



Unidad: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco
División de Ciencias biológicas y de la salud
Departamento de Sistemas Biológicos.
Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica.

Proyecto genérico: OBTENCIÓN DE MATERIAS PRIMAS,
PRINCIPIOS ACTIVOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
BIOLÓGICOS.

Etapas: DISEÑO Y DESARROLLO DE FORMAS
FARMACÉUTICAS.

Título: Formulación y desarrollo de una crema O/W con aceite de
coco para pies con efecto fungicida.

Asesores: M. en C. María Luisa de Lourdes Pérez González
Dr. Héctor Javier Delgadillo Gutiérrez

Lugar de realización: UAM Xochimilco, Edificio N, laboratorio 111 de dermatología
farmacéutica.

Fecha de inicio y de terminación del servicio: 12/octubre/2018 - enero/2020

Duración en horas: 480 horas.

Nombre: Ana Cristina Ríos Barranco

Matricula: 2133061991

Dirección: Ixtapaluca, Edo. Méx. col. U.H. Geovillas de Santa Bárbara. calle Datilera,
mz. 13, lot. 108, casa 792. cp. 56530.

Teléfono: 5527096641

ÍNDICE	Pág.
1. Introducción	3
2. Objetivo general	3
3. Objetivos específicos	3
4. Hipótesis	4
5. Planteamiento del problema	4
6. Marco teórico	4
6.1 Infecciones que afectan a los deportistas	4
6.1.1 Infecciones cutáneas superficiales	5
6.1.1.1 Pie de atleta	5
6.2 Hongos	6
6.3 Preparados dermatológicos	7
6.3.1 Emulsiones	7
6.3.2 Propiedades de una emulsión	8
6.3.3 Balance hidrofílico-lipofílico (BHL)	9
6.4 Potencial de hidrógeno (pH)	9
6.5 Estabilidad de una emulsión	10
6.6 Excipientes	11
6.6.1 Aceite de coco	11
6.6.2 Propilenglicol	13
6.6.3 Polisorbato 20 (Tween 20 ®)	13
6.6.4 Monoestearato de sorbitan (Span 60 ®)	14
6.6.5 Agua destilada	15
6.6.6 Carbopol 940	16
6.6.7 Trietanolamina	16
7. Metodología	17
8. Actividades realizadas	18
8.1 Diseño factorial	18
8.2 Preformulaciones	19
8.3 Estabilidad de preformulaciones	20
9. Resultados y análisis de resultados	22
10. Objetivos alcanzados	26
11. Conclusiones	26
12. Referencias	27

1. INTRODUCCIÓN

Los pies pasan mucho tiempo cubiertos por calcetines y calzado, lo que favorece al calor y la humedad; su descuido puede contribuir a un mal olor, sensación ardiente, picor entre los dedos, pies doloridos, cansados, hinchados e irritación. Las células epiteliales en forma de escamas, que dan apariencia de piel endurecida, junto con la sudoración son un medio enriquecido para los microorganismos residentes en la piel, facilitando la proliferación y actividad microbiana (Wilkinson, 1990).

Los atletas están expuestos a diferentes factores que producen daño en el estrato córneo, además de otras formas de estrés causadas por el sobre-entrenamiento.

Las lesiones causadas por actividad deportiva pueden clasificarse en traumáticas, infecciosas o inflamatorias y las asociadas específicamente al deporte y al medio ambiente donde se practica.

Las infecciones en deportistas se dan principalmente por el uso de baños públicos, camarines, piscinas o disciplinas donde permanecen descalzos y factores como el calor, la humedad, ambiente húmedo del zapato, sudoración y el uso compartido de toallas, gorros de baño, goggles, etc (Kolbach, 2008).

Las lesiones traumáticas son recurrentes en zonas de roce y contacto cutáneo y los pies se ven frecuentemente comprometidos, entre las más frecuentes se encuentran, las ampollas por fricción, callosidades, que ocurren en áreas de roce generalmente donde hubo una ampolla, abrasiones, onicocriptosis, talón negro, pápulas piezogénicas, dedos del tenista, etc (Kolbach, 2008).

Considerando que los deportistas someten a sus pies a altos niveles de estrés generando lesiones, infecciones, irritaciones, dolor, etc, se propone el uso de una emulsión aceite en agua (*oil in water O/W*) con aceite de coco para pies, que les brinde humectación y a su vez ayude a mejorar estos malestares.

Se escogerá a un grupo de deportistas de la UAM Xochimilco, al cual se le aplicará la crema y posteriormente se les realizarán encuestas sobre el efecto que tuvo la crema en sus pies. Las encuestas se analizarán por un modelo estadístico, lo que nos ayudará a saber si los objetivos del proyecto se cumplen.

