdo a lo descrito anteriormente, se hace necesario el uso de protectores solares, debido a que las defensas del organismo ante las radiaciones solares no son suficientes para contrarrestar la cantidad recibida diariamente, y a lo largo de la vida humana.

Los protectores solares son formulaciones cosméticas que contienen moléculas capaces de absorber, reflejar y/o dispersar la radiación UV que inciden sobre la piel. Estos pueden contener filtros químicos (sustancias orgánicas) y/o filtros físicos (sustancias inorgánicas), los cuales poseen diferentes mecanismos de acción que se complementan entre sí. Se consideran como los únicos productos desarrollados por la Industria Farmacéutica/Cosmética para evitar los

daños ocasionados por la sobreexposición a las radiaciones solares, en especial el cáncer de piel.

Los filtros químicos, son generalmente compuestos aromáticos conjugados que contienen un grupo carbonilo. Son efectivos a bajas concentraciones (2-10%), actúan absorbiendo las radiaciones ultravioleta, transformando dicha radiación incidente en energía no perjudicial a la piel. Poseen grupos cromóforos dadores de electrones en posición orto o para del anillo aromático, los cuales definen su utilidad como filtro de las radiaciones UVA o UVB. Son capaces de absorber longitudes de onda corta del espectro UV, que producen una excitación fotoquímica. La molécula filtrante excitada tiende a estabilizarse por diversas vías, tales como: emitiendo radiaciones de onda larga convencionales, fluorescentes o fosforescentes, calor por vibración molecular, fotoionizándose o fotoisomerizándose, para volver a un estado no excitado o basal.⁽²⁰⁾

Existen diferencias entre los espectros de absorción en los sectores correspondientes a las radiaciones UVA y UVB, con la finalidad de conseguir una amplia protección en ambas zonas de la radiación UV, suelen emplearse mezclas de filtros que optimicen el espectro de absorción.⁽²¹⁾

Los filtros físicos, actúan reflejando o dispersando la radiación UV, son muy eficaces y presentan bajo potencial irritante, generalmente se asocian a filtros químicos en protectores solares de elevado FPS (Factor de Protección Solar),

siendo recomendados para productos que cubren cicatrices y personas de piel sensible. Son sustancias de origen mineral, cuyo tamaño de partícula es muy importante para la apariencia cosmética del protector solar una vez aplicado en la piel del usuario. Las sustancias aprobadas para este fin por las autoridades sanitarias son: dióxido de titanio y óxido de zinc. ^(2,5,7,9,18,22,23)

Entre los requerimientos ideales de un protector solar se encuentran:

- Debe ser de amplio espectro, es decir, ofrecer protección contra las radiaciones UVA-UVB.
- Debe tener buena capacidad para capturar radicales libres.
- Deben ser estables, seguros y eficaces.
- Debe proporcionar una sensación agradable al ser aplicado.
- Debe presentar resistencia al agua y al sudor. ^(2,5,7,24-26)

Los protectores solares suelen presentarse en casi todas las formas cosméticas que puedan aplicarse produciendo una película continua, encontrando productos en forma cosmética de soluciones, geles, pastas, emulsiones y preparaciones oleosas. Cada una de estas formas cosméticas presenta una serie de ventajas y desventajas, reflejadas en el siguiente cuadro resumen: ⁽²⁰⁾

Forma Cosmética	Ventajas	Desventajas
Aceites	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil aplicación -Emolientes -Fácil extensibilidad -Película oleosa que aumenta permanencia del producto en la piel -Buena estabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> -Sensación grasa en la piel -Problemas de solubilidad de algunos filtros -Adherencia de la arena -Elevado costo

Soluciones Hidroalcohólicas	<ul style="list-style-type: none"> -Permite incorporación de hidratantes y emolientes -No imparte sensación grasosa a la piel -Secado rápido -Sensación refrescante 	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil de derramar -Resecan la piel -Lavables al contacto con el agua y la transpiración -Evaporación del solvente produce cambios en la concentración de los filtros
Geles	<ul style="list-style-type: none"> -Formuladas en base acuosa, hidroalcohólica u oleosa -Viscosos y transparentes -Atractivos al usuario -Capa más densa sobre la piel que las soluciones 	<ul style="list-style-type: none"> -Poco resistentes al agua -Sensación poco agradable -Difícil incorporación de filtros solares -Utilizados ampliamente en geles fijadores para el cabello con protector solar
Pastas	<ul style="list-style-type: none"> -Igual a la de los aceites -Viscosos -Repelencia al agua por su difícil remoción y naturaleza oleosa 	<ul style="list-style-type: none"> -Aspecto antiestético de máscara -Sensación grasa en piel
Barras o Sticks	<ul style="list-style-type: none"> -Para zonas específicas como boca y nariz -Resistencia al agua 	<ul style="list-style-type: none"> -Igual a las pastas
Aerosoles	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil aplicación -Pueden ser aceites o productos silicónicos 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevado costo -No forman película uniforme sobre la piel
Espumas o Mousses	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil aplicación 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevado costo
Emulsiones	<ul style="list-style-type: none"> -Facilidad de aplicación y esparcimiento -Buena relación costo/beneficio -Fácil incorporación de filtros solares -Película uniforme sobre la piel -Obtención de altos índices de protección solar -Posibilidad de formular productos resistentes y repelentes al agua 	<ul style="list-style-type: none"> -Estabilidad fisicoquímica

Las emulsiones w/o presentan las mismas ventajas y desventajas que un protector solar en aceite, mientras que las emulsiones o/w ofrecen una buena protección, ya que forman una película de cierto espesor sobre la piel; se pueden obtener preparaciones evanescentes, poco grasas, ideales cuando se desea protección invisible y permiten la incorporación de emolientes,

hidratantes y otras sustancias que pueden tener efecto sustantivo sobre la piel, ayudando en la efectividad del producto. La principal desventaja de este tipo de formulación es el requerir repetidas aplicaciones después del baño, por ser lavables.⁽²⁰⁾ De acuerdo a su viscosidad pueden presentarse como lociones o cremas, siendo las primeras más utilizadas para el cuerpo y las segundas para el rostro.

Debido a que las emulsiones proporcionan mayores valores de FPS, son las formas cosméticas más comúnmente utilizadas en los protectores solares, específicamente las emulsiones del tipo o/w, ya que poseen mayor aceptación por parte del público, permiten una fácil distribución del producto en la piel, formando una película homogénea. Además poseen gran versatilidad, elegancia cosmética y bajo costo.^(9,18)

En la eficacia de protectores solares emulsionados, existen factores que influyen y son inherentes al desarrollo, entre ellos encontramos:

- Selección de los Filtros Solares: la eficacia de un filtro solar depende de la zona y magnitud de absorción del espectro UV, concentración empleada, sustentividad sobre la piel, resistencia al agua y al sudor, pero adicionalmente este parámetro se ve influenciado por la naturaleza de los disolventes empleados y de otros constituyentes de la formulación. Generalmente se hacen asociaciones de filtros solares químicos y físicos, para un mejor desempeño del producto, y así abarcar un amplio espectro,

tanto UVB como UVA, respetándose las restricciones legales que regulan su concentración de uso, ya que la combinación de varias sustancias podrían causar irritación cuando son aplicadas en la piel. Las mayores ventajas se presentan al combinar filtros solares que se complementen desde el punto de vista de sus perfiles de actividad espectrofotométrica.^(21,27)

La Benzofenona-3 u Oxibenzona absorbe las longitudes de onda del rango UVB, abarcando adicionalmente el UVA2 (320-340 nm)⁽⁴³⁾, permitiendo mejorar el FPS de las formulaciones que la contienen al estar en combinación con otros absorbentes del rango UVB. Los filtros químicos UVB más potentes después del Padimato O, son los cinamatos. El Octinoxato (Ethylhexyl Methoxycinnamate) es el más utilizado, y por ser un excelente cosolvente frecuentemente se asocia con otros filtros UVB.

Es importante evitar la cristalización de los filtros solares, la cual puede ocurrir cuando usamos filtros químicos sólidos, como la Benzofenona-3, en estos casos se deben emplear filtros solares líquidos, como los cinamatos.⁽²⁰⁾

- Selección del Agente Emulsificante: es importante ya que éste afecta la estabilidad, extensibilidad, adherencia y el espectro de absorción de los filtros solares. Es muy frecuente el uso de emulsificantes que formen estructuras de cristal líquido para estabilizar emulsiones o/w,

teóricamente estas estructuras crean resistencia al agua cuando se incorporan en los protectores solares, su acción se basa en el efecto hidrofóbico, por ser emulsificantes lipídicos dificultan la re-emulsificación del producto en la piel, lo cual es conveniente. Adicionalmente, estos sistemas incrementan la estabilidad y las propiedades de extensibilidad del producto en la piel.

La interfase de las emulsiones de cristal líquido está formada por varias bicapas de emulsionantes separadas entre sí por capas de agua de espesor constante, este tipo de estructura ordenada es similar a la de un liposoma multilaminar, y posee características que comparte con los líquidos (fluidez) y con los sólidos cristalinos (orden a nivel molecular). La formación de una interfase con características de cristal-líquido estabiliza las emulsiones debido a que impide que una gota se una con otras (coalescencia) y, además, retarda la evaporación del agua. En estos sistemas el emulsificante permanece en la interfase en una dirección preferencial, colocándose la cabeza polar dentro de la fase acuosa y la no polar dentro de la fase lipídica. Esta organización otorga a las emulsiones un alto poder de hidratación a la piel, debido al agua que se mantiene dentro de la red laminar. Entre estos emulsificantes podemos señalar: la mezcla de Cetearyl Olivatate y Sorbitan Olivatate; la mezcla de Cetyl Palmitate, Sorbitan Palmitate y Sorbitan Olivatate, entre otros.

Por otra parte, los emulsificantes fosfolipídicos como el cetil fosfato de potasio, además de formar estructuras de cristal líquido, son similares a los lípidos de la piel, lo cual favorece la resistencia al agua del producto.^(5,11,23,28,29)

Trabajos realizados anteriormente ⁽⁴⁴⁾, evidencian que el cetil fosfato de potasio es un emulsificante que muestra óptimas propiedades mecánicas de adhesividad, con lo cual se garantiza una mayor permanencia de los protectores solares en la piel, adicionalmente presenta mayor viscosidad en comparación a otros emulsificantes, por lo tanto, la película que se obtiene en la piel al aplicar el producto, es más uniforme y de mayor espesor, lo cual es beneficioso en el uso de protectores solares.

De igual manera presentan la ventaja de ser similar a los lípidos de la piel, formando estructuras de cristal líquido, lo cual, como comentamos anteriormente, le proporciona poder para hidratar a la piel, gracias al agua que se mantiene dentro de la red laminar.

- Selección del Sistema Solvente: la escogencia del tipo de solvente es de gran importancia al momento de incorporar los filtros solares, ya que estos pueden impedir o favorecer la disolución de los mismos en la formulación y comprometer su efectividad. Se ha observado que el uso de aceites de origen vegetal poseen cierta capacidad absorbente de las radiaciones solares, gracias a la presencia de cadenas insaturadas, por

lo que su incorporación en la fórmula sería conveniente si se desea productos de alta protección. Algunos de los aceites vegetales presentan en su composición sustancias antioxidantes como flavonoides y Vitamina E, los cuales contrarrestan los radicales libres. Entre los aceites vegetales ampliamente utilizados se encuentran: aceite de aguacate, de coco, de oliva, de almendras dulces, entre otros. Todas estas características de los aceites vegetales mencionadas anteriormente, actúan favorablemente en la efectividad del protector solar.

El uso de ésteres tales como los triglicéridos del ácido cáprico/caprílico, son de gran ayuda, pues contribuyen igualmente a mantener disueltos los filtros solares químicos sólidos y a su vez aumentan el FPS, mejorando la extensibilidad, así como disminuyendo la sensación grasosa al aplicar los productos antisolares sobre la piel ^(18,20,30,31)

- Tamaño de partícula de filtros físicos: al disminuir el tamaño de partícula se logra bloquear el paso de las radiaciones UV, sin interferir con el paso de la luz visible, lo que permite utilizar este tipo de filtros en protectores solares, sin que presente el efecto cubriente poco estético.⁽²⁰⁾
- Incorporación de Agentes que imparten Resistencia al Agua: son sustancias que evitan que el protector solar sea removido fácilmente con agua, dicha característica es importante para evitar la remoción de los

protectores solares en playas, piscinas y durante actividades físicas que generan sudoración.

Existen dos mecanismos por los cuales estas sustancias actúan: mediante la formación de una película de espesor uniforme, como en el caso de los polímeros, entre los cuales se encuentran: polímeros de PVP (copolímero hexadeceno / PVP y copolímero eicoseno / PVP), acrilatos y metacrilatos, que son ideales para impartir resistencia al agua porque aumentan la sustentividad en la piel, ya que forman una película coherente y gruesa adecuada, lo cual evita la pérdida del producto por factores externos; y por medio de la formación de una barrera hidrofóbica, como los aceites y las siliconas (también de naturaleza polimérica, que adicionalmente otorgan buenas características sensoriales y permiten la disolución de los filtros químicos sólidos).

En general, las propiedades fisicoquímicas de las siliconas conducen a una impresionante gama de propiedades y beneficios que incluyen adherencia, reducción de sensación grasosa o aceitosa de otros ingredientes (como los filtros solares), la permeabilidad (es decir, películas no oclusivas "respirables"), son emolientes, tacto suave, efecto de barrera y sustentividad.

La habilidad de formación de película de diversas siliconas está relacionada con su estructura molecular, la cual está basada en una

cadena de silicio y oxígeno con grupos metilo. Dando como resultado materiales que son líquidos hidrofóbicos a temperatura ambiente.

Las siliconas también presentan baja tensión superficial, lo cual representa una importancia fundamental en las propiedades de extensibilidad y la habilidad de formación de película. Además, las siliconas permanecen en el estrato córneo y no son absorbidas en las capas profundas de la piel, por lo tanto, son particularmente útiles para preparaciones tópicas desde una perspectiva segura.^(5,23,32,33)

- Otros aditivos: existen diversas sustancias que se pueden incluir en la formulación de protectores solares, las cuales pueden contribuir en el aumento de su eficacia, entre ellas se encuentran: extractos vegetales, vitaminas, antioxidantes y quelantes.

Extractos vegetales: se ha determinado que algunas plantas poseen en su composición sustancias de acción fotoprotectora, como flavonoides, derivados antraquinónicos libres y combinados, carotenoides, oligoelementos y Vitaminas E y C. Estas sustancias están presentes en concentraciones variadas y muchas veces se combinan entre ellas. Por lo tanto, cuando son combinados con filtros químicos y físicos potencian la fotoprotección. Entre los extractos vegetales más empleados se encuentran: aloe vera, Ginkgo biloba, frágula o cáscara sagrada, camomila, entre otros. Adicionalmente, ciertos extractos como el aloe vera tienen acción hidratante; la camomila y la caléndula poseen efecto

calmante de la piel. El té verde tiene la capacidad de reducir el eritema y el edema causado por la exposición a los rayos solares. Por todas estas razones, el empleo de extractos vegetales en protectores solares se encuentra bien justificado. ^(18,34,35)

Vitaminas: son empleadas por sus grandes ventajas, algunas de ellas poseen propiedades antioxidantes, re-epitelizantes e hidratantes. Las más utilizadas son: Vitamina E, C y B₅ (D-pantenol) ⁽¹⁸⁾

La Vitamina E es el principal antioxidante lipofílico de la piel y el más usado para las formulaciones tópicas. Se encuentra en la piel, y juega un papel importante en la protección de biomoléculas ante el estrés oxidativo.⁽¹¹⁾

Antioxidantes y Quelantes: se emplean con el fin de evitar la oxidación de componentes sensibles a la acción del oxígeno, catalizada por la luz, calor y metales pesados, ya que transforman a los radicales libres nocivos en sustancias que no contienen electrones desapareados, haciéndolos no reactivos. Los antioxidantes aplicados tópicamente ayudan a reducir los radicales libres originados por las radiaciones UV. Los antioxidantes mayormente utilizados en este tipo de productos son: butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), Vitamina E y ácido cítrico.^(18,35)

- Material de Empaque: es fundamental una correcta elección del material de empaque, ya que los filtros UV líquidos y los emolientes incluidos en la formulación pueden afectar el material elegido, ocurriendo como

consecuencia una posible decoloración, fractura y descomposición del empaque.⁽³⁶⁾

Lo anteriormente descrito corresponde a los factores inherentes al desarrollo del producto, de la misma manera, hay factores inherentes al uso del mismo, que pueden afectar su función fotoprotectora, tales como: cantidad de producto aplicado, sudoración, fricción o roce, inmersión en agua y fotodegradación, por lo tanto, el espesor de la película protectora que se encuentra sobre la piel va a ser cada vez menor, con lo que disminuye la protección, de allí la importancia de la re-aplicación de los protectores solares, generalmente se recomienda hacer una nueva aplicación cada dos a tres horas, con el fin de obtener el nivel de protección indicado en el producto.^(11,37)

Se estima que, en promedio, los consumidores utilizan una cantidad de protector solar comprendida entre 0,5 y 1 mg por centímetro cuadrado de piel, cantidad que es la mitad o menos que la usada en la metodología para determinar el Factor de Protección Solar (FPS), que determina la eficacia de estos productos. Por lo tanto, la protección brindada por el producto en condiciones reales será menor a la que le correspondería de acuerdo a su FPS, determinado por el Método Internacional para la determinación del FPS⁽³⁹⁾, por esta razón se admite que el FPS real es aproximado a 1/3 del valor declarado.⁽¹¹⁾

Para determinar la eficacia de los protectores solares las autoridades sanitarias regulatorias han definido el Factor de Protección Solar (FPS), el cual mide la protección frente a la radiación UVB.

El FPS se define como el cociente de la Dosis Mínima Eritematosa (DEM, por sus siglas en inglés) de la piel protegida con protector solar entre la DEM de la piel sin protección. La DEM es la cantidad de energía UVB, medida en Joules/m², requerida para producir la primera reacción de enrojecimiento perceptible en la piel. Por tanto el FPS se puede interpretar como el factor por el que se ve incrementada la resistencia a la radiación UVB de la piel sin quemarse, al aplicar 2 mg/cm² de protector solar. ^(14,37-39)

El método oficial, de carácter obligatorio e internacionalmente aceptado para la determinación *in vivo* del FPS, se encuentra publicado en la Guía International Sun Protection Factor (SPF) Test Method, del año 2006.