2. OBJETIVO GENERAL

- Diseñar y desarrollar una crema O/W con aceite de coco para pies con efecto fungicida.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desarrollar una crema O/W con aceite de coco.
- Evaluar la estabilidad térmica de la crema O/W con aceite de coco.

- Caracterizar la crema O/W con aceite de coco con los parámetros de pH y densidad.
- Optimizar las propiedades fisicoquímicas de la crema O/W con aceite de coco.
- Comprobar el efecto fungicida con las variables de mal olor y resequeidad a través de un análisis sensorial.
- Evaluar el nivel de aceptación de la crema O/W con aceite de coco mediante análisis sensorial con ayuda de un cuestionario.

4. HIPÓTESIS

La crema formulada brinda humectación y disminuye las molestias que aquejan a los deportistas, principalmente los síntomas del pie de atleta, lo que revela el efecto fungicida del aceite de coco contenido en una emulsión O/W.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cuidado de los pies es de suma importancia ya que prácticamente son el soporte de todo el peso de nuestro cuerpo, aunque generalmente los dejamos olvidados y se da mayor cuidado a otras zonas del cuerpo.

Los atletas están expuestos a diferentes factores como humedad, sudoración, roce, fricción, además de otras formas de estrés causadas por el sobre-entrenamiento; el descuido de los pies puede contribuir a infecciones como el pie de atleta que constituye uno de los problemas de salud más frecuente a nivel mundial y es una de las 10 dermatosis más frecuentes (Pérez, 2010).

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Infecciones que afectan a los deportistas

Los tipos de infecciones que afectan a los deportistas se pueden clasificar en infecciones virales como las producidas por *Herpes gladiatorum*, molusco contagioso y verrugas plantares; infecciones bacterianas, las producidas por hongos y las parasitarias, que causan enfermedades como la *Larva migrans* cutánea, producida por el parásito *Ancylostoma* (Kolbach, 2008).

Las infecciones bacterianas pueden ser causadas por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas sp* (Kolbach, 2008). El olor fétido en el calzado y el pie es causado por la interacción con el material del calzado o por *Staphylococcus epidermidis* y *Trichophyton floccosum* (Wilkinson, 1990).

Las infecciones fúngicas pueden ser producidas por *Trichopyton interdigitale*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* y *Trichophyton mentagrophytes*. Estos dermatofitos son los causantes de la *Tiña pedis* (pie de atleta) que es una

infección donde se ven afectadas las capas córneas de la piel que, con el tiempo producen inflamaciones y que afecta a los pies; esta enfermedad constituye uno de los problemas de salud más frecuente a nivel mundial con un 30 a 70 % de la población y es una de las 10 dermatosis más frecuentes (Pérez, 2010).

6.1.1 Infecciones cutáneas superficiales

El órgano que más afectado se ve por las micosis (infecciones causadas por hongos) es la piel. Las micosis se pueden clasificar en superficiales, profundas o sistémicas (Peña, 2007).

Las infecciones cutáneas superficiales por micosis, son producidas por distintos hongos patógenos para el ser humano y constituyen a una de las dolencias más frecuentes y una de las primeras causas de morbilidad dermatológica, ya que estos gérmenes son muy oportunistas (Cuenca et al., 2008), a pesar de que el número de hongos capaces de causar infecciones sea muy escaso (Peña, 2007).

Dentro de los patógenos que causan las micosis superficiales se encuentran los hongos filamentosos o dermatofitos (*Epidermophyton*, *Tricophyton* y *Microsporum*) los cuales producen las tiñas; los hongos levaduriformes (*Candida* o *Monilia*) y los agentes productores de la piedra como la *Piedraia hortae* y el *Tricosporum beigellii* (Larrondo, 2001); este tipo de infecciones causan lesiones secas y escamosas en la piel, el pelo y las uñas de los humanos ya que se alimentan de la queratina y es por esto que no dañan membranas mucosas.

Las lesiones se tornan eritematosas con un borde microvesiculoso y bien definido, con tendencia de crecimiento excéntrico y en ellas se pueden observar finas escamas las cuales se acompañan de un intenso prurito y son muy contagiosas. En las uñas se presenta pérdida del brillo, aumento del grosor conocida como hiperqueratosis y carcomido ungueal (Larrondo, 2001).

6.1.1.1 Pie de atleta

Los primeros informes de la *Tiña pedis* se dieron a conocer por Whitfield y Sabouraud en 1908 pero fue descubierta en 1888 por Pellizari. Es uno de los problemas de salud más frecuente a nivel mundial. Se ha estimado que un 30 a 70% de la población puede ser portador de estos patógenos sin presentar ninguna enfermedad (Peña, 2007). Tiene mayor incidencia en países tropicales y subtropicales. En algunos países ha sido señalada como enfermedad ocupacional ya que es más frecuente en deportistas, petroleros, militares y mineros, porque las condiciones sanitarias y ambientales en las que se encuentran favorecen su propagación (Pérez, 2010).

Los dermatofitos causantes del pie de atleta son, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*. Esta infección progresa en tres etapas, la incubación, la proliferación, dónde los dermatofitos aumentan la capacidad de

producir sustancias que le confieren insesibilidad a bacterias hacia antibióticos, estas bacterias implicadas en su génesis como el *Staphylococcus aureus*, *C. minutissimum*, llevan a la etapa de involución ya que son capaces de producir sustancias sulfuradas como metanitol, etanitol, entre otras, las cuales son potentes agentes antifúngicos que podrían explicar la baja recuperación de dermatofitos una vez que la maceración está presente y son las causantes de los daños subsecuentes (Pérez, 2010).

Hay tres tipos de formas clínicas, la más frecuente es la interdigital, sus principales signos son enrojecimiento, descamación y maceración en los dedos cuarto y quinto. En forma de mocasín, que es representada por eritema e hiperqueratosis difusa y descamación que afectan a la planta y las porciones medial y lateral del pie. La inflamatoria (vesiculobullosa o dishidrótica), presenta pequeñas vesículas, ampollas e incluso pústulas sobre un área de eritema con descamación en la zona plantar media o anterior (Conejo, 2016).

El pie de atleta es la forma más común de dermatofitosis sintomáticas, sin embargo, existen portadores asintomáticos debido a la presencia de glándulas sudoríparas (que alcalinizan el medio y alteran la función de la barrera de la piel), la ausencia de glándulas sebáceas (que producen lípidos fungistáticos), el ambiente del pie, un traumatismo y un estrato córneo de 30 a 50 veces más grueso que en otras áreas del cuerpo, permiten que las esporas del hongo puedan sobrevivir sin producir elementos invasores (Peña, 2007).

6.2 Hongos

Los hongos son organismos eucarióticos y algunos de ellos tienen la capacidad de producir enfermedades, ya que estos se caracterizan por sus estructuras, que pueden ser unicelulares o filamentosas, las cuales son responsables de las formas invasivas de los hongos patógenos para el ser humano causando alergias o infecciones (Guarro, 2012).

La incidencia de las infecciones fúngicas ha aumentado en los últimos años a nivel mundial por diferentes factores, como el uso de antibióticos, la corticoterapia o el uso de inmunosupresores, los cuales han ayudado al tratamiento de múltiples enfermedades, pero también han dado lugar al incremento de infecciones oportunistas como la micosis (Cuenca et al., 2008).

A partir de la década de los 70's ha aumentado la incidencia anual de las infecciones fúngicas de 3 a 20 veces, las cuales van acompañadas de una mortalidad que está siendo preocupante. La tasa de mortalidad de la candidemia se sitúa entre 20% y 50% de los casos; la correspondiente a la aspergilosis entre 40% y 80% de los casos y, en algunas infecciones por hongos emergentes, la tasa de mortalidad es de más del 90% (Cuenca et al., 2008).

Las infecciones fúngicas son un problema sanitario de primer orden a nivel mundial, lo que ha conllevado al incremento en el consumo de antifúngicos. El uso masivo de antifúngicos ha originado la aparición de resistencias secundarias y el desplazamiento de especies sensibles por otras más resistentes (Cuenca et al., 2008).

La resistencia clínica a los antifúngicos es a consecuencia del bajo nivel del fármaco en el tejido o sangre, debido a una interacción entre fármacos o al grado de inmunodepresión del paciente. Se ha podido observar un aumento en la resistencia a los antifúngicos en cepas aisladas de levaduras (Silva et al., 2002).

Existen dos tipos de resistencia *in vitro*; la primaria, donde la levadura es naturalmente resistente, como la resistencia intrínseca que presenta *C. krusei* frente a fluconazol y la secundaria, donde cepas susceptibles se transforman en organismos resistentes debido al contacto previo con el antimicótico, siendo esta la más frecuente actualmente. La resistencia antifúngica depende de la interacción entre el fármaco, el hongo y el paciente, del cual sus factores son con frecuencia los más relevantes para definir resistencia (Silva et al., 2002).