Este método consiste en un estudio clínico, con voluntarios sanos a los que se les aplica una dosis de 2 mg/cm² del producto y luego se procede a irradiar con una fuente de radiación UV artificial (simulador solar), la cual emite un espectro continuo en la región UV (290-400 nm).⁽³⁹⁾ El método *in vivo* se basa en la respuesta eritematosa de la piel frente a la radiación UVB. Aún cuando no se ha encontrado una buena correlación entre los métodos *in vivo* e *in vitro*, estos últimos son empleados con frecuencia por el investigador, a modo de obtener la primera orientación del valor del FPS de su producto. ⁽¹⁴⁾

Se han desarrollado diversos métodos *in vitro*, los cuales se basan en la medición espectrofotométrica (longitud de onda de 290-400 nm) del protector solar. Las medidas del FPS *in vitro*, tienen un indudable valor como metodología complementaria al FPS *in vivo*, por razones económicas, prácticas y éticas; pudiendo utilizarse de manera rutinaria, aunque no como sustituto del mismo. ^(37,40)

Las metodologías *in vitro* adquieren un papel importante durante la etapa de desarrollo del producto, o en estudios comparativos entre diferentes formulaciones. Estas técnicas permiten la realización de múltiples estudios, entre los que destacan: la influencia de diferentes extractos naturales en el FPS, efecto de diferentes ingredientes en el FPS, elección de la combinación óptima de los diferentes filtros UV o estudios de la fotoprotección que proporcionan nuevas sustancias para ser usadas como filtros UV, entre otros.

^(41,42)

Los científicos y formuladores de protectores solares se han visto obligados a mantenerse en constante avance y desarrollo, para crear nuevos productos que sean realmente efectivos y satisfagan la necesidad de la población. Es por ello que como Farmacéuticos nos sentimos en la obligación de colaborar con este problema de salud pública, como es el cáncer de piel, desarrollando protectores solares efectivos.

Uno de los propósitos de nuestra investigación fue aportar información sobre la formulación de protectores solares. A su vez, empleamos un método espectrofotométrico de evaluación “*in vitro*”, como parámetro referencial de efectividad de los protectores, el cual facilita la labor del formulador durante el desarrollo de los productos.

Objetivo General

Evaluar la influencia de diferentes emulsificantes, polímeros y siliconas sobre el FPS *in vitro* de un protector solar.

Objetivos Específicos

- Formular protectores solares con tres diferentes emulsificantes.
- Formular protectores solares con tres diferentes polímeros.
- Formular protectores solares con tres diferentes siliconas.
- Evaluar el FPS *in vitro* de cada uno de los protectores solares formulados.

Metodología

Formulación de Protectores Solares

Se utilizó el método de ensayo y error para desarrollar las fórmulas, partiendo de una extensa revisión bibliográfica.

Para la formulación de protectores solares con diferentes emulsificantes, se seleccionaron tres de diferente naturaleza química, los cuales fueron los siguientes:

- Ceteareth-12 y Ceteareth-20
- Cetyl phosphate of potassium
- Cetearyl olivate and sorbitan olivate

Los emulsificantes Ceteareth-12 y Ceteareth-20, son agentes emulsificantes de tipo no iónico, de la subfamilia de los alcoholes etoxilados, ampliamente utilizados en la formulación de emulsiones cosméticas. Su concentración de uso para elaborar emulsiones o/w es de 1-3% de la mezcla de ellos, dicha combinación da como resultado formulaciones estables.

Otro de los emulsificantes evaluados fue el Cetyl phosphate of potassium, el cual es un emulsificante de tipo aniónico, posee una configuración análoga a los fosfolípidos de la piel, con lo cual aumenta la sustentividad del protector

solar, adicionalmente ofrece la ventaja de favorecer la formación de estructuras de cristal líquido, lo cual impartiría cierto grado hidratación a la piel.

La mezcla de Cetearyl olivate and sorbitan olivate, es una combinación de agentes emulsificantes de tipo no iónico, derivado del aceite de oliva, el cual favorece la formación de estructuras de cristal líquido en la formulación, ideales para evitar la coalescencia de las gotículas y por consiguiente estabilizar la emulsión, además de proporcionar hidratación a la piel. Se recomienda su inclusión en protectores solares en concentraciones de uso de 2-5%.

La concentración empleada de los emulsificantes fue 2% y se mantuvo constante en todas las fórmulas, con la finalidad de evitar posibles alteraciones por la inclusión de una variable adicional.

Para formular protectores solares con tres diferentes polímeros, se seleccionó uno de los emulsificantes de estudio (Cetyl phosphate of potassium 2%) y se mantuvo fijo en todas las formulaciones siguientes, para mantener una continuidad en la investigación. Los polímeros incluidos, se seleccionaron de acuerdo a su mecanismo de formación de película, los cuales eran diferentes, tales como: formación de película hidrofóbica; formación de película hidrofílica y se realizó la combinación de ambos mecanismos, mediante la mezcla de dos polímeros diferentes. Los polímeros a evaluar fueron los siguientes:

- Carbomer

- PVP/Hexadecene Copolymer
- Xanthan Gum
- PVP/Hexadecene Copolymer + Xanthan Gum

El Carbomer es un agente polimérico de naturaleza hidrofílica, derivado del ácido acrílico. Este debe ser previamente hidratado en agua y neutralizado con un agente alcalino, como la trietanolamina. Su mecanismo para impartir resistencia al agua es por la formación de una película densa y continua sobre la piel.

El PVP/Hexadecene Copolymer, es un agente polimérico sintético, de naturaleza hidrofóbica, el cual se incluye en la fase oleosa de la formulación. Su mecanismo para impartir resistencia al agua es por la formación una barrera hidrofóbica, que disminuye la lavabilidad de las emulsiones o/w.

La Xanthan Gum, es un polisacárido de naturaleza hidrofílica, con características poliméricas, obtenido por métodos de fermentación. Debe ser hidratado en agua para su incorporación en las formulaciones. Su mecanismo para impartir resistencia al agua es por la formación de una película densa y coherente sobre la piel.

La concentración utilizada de los polímeros fue diferente, para el Carbomer empleamos 0,05%, para el PVP/Hexadecene Copolymer se utilizó 2%, para Xanthan Gum 0,75% y en la mezcla de PVP/Hexadecene Copolymer +

Xanthan Gum 2% y 0,75% respectivamente. Sin embargo las formulaciones se realizaron manteniendo un rango de viscosidad similar entre ellas.

Para la formulación de protectores solares con diferentes siliconas, se seleccionó uno de los polímeros evaluados (PVP/Hexadecene Copolymer 2%) y se mantuvo fijo en todas las formulaciones siguientes. Las siliconas empleadas se seleccionaron de acuerdo a su capacidad de mejorar las características sensoriales en la piel.

Las siliconas evaluadas fueron las siguientes:

- Phenyl Trimethicone
- Caprylyl Methicone
- Cyclopentasiloxano, Dimethiconol

La Phenyl Trimethicone, es una silicona de naturaleza hidrofóbica, que proporciona al producto características de brillo por el grupo fenilo presente en su estructura, disminuye la sensación grasa de los productos que las contienen, lo cual es muy conveniente en este tipo de productos que poseen una gran proporción de componentes oleosos, entre ellos los filtros químicos y sus co-solventes. Tiene la capacidad de impartir resistencia al agua por sus propiedades de formar una barrera hidrofóbica.

La Caprylyl Methicone, es una silicona de volatilidad media, de naturaleza hidrofóbica, que atribuye al producto características de deslizabilidad y

extensibilidad, facilitando la distribución del protector solar en la piel. Tiene la capacidad de impartir resistencia al agua por sus propiedades de formar una barrera hidrofóbica. Debe ser incluida a temperaturas menores de 40°C para evitar su volatilización. Su concentración de uso varía según la característica sensorial y de resistencia al agua que se desee en la formulación.

La mezcla de Cyclopentasiloxano/Dimethiconol, son siliconas de naturaleza hidrofóbica, que atribuyen al producto características de tacto ligero, disminuyen la sensación grasosa a la formulación, aumentan la extensibilidad y adherencia del producto. Tienen la capacidad de impartir resistencia al agua por sus propiedades de formar una barrera hidrofóbica.

La concentración utilizada de todas las siliconas a evaluar, fue 7% y se mantuvo constante en todas las fórmulas, con la finalidad de evitar posibles alteraciones por la inclusión de una variable adicional.

De cada uno de los diferentes protectores solares formulados, se prepararon tres (3) lotes de cien gramos (100 g), las cuales se dejaron reposar por un tiempo de 48 horas antes de proceder con la lectura, con la finalidad de garantizar la estabilización interna del sistema.

Determinación del FPS *in vitro*

Se determinó el FPS *in vitro* utilizando el método espectrofotométrico propuesto por Vogelmann J.H *et al* ⁽⁴²⁾ modificado. Las lecturas se realizaron

tomando en cuenta el espectro de absorción UVB y la longitud de onda crítica (308 nm) establecida en el Método Internacional para la determinación del FPS ⁽³⁹⁾, utilizando el espectrofotómetro Cecil CE2041[®], empleando como estándar de referencia la fórmula P₇ propuesta en el Método Internacional para la determinación del FPS ⁽³⁹⁾, y como fórmula control los filtros utilizados en la misma concentración de las formulaciones evaluadas, disueltos en el solvente de análisis.