Los antimicóticos sistémicos sólo se utilizan en casos con formas clínicas extensas, por lo tanto, el tratamiento utilizado es tópico (Larrondo, 2001).

6.3 Preparados dermatológicos

Los preparados o sustancias cosméticas son destinados para entrar en contacto con las partes superficiales del cuerpo como la piel y las uñas, con el propósito de limpiar, perfumar, modificar su aspecto o protegerlos y mantenerlos en buen estado (Madurga, 2009).

Existen diferentes preparados para pies que pueden usarse para dar masajes, para proporcionar alivio a los pies cansados o adoloridos, para suavizar la piel, combatir la sudoración, para aliviar las irritaciones, erupciones e infecciones cutáneas y con efecto antibacteriano o antifúngico (Wilkinson, 1990).

6.3.1 Emulsiones

Las cremas son formas farmacéuticas emulsionadas semisólidas, que pueden contener uno o más principios activos y un porcentaje de agua mayor al 20%. Su vía de administración es tópica, vaginal o cutánea, según sea el caso (FEUM, 2014) y se caracterizan por tener una buena extensión en el sitio de absorción (COX, 2008).

Estas formas farmacéuticas, además de la función terapéutica, pueden funcionar como protectores y lubricantes y protegen la piel de los factores ambientales como el sol o el aire, por lo que sus ingredientes no necesariamente penetran en la piel.

Las cremas semisólidas destinadas a la aplicación tópica, proporcionan efectos protectores, emolientes y transportan medicamentos para afecciones tópicas (COX, 2008).

La presencia de agua en las cremas las hace actuar como emulsiones semisólidas y necesitan un agente emulsionante que se utiliza para dispersar la fase acuosa en la oleosa y viceversa (COX, 2008).

Debido a que las emulsiones constan de dos fases, una acuosa y otra oleosa, existen dos tipos de cremas, las hidrofóbicas (*Water/Oil*) y las hidrófilas (*Oil/Water*) (Vila Jato, 2001).

Las cremas O/W, dejan en la piel una sensación menos grasa por su composición, lo que hace que sea más fácil su aplicación y su lavado y las W/O, tienen un efecto oclusivo, reducen la evaporación del agua y, por lo tanto, hidratan la piel y son más eficaces. Regularmente, la fase oleosa es el vehículo o portador del principio activo, pero en ocasiones, esta fase puede estar compuesta por el agente terapéutico (Vila Jato, 2001).

6.3.1.1 Propiedades de una emulsión

Las propiedades específicas de una emulsión se pueden obtener manipulando las variables disponibles, estas afectan las condiciones de emulsión e intervienen en el proceso de preparación y se pueden dividir en tres tipos, las variables de formulación que se refieren a la naturaleza del agente emulsionante, de las fases y la temperatura; variables de composición que comprenden la proporción relativa de agua, aceite y concentración del emulsionante y la tercer variable que son los factores fluomecánicos que incluyen el procedimiento técnico-ingenieril, el tipo e intensidad de agitación y mezclado, y los aparatos utilizados para formar las emulsiones (Márquez, 2007).

La evaluación físico-química se realiza para estudiar las alteraciones en la estructura de la formulación y pueden indicar problemas de interacción entre los ingredientes. Los análisis que se realizan son de pH, materiales volátiles, contenido de agua, viscosidad, tamaño de partícula, centrifugación, densidad, granulometría, conductividad eléctrica, humedad, cantidad de principio activo y solubilidad, que junto con las características organolépticas como el aspecto, color, olor, sabor (si aplica) y brillo, son las cualidades más importantes de una emulsión y determinan los parámetros de aceptación del producto (Almodóvar, 2013).

Las emulsiones son termodinámicamente inestables, pero esto no afecta farmacéuticamente ya que es suficiente con que cuente con estabilidad cinética. Una emulsión es estable cuando los glóbulos de la fase interna que las conforman mantienen su forma y tamaño iniciales y permanecen distribuidos uniformemente durante el tiempo de vida del producto (Vila Jato, 2001).

Cuando ocurre una separación de fases o cremado, los glóbulos que conforman la emulsión se mueven hacia arriba o abajo, dependiendo de la densidad, lo que conduce a que no haya uniformidad de dosis; esta condición en ocasiones se puede revertir, redispersando con agitación las gotas (Remington, 2003).

6.3.1.2 Balance hidrofílico- Lipofílico (BHL)

El HLB del inglés *Hydrophilic Lipophilic Balance*, es necesario tener un agente emulsificante que ayudará a emulsificar satisfactoriamente los excipientes, para la preparación de las emulsiones, estos pueden ser tensoactivos o surfactantes, los cuales tienen la capacidad de reducir la tensión superficial de los fluidos y son sustancias orgánicas que contienen un grupo hidrófilo que es soluble en sustancias polares como el agua y un grupo lipófilo, soluble en sustancias no polares como el aceite, que de acuerdo a sus propiedades, pueden ser utilizados para la elaboración de diferentes productos como jabones, cosméticos, detergentes y productos farmacéuticos (Correa, 2017).

El HLB es un método experimental que consiste en atribuir un número a los agentes emulsionantes a partir de datos relativos a la estabilidad de una emulsión, en el cual se eliminan un gran número de emulsificantes antes de comenzar con los ensayos experimentales.

Es una expresión de balance hidrófilo y lipófilo, el balance del tamaño y fuerza de los grupos hidrofílicos y lipofílicos de un emulsionante.

La contribución de cada región de la molécula que se mide en una escala arbitraria de 0-20 donde 0 es un compuesto más lipofílico y 20 una más hidrofílico (Almodóvar, 2013).

Un valor de HLB alto indica que el tensoactivo puede formar emulsiones O/W con valores de 8-18 (Correa, 2017).

6.4 Potencial de hidrógeno (pH)

En la superficie de la piel se encuentra el manto ácido que está compuesto de sebo, que se mezclan con ácido láctico y aminoácidos del sudor que crean el pH de la piel, éste oscila entre 4 y 7 dependiendo de la zona corporal. Brinda a la piel la capacidad de combatir naturalmente infecciones ya que la protege de bacterias, hongos, virus y contaminantes ambientales y mantiene su humedad, suavidad y flexibilidad (Almodóvar, 2013).

Estudios han demostrado que el valor de pH de la piel sana está por debajo de 5 ya que ésta se encuentra en mejores condiciones en cuanto a hidratación y composición de la microbiota bacteriana, que impide el desarrollo de bacterias asociadas a enfermedades como el acné, la rosácea, la psoriasis y la dermatitis. Cuando el pH de la piel sufre de algún cambio por encima o por debajo de su nivel normal, se favorece el crecimiento de bacterias que son nocivas como el *Staphylococcus aureus* y la descamación, lo que afecta a las células del estrato córneo (Almodóvar, 2013).

Dependiendo la zona anatómica de la mujer o el hombre, varían los valores de pH, por ejemplo, en la frente de la mujer va de 5.4 a 5.8 y en la del hombre de 5.1 a 5.5,

en el antebrazo en la mujer va de 4.8 a 5.8 y en el hombre de 4.3 a 4.7 (Instituto de dermatocósmética, 2018).

6.5 Estabilidad de una emulsión

Cada producto tiene ciertas especificaciones de calidad, las principales son organolépticas (color, olor, sabor, sensación al tacto y funcionalidad), fisicoquímicas (viscosidad, densidad, conductividad, peso, centrífuga) y microbiológicas.

La estabilidad de un producto se puede ver afectada por cada uno de los ingredientes, por variables relacionadas con la formulación, el proceso de fabricación, el material de acondicionamiento y por las condiciones ambientales y de transporte.

Los productos o formulaciones pueden ser alteradas por factores extrínsecos a los que están expuestos durante su manufactura y almacenamiento como temperatura, humedad ambiental, luz, aireación, radiaciones, vibraciones y efectos mecánicos; también se ven afectados por microorganismos, mal uso del producto o factores intrínsecos que son los relacionados con su propia naturaleza como incompatibilidad física, reacciones de oxidación, hidrólisis o incompatibilidad con el material de envase o acondicionamiento; todas estas reacciones pueden generar cambios de apariencia precipitaciones, cristalizaciones, separaciones de fases, agrietamientos, cambios de color o migraciones de color del envase al producto (Camargo, 2018).

Las pruebas de estabilidad se efectúan durante un tiempo determinado a condiciones extremas a las que el producto podría ser expuesto como temperatura, humedad, vibración o luz. Esto incrementa la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos, lo que nos ayuda a poder predecir o determinar el tiempo de vida útil del producto, su fecha de caducidad, a seleccionar el envase adecuado, las condiciones de uso, almacenamiento y transporte más apropiadas, a definir los ajustes requeridos en la fórmula, definir las especificaciones de calidad, o mejorar la formulación; para esto es necesario realizar pruebas de apariencia (color, olor, separación), viscosidad y pH, para saber si estas condiciones modificaron sus características, parámetros fisicoquímicos o propiedades organolépticas (NOM-073-SSA1-2015).