El cálculo del FPS *in vitro* de las fórmulas evaluadas, se realizó mediante la siguiente fórmula, propuesta por Vogelmann J.H *et al* ⁽⁴²⁾:

$$\text{FPS } in \text{ vitro} = \frac{\text{FPS}_{\text{patrón}} \times \sum A_{\text{muestra}} (260-360 \text{ nm})}{A_{\text{patrón}} (260-360 \text{ nm})}$$

Fórmula de Referencia propuesta en el Método Internacional ⁽³⁹⁾

Fórmula P7: Bajo FPS (FPS 4)

Fase	Ingredientes	% p/p
A	Lanolina	5
	Homosalato	8
	Petrolato	2,5
	Ácido esteárico	4
	Propilparabeno	0,05
B	Metilparabeno	0,1
	EDTA disódico	0,05
	Propilenglicol	5
	Trietanolamina	1
	Agua	74,3

Técnica de Manufactura:

Calentar Fases A y B por separado a 77 y 82 °C respectivamente, con constante agitación. Luego, añadir lentamente Fase A sobre Fase B con agitación y continuar agitando hasta que la emulsión formada se enfríe a temperatura de 15 a 30 °C. Agregar agua purificada suficiente para obtener 100 gramos de preparación de protector solar estándar.

Solventes utilizados en el análisis:

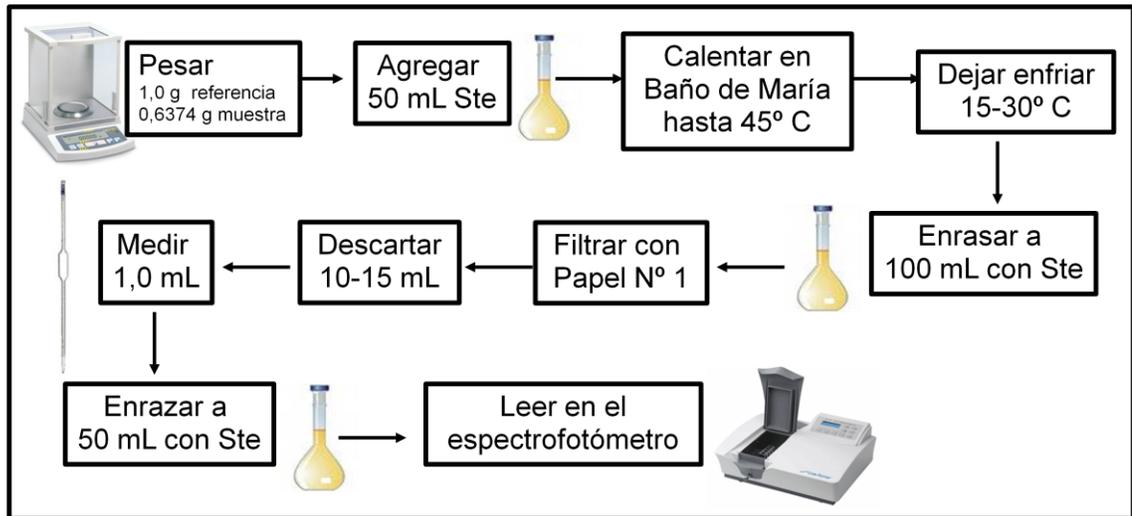
- Ácido acético glacial
- Etanol desnaturalizado

Mezcla de Solventes:

1% Ácido acético glacial en etanol desnaturalizado

La mezcla de solventes utilizada es la reportada en el Método Internacional ⁽³⁹⁾, ya que la utilizada en el método propuesto por Vogelmann J.H *et al* ⁽⁴²⁾ no favorece la completa disolución de la fórmula de referencia P7 y de las formulaciones evaluadas.

Tratamiento de la fórmula de referencia P7 y de las muestras:



Procesamiento de datos:

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa GraphPad Prism[®], y el análisis estadístico empleado fue ANOVA de una vía, para realizar la comparación del FPS de las diferentes formulaciones elaboradas y determinar si existen diferencias significativas entre ellas.

Resultados

Formulaciones

Tabla I- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Emulsificantes

Fase	Ingredientes INCI	F01 % p/p	F02 % p/p	F03 % p/p
	Cetyl Alcohol	2	2	2
	Glyceryl Stearate	3	3	3
A	Caprylic/capric triglyceride	9	9	9
	Persea gratissima (Avocado) oil	4	4	4
	Cetyl phosphate of potassium	----	2	----
	Ceteareth-12	1	----	----
	Ceteareth-20	1	----	----
	Cetearyl olivate and sorbitan olivate	----	----	2
	Ethylhexyl Methoxycinnamate	4	4	4
B	Benzophenone-3	4	4	4
	Water	66,7	66,7	66,7
C	Disodium EDTA	0,2	0,2	0,2
	Propylene glycol	5	5	5
	DMDM Hydantoin Iodopropynyl Butylcarbamate	0,1	0,1	0,1

Emulsificantes utilizados en las 3 formulaciones:

F01 Ceteareth-12 y Ceteareth-20

F02 Cetyl phosphate of potassium

F03 Cetearyl olivate and sorbitan olivate

Técnica de Manufactura:

Se prepararon pesando cada una de las fases por separado, luego se calentaron las fases A y C a 75°C aproximadamente, a la fase oleosa caliente se le agregó la fase B (Benzofenona-3) y se mezcló hasta disolución completa.

Luego se procedió a mezclar la fase oleosa y acuosa empleando un equipo IKA® RW16, provisto de un agitador de hélice, por 10 minutos aproximadamente a 300 rpm, hasta que la emulsión alcanzó la temperatura ambiente (25°C).

Tabla II- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Polímeros

Fase	Ingredientes INCI	F04 % p/p	F05 % p/p	F06 % p/p	F07 % p/p
	Cetyl Alcohol	2	2	2	2
	Glyceryl Stearate	3	3	3	3
A	Caprylic/capric triglyceride	9	9	9	9
	Persea gratissima (Avocado) oil	4	4	4	4
	Cetyl phosphate of potassium	2	2	2	2
	Ethylhexyl Methoxycinnamate	4	4	4	4
	PVP/Hexadecene Copolymer	----	2	----	2
B	Benzophenone-3	4	4	4	4
	Water	66,15	64,7	65,95	63,95
	Disodium EDTA	0,2	0,2	0,2	0,2
	Carbomer	0,05	----	----	----
C	Xanthan Gum	----	----	0,75	0,75
	Triethanolamine	0,5	----	----	----
	Propylene glycol	5	5	5	5
	DMDM Hydantoin Iodopropynyl Butylcarbamate	0,1	0,1	0,1	0,1

Polímeros utilizados en las formulaciones:

F04 Carbomer

F05 PVP/Hexadecene Copolymer

F06 Xanthan Gum

F07 PVP/Hexadecene Copolymer + Xanthan Gum

Técnica de Manufactura:

Se realizó de la misma manera que las fórmulas de la Tabla I, con excepción de la fórmula F04 (Carbomer), en la cual se dejó hidratando previamente el polímero en agua, durante 10 minutos. Para la fórmula F06 y F07, se realizó la dispersión de Xanthan Gum en agua, utilizando el agitador IKA® RW16 a altas revoluciones por 20 minutos.

Tabla III- Fórmulas de Protectores Solares con diferentes Siliconas

Fase	Ingredientes INCI	F08 % p/p	F09 % p/p	F10 % p/p
	Cetyl Alcohol	2	2	2
	Glyceryl Stearate	3	3	3
A	Caprylic/capric triglyceride	9	9	9
	Persea gratissima (Avocado) oil	4	4	4
	Cetyl phosphate of potassium	2	2	2
	Ethylhexyl Methoxycinnamate	4	4	4
	PVP/Hexadecene Copolymer	2	2	2
	Cyclopentasiloxano, Dimethiconol	----	----	7
	Phenyl Trimethicone	7	----	----
B	Benzophenone-3	4	4	4
C	Water	57,7	57,7	57,7
	Disodium EDTA	0,2	0,2	0,2
	Propylene glycol	5	5	5
	DMDM Hydantoin Iodopropynyl Butylcarbamate	0,1	0,1	0,1
D	Caprylyl Methicone	----	7	----

Siliconas utilizadas en las 3 formulaciones:

F08 Phenyl Trimethicone

F09 Caprylyl Methicone

F10 Cyclopentasiloxano, Dimethiconol

Técnica de Manufactura:

Se realizó de la misma manera que las fórmulas de la Tabla I. En la formula F09 (Caprylyl Methicone), debido a las características volátiles de esta silicona, se añadió luego de la disminución de la temperatura de la mezcla (fase D).

Determinación de FPS *in vitro*

Tabla IV- Valores de FPS *in vitro* de los Agentes Emulsificantes evaluados

Lote	FPS Control	FPS F01	FPS F02	FPS F03
1	34,24	30,65	41,58	38,25
2	34,19	35,77	33,86	33,42
3	34,37	36,45	35,17	30,60
Promedio	34,24	34,29	36,87	34,09

Control: mezcla de Filtros Químicos UV en el solvente de estudio.

F01: Fórmula con Cetareth-12 y Cetareth-20

F02: Fórmula con Cetyl phosphate of potassium

F03: Fórmula con Cetaryl olivate and sorbitan olivate

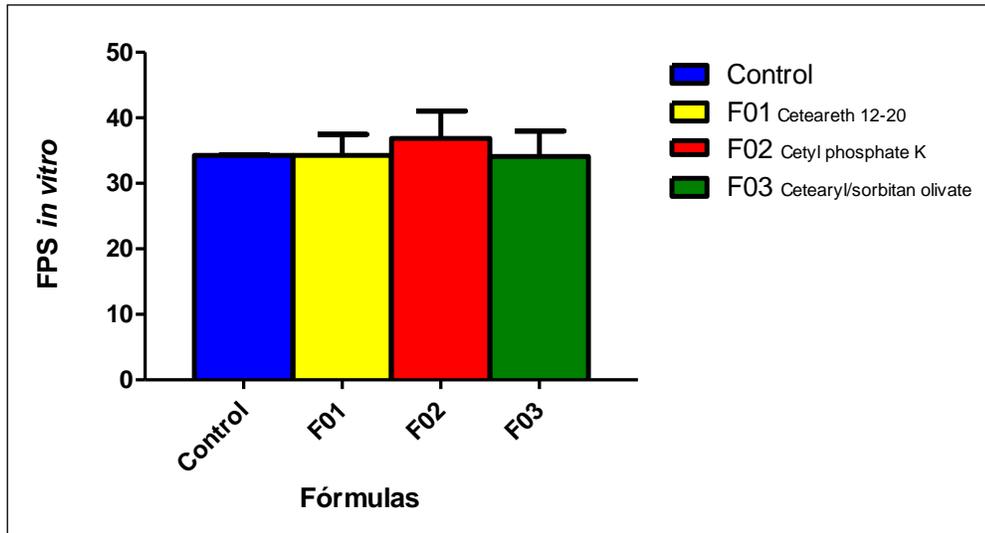


Gráfico N°1 Evaluación de la influencia de Agentes Emulsificantes en el FPS *in vitro* de un Protector Solar

Tabla V- Valores de Absorbancia de los Agentes Emulsificantes evaluados a la longitud de onda crítica (308 nm)

Lote	Absorbancia Control	Absorbancia F01	Absorbancia F02	Absorbancia F03
1	0,725	0,583	0,811	0,685
2	0,700	0,642	0,642	0,642
3	0,675	0,663	0,739	0,612
Promedio	0,700	0,629	0,730	0,646

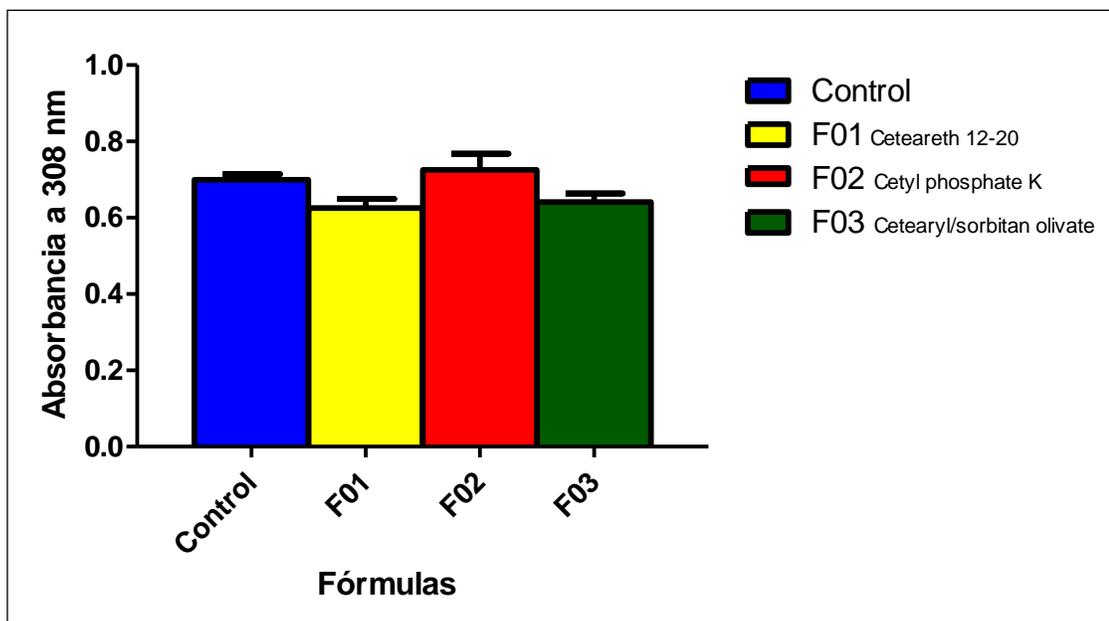


Gráfico N°2 Evaluación de la influencia de Agentes Emulsificantes a la longitud de onda crítica (308 nm)

De acuerdo a los resultados obtenidos, la fórmula F02 (Cetyl phosphate of potassium), muestra mayor valor de FPS *in vitro*, sin embargo no existe diferencia significativa ($p < 0.05$) en los datos analizados para los diferentes emulsificantes evaluados.

Al analizar los agentes emulsificantes a la longitud de onda crítica (308 nm), establecida por el Método Internacional para la determinación del FPS⁽³⁹⁾, que representa la longitud de onda en la cual se observa mayor respuesta eritematosa en la piel tras la exposición a las radiaciones UV, no se presenta diferencia significativa entre ellos, con lo cual se evidencia que los agentes emulsificantes evaluados no influyen en el espectro de absorción de los protectores solares analizados.

Tabla VI- Valores de FPS *in vitro* de los Polímeros evaluados

Lote	FPS F02	FPS F04	FPS F05	FPS F06	FPS F07
1	41,58	32,44	36,73	32,01	37,11
2	33,86	32,10	34,09	36,58	39,09
3	35,17	33,30	33,03	34,61	33,29
Promedio	36,87	32,61	34,62	34,40	36,50

F02: Fórmula con Cetyl phosphate of potassium como Emulsificante, sin polímero.

F04: Fórmula con Carbomer

F05: Fórmula con PVP/Hexadecene Copolymer

F06: Fórmula con Xanthan Gum

F07: Fórmula con PVP/Hexadecene Copolymer y Xanthan Gum

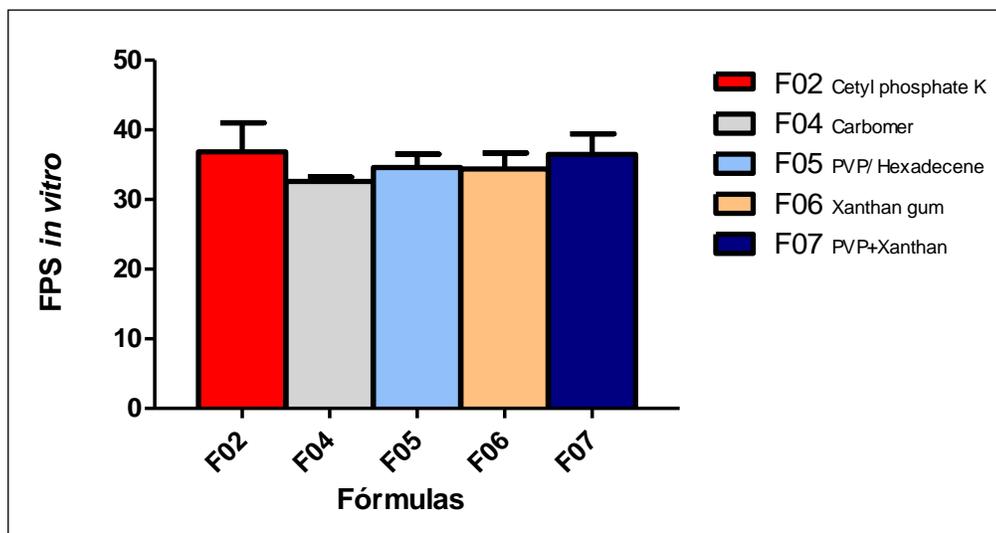


Gráfico N° 3 Evaluación de la influencia de Polímero en el FPS *in vitro* de un Protector Solar

Tabla VII- Valores de Absorbancia de los Polímeros evaluados a la longitud de onda crítica (308 nm)

Lote	Absorbancia F02	Absorbancia F04	Absorbancia F05	Absorbancia F06	Absorbancia F07
1	0,800	0,636	0,686	0,631	0,730
2	0,650	0,658	0,653	0,695	0,725
3	0,725	0,638	0,629	0,699	0,660
Promedio	0,725	0,644	0,656	0,675	0,705

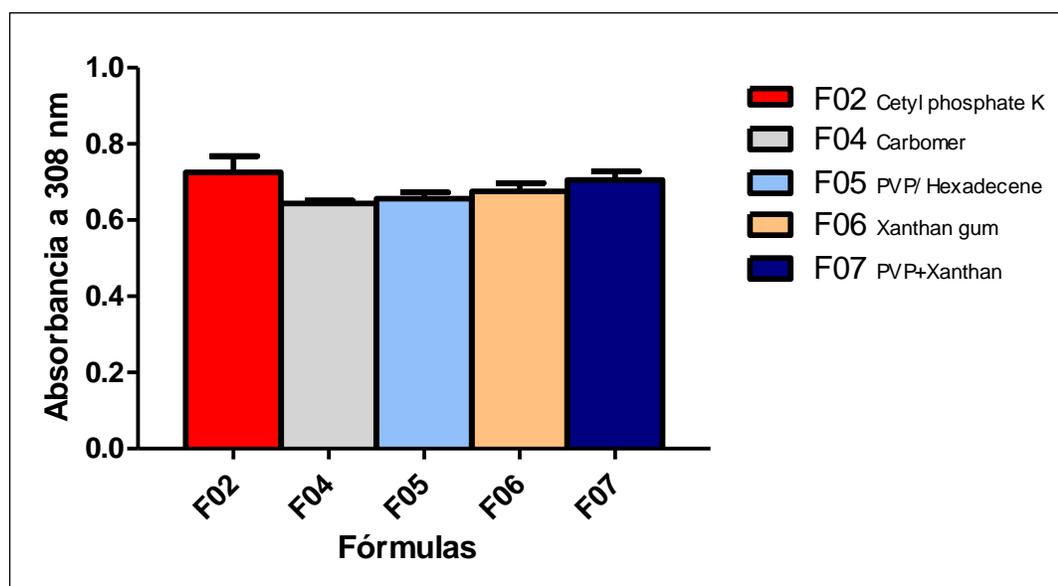


Gráfico N°4 Evaluación de la influencia de Polímeros a la longitud de onda crítica (308 nm)

De acuerdo a los resultados obtenidos, la fórmula F07 (mezcla de PVP/Hexadecene Copolymer y Xanthan Gum), muestra mayor valor de FPS *in vitro*, aún cuando esta diferencia no es significativa estadísticamente.