Estas pruebas tienen un impacto en la funcionalidad y protección al consumidor por lo que ayudan a garantizar su seguridad, calidad y eficacia a lo largo de toda la vida útil, con el objetivo de proteger la salud y cumplir con las expectativas del cliente.

Se pueden realizar pruebas de estabilidad preliminar en las primeras etapas del diseño y desarrollo de un producto, utilizando diferentes formulaciones a escala para acelerar las reacciones que puedan evidenciar posibles inestabilidades, que ayuden a conocer su comportamiento y confirmar si van a conservar las características deseadas; esto no estima el tiempo de vida útil del producto, sino que ayuda en la elección de los ingredientes o formulaciones más idóneas (Camargo, 2018).

Una de las principales pruebas a las que se someten las emulsiones es a la centrifugación a 3000 rpm durante 30 minutos, para verificar su estabilidad y evitar posibles floculaciones, sedimentaciones o separación de fases.

La prueba de temperatura se realiza por calentamiento o enfriamiento ya sea en estufas o refrigeradores. El nivel de temperatura más frecuentemente utilizado es de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y de $5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Estos ensayos se hacen durante un ciclo de tiempo, sometiéndolos a cambios bruscos como por ejemplo mantener la formulación 24 horas a temperatura alta y luego otras 24 horas bajo refrigeración, repitiendo el ciclo durante un cierto período que puede ir desde una semana a un mes (Camargo, 2018).

6.6 Excipientes

Entre las características con las que deben cumplir los excipientes para la formulación de las cremas se encuentran que deben ser bien tolerados y no manifestar irritaciones o sensibilidad, tienen que ser inertes con el principio activo y con los otros excipientes, deben tener estabilidad y conservación frente a factores ambientales, una consistencia agradable para la piel y que le permita su fácil dispensación y deben contar con propiedades organolépticas agradables (Vila Jato, 2001).

6.6.1 Aceite de coco

Gracias a sus propiedades organolépticas, el aceite de coco es un buen candidato para la elaboración de productos para la piel como las cremas. A temperatura ambiente, es sólido pero su punto de fusión es de 23 a 26°C y al entrar en contacto con la temperatura del cuerpo que es aproximadamente de 36°C el aceite se vuelve líquido y esto favorece la absorción en la piel y brinda hidratación (Quimipur, 2013).

Se ha comprobado que el aceite de coco en una concentración mínima de 25%, tiene actividad antifúngica y que puede ayudar en el tratamiento contra hongos a personas alérgicas a medicamentos antifúngicos utilizados para su tratamiento como el fluconazol o que han generado una resistencia a ellos (Ogbolu, 2007).

El aceite de coco se obtiene de los frutos del cocotero *Cocos nucifera* L. (*Arecaceae*). Es una masa untuosa, sólida, blanca, insoluble en agua, soluble en diclorometano y éter de petróleo y muy poco soluble en alcohol.

El aceite de coco virgen es diferente al aceite de coco extraído de la copra ya que este último debe ser purificado, refinado y blanqueado para eliminar las impurezas que la copra libera y se desodoriza a altas temperaturas para eliminar el olor a coco y utilizan hidróxido de sodio para degradar los ácidos grasos para que tenga una vida útil más larga. El aceite de coco virgen se obtiene mediante un proceso de molienda húmeda en frío y no se le adicionan productos químicos ni calor; el estudio concluyó que el aceite coco virgen es superior al aceite de coco refinado como antioxidante y agente para mantener el metabolismo de lípidos, ya que el aceite refinado se ve afectado negativamente por el tratamiento con calor y la extracción con solvente (Padilla, 2014).

Los aceites vírgenes se obtienen por expresión en frío lo que les confiere excelente calidad ya que conservan los antioxidantes naturales (Vila Jato, 2001).

El aceite de coco está constituido mayormente por ácidos grasos de cadena corta como el caproico y caprílico (5-11%); de cadena media como el cáprico (4-9%), láurico (40-50%) y mirístico (15-20%); y en menor cantidad ácidos grasos de cadena larga como el palmítico y esteárico. También está constituido por ácidos grasos insaturados como el oleico (4-10%) y linoleico (1-3%). Gracias a estos componentes, el aceite de coco es considerado como una fuente importante de ácidos grasos de cadena corta y media (Rodríguez, 1997).

Su composición de ácidos grasos de cadena media, los cuales son muy estables, hacen a este aceite difícilmente oxidable, lo que asegura su conservación (Fife, 2005).

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de ebullición: >450°C
- Punto de inflamabilidad: 216°C
- Punto de fusión: 23°-26°C
- Insoluble en agua
- Soluble en diclorometano, éter, cloroformo y a 60°C soluble en dos partes de etanol (95%).