Al comparar los valores de las formulaciones que contienen polímeros, contra la fórmula F02 sin polímero, encontramos igualmente que no existe una diferencia

significativa, con lo cual observamos que ni los polímeros ni la mezcla de estos, influyen en el espectro de absorción de los protectores solares.

Igualmente, al analizar las formulaciones con polímeros a la longitud de onda crítica (308 nm), no se observa diferencia significativa entre ellas, con lo cual se evidencia nuevamente que dichos polímeros evaluados no influyen en el espectro de absorción de los protectores solares.

Tabla VIII- Valores de FPS *in vitro* de las Siliconas evaluadas vs Fórmula con

Polímero

Lote	FPS F05	FPS F08	FPS F09	FPS F10
1	36,73	38,89	38,27	38,65
2	34,09	36,11	38,04	36,64
3	33,03	34,50	36,91	38,16
Promedio	34,62	36,50	37,74	37,82

F05: Fórmula con PVP/Hexadecene Copolymer como Polímero, sin Silicona.

F08: Fórmula con Phenyl Trimethicone

F09: Fórmula con Caprylyl Methicone

F10: Fórmula con Cyclopentasiloxano/Dimethiconol

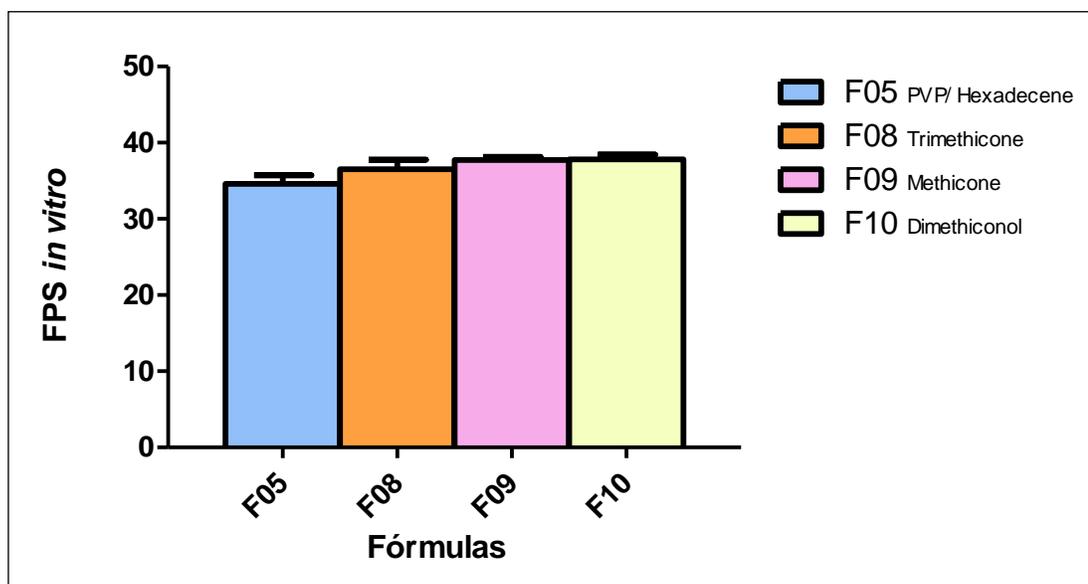


Gráfico N° 5 Evaluación de la influencia de Siliconas en el FPS *in vitro* de un Protector Solar

Tabla IX- Valores de Absorbancia de las Siliconas vs Fórmula con Polímero evaluadas a la longitud de onda crítica (308 nm)

Lote	Absorbancia F05	Absorbancia F08	Absorbancia F09	Absorbancia F10
1	0,686	0,786	0,706	0,756
2	0,653	0,693	0,720	0,682
3	0,629	0,640	0,715	0,729
Promedio	0,656	0,706	0,713	0,722

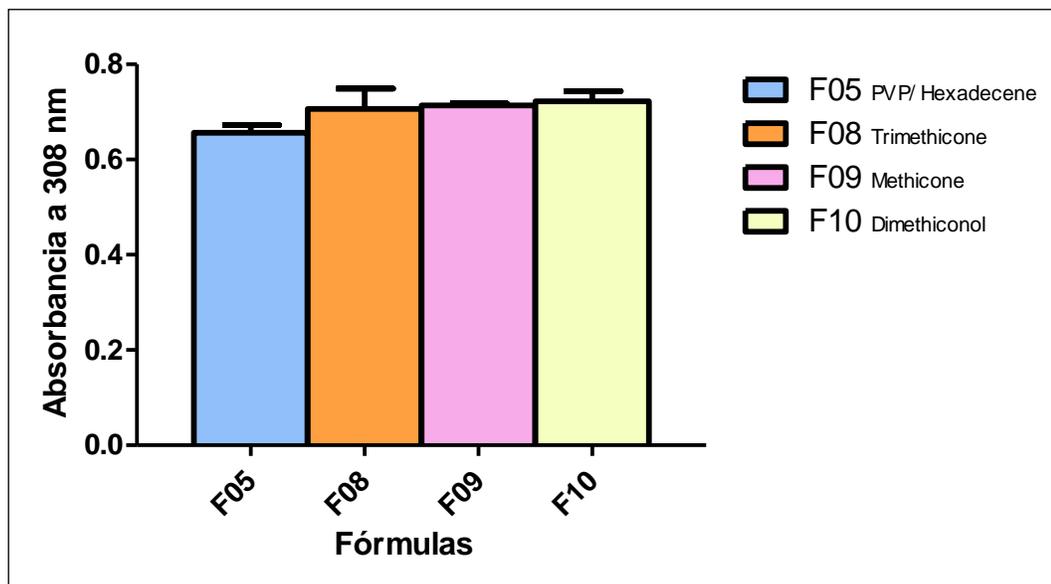


Gráfico N°6 Evaluación de la influencia de Siliconas vs Fórmula con Polímero a la longitud de onda crítica (308 nm)

Al evaluar las formulaciones con diferentes siliconas, no se observaron diferencias significativas entre ellas en cuanto a sus valores de FPS *in vitro*, adicionalmente, al comparar estas formulaciones con la fórmula F05 (PVP/Hexadecene Copolymer como Polímero, sin Silicona) tampoco se observa diferencia significativa, con lo cual determinamos que las siliconas evaluadas no influyen en el espectro de absorción de los protectores solares que las contienen. De la misma manera, no existe diferencia significativa, al evaluar dichas formulaciones a la longitud de onda crítica (308 nm).

Tabla X- Valores de FPS *in vitro* de las Siliconas evaluadas vs Fórmula sin Polímero

Lote	FPS F02	FPS F08	FPS F09	FPS F10
1	41,58	38,89	38,27	38,65
2	33,86	36,11	38,04	36,64
3	35,17	34,50	36,91	38,16
Promedio	36,87	36,50	37,74	37,82

F02: Fórmula con Cetyl phosphate of potassium como Emulsificante, sin polímero.

F08: Fórmula con Phenyl Trimethicone

F09: Fórmula con Caprylyl Methicone

F10: Fórmula con Cyclopentasiloxano/Dimethiconol

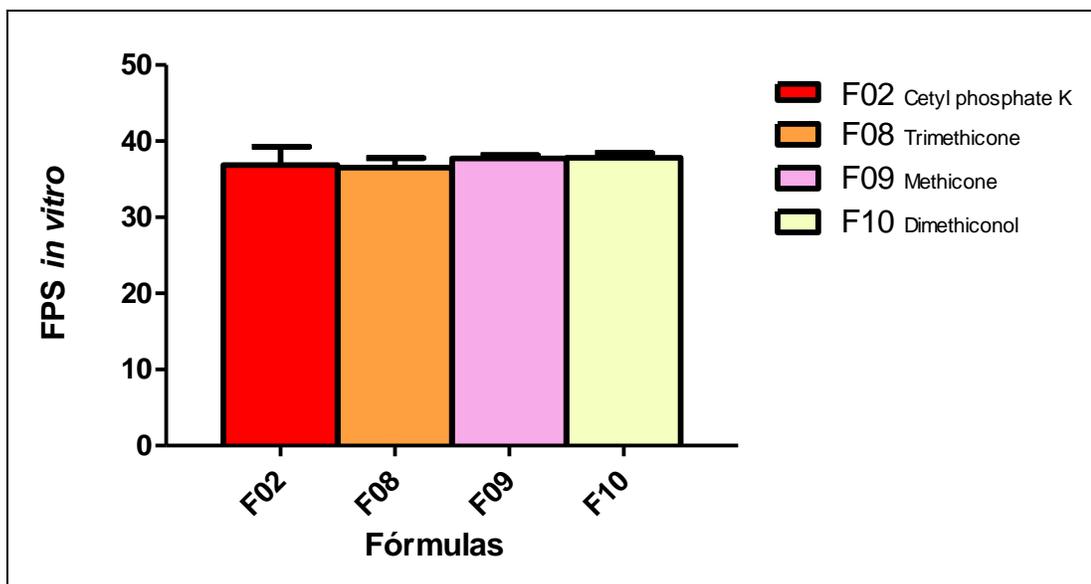


Gráfico N° 7 Evaluación de la influencia de Siliconas en el FPS *in vitro* de un Protector Solar sin Polímero

Tabla XI- Valores de Absorbancia de las Siliconas evaluadas vs Fórmula sin Polímero a la longitud de onda crítica (308 nm)

Lote	Absorbancia F02	Absorbancia F08	Absorbancia F09	Absorbancia F10
1	0,800	0,786	0,706	0,756
2	0,650	0,693	0,720	0,682
3	0,725	0,640	0,715	0,729
Promedio	0,725	0,706	0,713	0,722

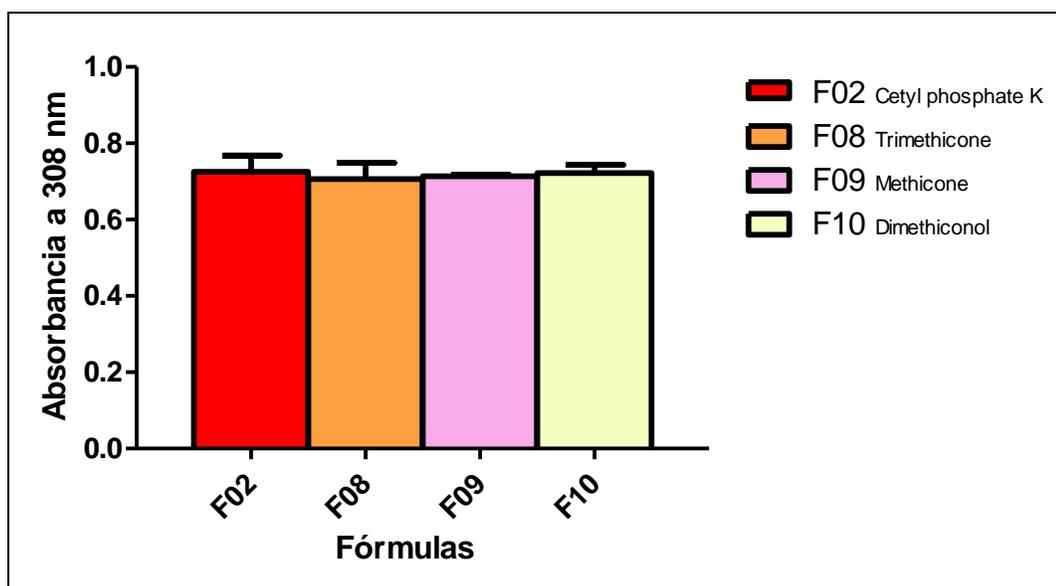


Gráfico N°8 Evaluación de la influencia de Siliconas a la longitud de onda crítica (308 nm)

Al comparar las formulaciones que contienen diferentes siliconas y la fórmula F02 (Cetyl phosphate of potassium como Emulsificante, sin polímero y sin silicona añadidos), no presentan diferencias significativas entre ellas en cuanto a sus valores de FPS *in vitro*, evidenciando nuevamente que las siliconas no

influyen en el espectro de absorción de los protectores solares, ocurriendo lo mismo al analizar las formulaciones a la longitud de onda crítica (308 nm)

Discusión y Conclusiones

Analizando las sumatorias de las absorbancias en el rango comprendido entre 260-360 nm propuesto por Vogelmann J.H *et al*⁽⁴²⁾ y la absorbancia en la longitud de onda crítica (308 nm de acuerdo al Método Internacional para la determinación del FPS⁽³⁹⁾), en la cual se observa la mayor respuesta eritematosa, con la finalidad de observar si puede ocurrir un desplazamiento de la banda de absorción de los protectores solares evaluados. Con estos dos parámetros evaluados se obtiene un estimado de la capacidad de absorción UVB de los protectores solares analizados de manera *in vitro*.

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, según la metodología utilizada, no se observaron diferencias significativas en los valores de FPS *in vitro* medidos en las diferentes formulaciones, con lo que estimamos que ninguno de los ingredientes evaluados (emulsificantes, polímeros y siliconas) influyen en la absorbancia y por ende, tampoco influyen en el FPS *in vitro* de un protector solar. Este resultado, pudiera explicarse con base a las estructuras químicas de los ingredientes estudiados, ya que éstos no presentan insaturaciones conjugadas o grupos cromóforos (donadores de electrones) que puedan absorber las radiaciones en el espectro UV.

Igualmente, puede deberse a que la metodología utilizada no contempla otros parámetros que influyen en el FPS de un producto, tales como: características del sustrato, espesor y calidad de la película (con el método empleado se diluye

el protector solar) y la interacción de la piel con el protector solar, que según reportan los autores consultados, influyen en el FPS.

Aún cuando no se observaron diferencias significativas en los valores de FPS *in vitro* de los diferentes protectores solares evaluados, es importante considerar que la selección y el añadido de ingredientes, tales como: emulsificantes, polímeros y siliconas, pueden influir mejorando las propiedades organolépticas, fisicoquímicas y mecánicas de los productos, más no modificarían la absorbancia del protector solar, la cual vendría determinada únicamente por la acción de los filtros químicos empleados.

Sin embargo, la efectividad de un protector solar, es el resultado de la interacción del producto con la piel, frente a las radiaciones UV, donde otros factores juegan un papel importante, como son: el espesor de la película sobre la piel y las características intrínsecas de la misma, es decir, del sustrato donde inciden estas radiaciones; siendo estos factores quizás los más determinantes al correlacionar los métodos *in vivo* e *in vitro*.

Numerosos autores han reportado que los ingredientes estudiados en este trabajo, son fundamentales en la formulación de protectores solares, ya que imparten estabilidad al sistema y contribuyen a la formación de una película que se encarga de retener los filtros solares UV en la piel, por mayores períodos.

Adicionalmente, cabe destacar que por su naturaleza hidrófoba, las siliconas ofrecen beneficios a los protectores solares, ya que forman una película coherente y continua sobre la piel, aunado a sus excelentes propiedades

organolépticas de buenas características sensoriales y ofrecen resistencia al agua.

Un protector solar eficaz, estable, con óptimas características organolépticas, fisicoquímicas, que sea de fácil aplicación, suave al tacto y que otorgue una buena apariencia estética, es una tarea compleja para el formulador.

Recomendaciones

Con base a los resultados obtenidos en nuestra investigación, podríamos sugerir la realización del ensayo *in vivo* de las fórmulas propuestas en este trabajo, a fin de correlacionar el valor de FPS obtenido de manera *in vitro*.

Igualmente, sería adecuado considerar la modificación de algunos parámetros del método *in vitro* empleado, tales como: empleo de un sustrato de características similares a la piel y el espesor de la muestra aplicada en dicho sustrato.

Para confirmar la permanencia de los protectores formulados, se recomienda realizar el ensayo de Resistencia al agua *in vivo*, propuesto en la Guía COLIPA GUIDELINES. Guidelines for Evaluating Sun Product Water Resistance. December 2005 y empleando métodos *in vitro*.

Es conveniente evaluar la influencia de otros ingredientes de la formulación en el FPS de los protectores solares, tales como: aceites vegetales, vitaminas, extractos, antioxidantes y otros emolientes.

Sería conveniente realizar estudios con diferentes formas cosméticas, manteniendo la misma concentración de filtros, a fin de evaluar cómo influyen en el FPS *in vitro*.

Resultaría interesante efectuar ensayos donde se evalúen tanto la estabilidad, como las características mecánicas y fisicoquímicas de los productos formulados, para así obtener información relacionada a sus propiedades de adherencia, extensibilidad, cohesividad, fuerza de adhesión, viscosidad, tamaño de gotícula y propiedades reológicas.

Referencias Bibliográficas

- ¹ Robles M.V, Daud F, Nunes I, Haroutiounian-Filho C, Kaneko T, Rolim A. Broad spectrum bioactive sunscreens. Int J Pharm [revista on-line] 2008 [consultado el 05 de Junio de 2009]; 363: [50-57]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402776541&_sort=r&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=865dc12f84d0622e3ea0c5065ad26303.
- ² Bonda C, Steinberg D. A New Photostabilizer for Full Spectrum Sunscreens. Cosmet Toil. 2000; 115 (6): 37-45.
- ³ El-Boury S, Couteau C, Boulande L, Papis E, Coiffard L. Effect of the combination of organic and inorganic filters on the Sun Protection Factor (SPF) determined by in vitro method. Int J Pharm [revista on-line] 2007 [consultado el 22 de Enero de 2009]; 340: [1-5]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402795325&_sort=r&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=061aa8cbecfdf72e9e19ca52d07243cb.
- ⁴ Deloss K, Walsh J, Bergmanson J. Current silicone hydrogel UVR blocking lenses and their associated protection factors. Cont Lens Anterior Eye [revista on-line] 2010 [consultado el 17 de Junio de 2010]; 33: [136-140]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1571011663&_sort=r&_st=13&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=c9178e783af55aabe3beac8565a61ecc&searchtype=a

⁵ Caswell M. Sunscreens Formulation and Testing. *Cosmet Toil.* 2001; 116 (9): 49-57.