Tiene que ser almacenado protegido de la luz a una temperatura que no exceda los 25°C.

El aceite de coco reacciona con agentes oxidantes, ácidos y bases (Rowe, 2009).

Es muy empleado gracias a sus propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas de los ácidos grasos, sus derivados son importantes en la fabricación de una gran variedad de productos como, surfactantes y espumas para detergentes, champús, cosméticos, compuestos farmacéuticos, inhibidores de la corrosión, emulsificantes y plastificantes. Su alto contenido de ácido láurico, proporciona una sensación de sedosidad y tibieza en la piel, aunado a su carácter relativamente no aceitoso; posee un elevado punto de fusión, estabilidad y resistencia a la oxidación y por tanto, a la rancidez, lo cual logra que los productos elaborados a partir de este aceite, puedan ser almacenados por largo tiempo (Granados, 2002).

En la industria farmacéutica es utilizado en soluciones intranasales, cápsulas rectales y supositorios y es un emoliente usado como base de ungüentos, emulsiones, nanoemulsiones a concentraciones de 50-70% (Rowe, 2009) y en la industria cosmética es utilizado como aromatizante a concentraciones de 0,0001-70% (Agero, 2004).

Se ha demostrado que el aceite de coco es tan humectante, efectivo y seguro para la piel como el aceite mineral ya que sus efectos son comparables, ambos muestran

efectividad en la hidratación y el aumento de lípidos en la piel, mantuvieron el pH de la piel y no mostraron reacciones adversas. (Agero, 2004).

La actividad cicatrizante del aceite de coco se comprobó en un estudio realizado en ratas a las que se les aplicó aceite virgen en el flanco dorsolateral sobre heridas dérmicas durante diez días, lo que acortó significativamente el tiempo de cicatrización con respecto al grupo control (Carretero, 2014).

Se realizaron estudios clínicos a 34 pacientes con xerosis caracterizada por piel seca, áspera, escamosa e irritada, donde se demostró su eficacia en el tratamiento de las afecciones dérmicas ya que mejoró la hidratación y el perfil lipídico sin que aparezcan reacciones adversas (Agero, 2004).

6.6.2 Propilenglicol

El propilenglicol es utilizado como solvente, plastificante y conservador en formulaciones farmacéuticas. Disuelve una amplia variedad de materiales, como corticosteroides, fenoles, sulfamidas, barbitúricos, vitaminas A y D, la mayoría de los alcaloides y muchos anestésicos locales. Es estable en un recipiente bien cerrado a temperaturas frías y protegido de la luz, a altas temperaturas y al aire libre tiende a oxidarse, dando lugar a productos como propionaldehído, ácido láctico, ácido pirúvico y ácido acético.

El propilenglicol es químicamente estable cuando se mezcla con etanol (95%), glicerina o agua.

Se usa en muchas formulaciones farmacéuticas y se considera un material relativamente no tóxico. Gracias a su metabolismo y excreción, el propilenglicol es menos tóxico que otros glicoles y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se absorbe por vía tópica cuando se aplica a la piel dañada. Se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente en ácidos láctico y pirúvico, y se excreta sin cambios en la orina (Rowe, 2009).

6.6.3 Polisorbato 20 (Tween 20 ®)

Los polisorbatos son una serie de ésteres de ácidos grasos parciales de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20, 5 o 4 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhídridos.

Los polisorbatos que contienen 20 unidades de oxietileno son surfactantes no iónicos hidrófilos que se utilizan como agentes emulsionantes en la preparación de emulsiones farmacéuticas estables O/W, también son utilizados como agente dispersante, humectante en suspensiones orales y parenterales y como agente solubilizante de sustancias como aceites esenciales y vitaminas solubles en aceite.

Se utiliza ampliamente en cosméticos, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas orales, parenterales y tópicas.

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de inflamabilidad: 149°C
- HLB: 16.7
- Higroscópico
- Viscosidad: 400 mPas
- pH: 6.0–8.0 para una solución acuosa al 5% p / v.
- Soluble en etanol, aceites vegetales y dispersable en agua
- Insoluble en aceite mineral

Es estable a los electrolitos y ácidos y bases débiles, en contacto con ácidos y bases fuertes ocurre la saponificación gradual. Los ésteres del ácido oleico son sensibles a la oxidación. En contacto con otros surfactantes de polioxietileno, el almacenamiento prolongado puede conducir a la formación de peróxidos.

Debe almacenarse en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar fresco y seco.

Al entrar en contacto con sustancias como fenoles, taninos, alquitranes y materiales similares a alquitrán ocurre decoloración y / o precipitación.