⁶ Morganti P, Fabrizi G, Ruocco E, Del Ciotto P, Palombo P, Palombo M, Cardillo A. Chitin Nanofibrils for Improved Photoprotection. *Cosmet Toil.* 2009; 124 (9): 66-73.

⁷ González S, Fernández M, Gilaberte Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol [revista on-line]* 2008 [consultado el 22 de Septiembre de 2009]; 26: [614-626]. Disponible en:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1579074928&_sort=r&_st=13&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=30d809b58188d273c3b50dccb4ba49eb&searchtype=a

⁸ Halliday G, Norval M, Byrne S, Huang X, Wolf P. The effects of sunlight on the skin. *Drug Discov Today Dis Mech [revista on-line]* 2008 [consultado el 13 de Julio de 2010]; 5 (2): [201-209]. Disponible en:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75D7-4SH7F00-1&_user=895456&_coverDate=08%2F31%2F2008&_alid=1627240344&_rdoc=6&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_cdi=13031&_sort=r&_st=13&_docanchor=&view=c&_ct=14377&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=f5ccea396e17e7c837f8e35ad0f973e4&searchtype=a

⁹ Schueller R, Romanowski P. The ABC_s of SPF_s: An Introduction to Sun Protection Products. *Cosmet Toil.* 1999; 114 (9): 49-57.

¹⁰ Pons L, Parra J. Ciencia Cosmética. Bases Fisiológicas y Criterios Prácticos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1995.

¹¹ Pasquali R. Química Cosmética. Sarmiento J, editor. Argentina: Universitas Libros; 2009.

¹² WHO/SDE/OEH/02.2. Índice Solar Mundial. Guía practica. 2003.

¹³ Garoli D, Pelizzo M, Nicolosi P, Peseric A, Tonin E, Alaibac M. Effectiveness of different substrate materials for *in vitro* sunscreen tests. J Dermatol Sci [revista on-line] 2009 [consultado el 17 de Marzo de 2009]; 56: [89-98].

Disponible en:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402797964&_sort=r&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=9a75e6d07956bfcc3522e88237d3891c.

¹⁴ Suso N, De Pera M, Palacio S. Método internacional de determinación “in vivo” del factor de protección solar. NCP. 2006; 292: 05-13.

¹⁵ Wulf H, Møller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. Micron [revista on line] 2004 [consultado el 09 e Julio de 2010]; 35: [185-191]. Disponible en:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T9N-4B7192T-3-3&_cdi=5119&_user=895456&_pii=S0968432803001896&_origin=search&_zone=rslt_list_item&_coverDate=04%2F30%2F2004&_sk=999649996&wchp=dGLzVzz-zSkzk&md5=8a14ec8e525d38c7bcbe6c772be792f5&ie=/sdarticle.pdf

¹⁶ Diffey B. How Much Sun Protection do we Need? IFSCC magazine. 2002: 155-159.

- ¹⁷ Koshy J, Sharabi S, Jerkins D, Cox J, Cronin S, Hollier L. Sunscreens: Evolving Aspects of Sun Protection. *J Pediatr Health Care*. 2010; 5 (2): 201-209. http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1571035657&_st=13&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=3e77d8a35f65e1018f4b590726b73f4b&searchtype=a
- ¹⁸ RV de Paola M. Principios de Formulação de Protectores Solares. *Cosmet Toil* (ed. em português). 2001; 13 (set-out): 74-82.
- ¹⁹ Mitsui T. *New Cosmetic Science*. The Netherlands: Elsevier Science B.V; 1998.
- ²⁰ Bucarito C, Pérez de R. M. *Protección Solar y Cosmética: ayer y hoy*. Caracas: Miguel Ángel García e hijo. S.R.L.; 2009.
- ²¹ Santiago F, Del Pozo A. *Protectores Solares*. *El Farmacéutico*. 1998; 207: 69-73.
- ²² Kessell L.M, Naden B.J, Tooley I.R, Tadros T.F. *Advanced Adsorption for Actives Application*. *SÖFW Journal*. 2007; 133 (4): 16-28.
- ²³ Hewitt J. *Formulating Water-Resistant TiO₂ Sunscreens*. *Cosmet Toil*. 1999; 114 (9): 59-63.
- ²⁴ Klein K. *A Review Of Current Sunscreen Formulation Techniques And Technology*. *Cosmet Toil*. 2000; 115 (1): 53-58.
- ²⁵ Anselmi C, Centini M, Rossi C, Ricci M, Rastrelli A, Andreassi M, Buonocore A, La Rosa C. *New microencapsulated sunscreens: technology and comparative evaluation*. *Int J Pharm [revista on-line]* 2002 [consultado el 25 de Septiembre de 2009]; 242: [207-211]. Disponible en:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402804036&_sort=r&view=c&_acct=C000047560&_version=1&urlVersion=0&_userid=895456&md5=e40fb155e82f2a287db0d6fab5789fab.

²⁶ Osterwalder U, Herzog B. Designing Broad-Spectrum UV Absorbers. *Cosmet Toil*. 2004; 119 (9): 61-68.

²⁷ Khury E, Sousa E. Protectores Solares. *Cosmet Toil Latinoamérica*. 2010; 1: 53.

²⁸ Amari S, Abbattista S. SPF Boostering Effects of Olive Derived Emulsifiers. *SÖFW Journal*. 2007; 133 (8): 26-30.

²⁹ Rhein L, Gripp A. Developing Sunscreens for the Preventive Treatment of Photodamage and Premature Aging. *Cosmet Toil*. 2012; 127 (2): 104-110.

³⁰ De Navarre M. *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*. Vol. 4. 2^a ed. EE.UU; 1975.

³¹ Lisarrague JC, Franck MF. *La Protección de la Piel. Cosmetología Teórico-práctica*. Consejo General de los Colegios Oficiales Farmacéuticos. Madrid: Coop. Coimoff; 1978.

³² Van Reeth I. Methods for developing complex sensory profiles with silicones. *J Cosmet Dermatol*. 2006; 5: 61-67

³³ Gao T, Tien J, Choi Y. Sunscreen formulas with multilayer lamellar structure. *Cosmet Toil*. 2003; 118 (10): 41-52.

³⁴ Katiyar S, Elmets C. Green Tea and Skin Photoprotection. *Cosmet Toil*. 2001; 116 (8): 69-75.

³⁵ Candil J. Efectos de los extractos vegetales frente a procesos de peroxidación lipídica. *El Farmacéutico*. 1998; (211): 74-78.

- ³⁶ Johncock W. Sunscreens Interactions in Formulations. Cosmet Toil. 1999; 114 (9): 75-82.
- ³⁷ Balaguer A., Duran-Giner N., Talamantes S., Romero M., Cuadrado P., Estimación de la eficacia de los protectores solares. Técnicas *in vitro*. NCP. 2009; 310: 07-13.
- ³⁸ Schulz J, Hohenberg H, Pflücker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S. Distribution of sunscreens on skin. Adv Drug Deliv Rev [revista on-line] 2002 [consultado el 13 de Mayo de 2009]; 54 (1): [S157-S163]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402782273&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=da66fc670350878bdf38900159d4ec5a
- ³⁹ International Sun Protection Factor (SPF) Test Method. CTFA SA, COLIPA, JCIA, CTFA. 2006.
- ⁴⁰ Pissavini M, Ferrero L, Alard V, Heinrich U, Tronnier H, Kockott D et al. Determination of the In Vitro SPF. Cosmet Toil. 2003; 118 (10): 63-72.
- ⁴¹ Garoli D, Pelizzo M, Bernardini B, Nicolosi P, Alaibac M. Sunscreen tests: Correspondence between *in vitro* data and values reported by the manufacturers. J Dermatol Sci [revista on-line] 2008 [consultado el 11 de Agosto de 2009]; 52: [193-204]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_ArticleListID=1402771161&_sort=r&view=c&_acct=C000047560&_version=1&_urlVersion=0&_userid=895456&md5=6ddfb3cf6af87ef33a8dffdfec23161a.

⁴² Vogelman J.H, Nieves E, Brind J.L, Nash R.A, Orentreich N. A Spectrophotometric Method for Determining Relative SPF Values of Sunscreen Preparations. J. Appl. Cosmetol. 1985; 3 (January/March): 1-11.

⁴³ Shaath N. The Encyclopedia of Ultraviolet Filters. USA (NY): Allured Publishing Corporation; 2007.

⁴⁴ Sifontes G, Contreras M, Bucarito C. Evaluación Comparativa de la Influencia de Diferentes Agentes Emulsificantes en las Características Mecánicas y Reológicas de un Protector Solar. Trabajo publicado en las memorias del XX Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos (XX COLAMIQC). Isla de Margarita-Venezuela; 2011.