Es un excipiente no tóxico y no irritante (Rowe, 2009).

6.6.4 Monoésterato de sorbitan (Span 60 ®)

El monoésterato de sorbitan es una mezcla de ésteres parciales de sorbitol y sus mono- y dianhídridos con ácidos grasos. Es ampliamente utilizado en la elaboración de cosméticos, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas como tensioactivos no iónicos lipófilos o emulsionantes en la preparación de cremas, emulsiones y ungüentos para aplicación tópica.

Produce emulsiones y microemulsiones estables W/O, pero se usan frecuentemente en combinación con proporciones variables de un polisorbato para producir emulsiones o cremas de W/O o O/W de consistencia variable, y también en sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes para compuestos poco solubles.

Es sólido de color crema (Rowe, 2009).

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de inflamación: > 149°C
- HLB: 4.7
- Punto de fusión: 53-57°C
- Soluble en aceites, en la mayoría de los disolventes orgánicos y dispersable en el agua

Estable en ácidos o bases débiles. Debe almacenarse en un recipiente bien cerrado, en un lugar fresco y seco (Rowe, 2009).

6.6.5 Agua destilada

El agua es un líquido claro, incoloro, inodoro e insípido, ampliamente utilizada como materia prima, ingrediente y solvente en el procesamiento, formulación y fabricación de productos farmacéuticos.

El agua utilizada en la industria farmacéutica es clasificada como agua potable, agua purificada, estéril, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección, agua estéril para riego, o agua estéril para inhalación.

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de ebullición: 100°C
- Presión crítica: 22.1MPa (218.3 atm)
- Temperatura crítica: 374.2°C
- Calor latente de fusión: 6 kJ / mol (1.436 kcal / mol)
- Calor latente de vaporización: 40.7 kJ / mol (9.717 kcal / mol)
- Punto de fusión 0°C
- Miscible con la mayoría de los disolventes polares
- Gravedad específica: 0.9971g/cc a 25°C.
- Tensión superficial: 71,97 mN / m (71,97 dinas / cm) a 25°C
- Presión de vapor: 3.17 kPa (23.76 mmHg) a 25°C
- Viscosidad (dinámica): 0,89 mPa s (0,89 cP) a 25°C

El agua es químicamente estable en todos los estados físicos (hielo, líquido y vapor). Debe conservarse en recipientes herméticamente cerrados, si se almacena a granel, la condición de almacenamiento debe ser diseñado para limitar el crecimiento de microorganismos y evitar cualquiera otra contaminación.

En las formulaciones farmacéuticas, el agua puede reaccionar con medicamentos y otros excipientes que son susceptibles de hidrólisis a temperatura ambiente y elevada. El agua puede reaccionar violentamente con metales alcalinos y rápidamente con metales alcalinos y sus óxidos, como el óxido de calcio, también reacciona con sales anhidras para formar hidratos de diversas composiciones.

El control de la contaminación microbiológica es crítico para las aguas utilizadas en la preparación de productos farmacéuticos, como la proliferación de los microorganismos pueden ocurrir potencialmente durante todas las etapas de fabricación, almacenamiento, o distribución. El control adecuado se logra asegurando que el sistema de agua esté bien diseñado y bien mantenido. Agua purificada que se produce, almacena y circula a temperatura ambiente (Rowe, 2009).

6.6.6 Carbopol 940

Es un polvo higroscópico, ácido, esponjoso, de color blanco, con un ligero olor característico.

Está formado por polímeros sintéticos de acrílico de alto peso molecular, es compatible con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altos niveles de electrolitos.

En productos farmacéuticos o cosméticos líquidos o semisólidos como cremas, geles, lociones y preparaciones tópicas, es utilizado como material bioadhesivo, agente emulsionante, estabilizador de emulsión, modificador de reología, agente estabilizador, agente suspensor y también puede ser utilizado como aglutinante o como agente de liberación controlada en tabletas.

Como agente emulsificante se utiliza de 0.1-0.5 %, como gelificante del 0.5-2% y como agente suspensor del 0.5-1 % (Rowe, 2009).

6.6.7 Trietanolamina

Es una sustancia viscosa transparente, incolora o de color amarillo pálido, con un ligero olor a amoníaco.

Es una mezcla de bases, principalmente 2,2',2''-nitrilotrietanol, aunque también contiene 2,2'-iminobis-etanol (dietanolamina) y pequeñas cantidades de 2-aminoetanol (monoetanolamina).

La trietanolamina se usa en formulaciones farmacéuticas tópicas, principalmente para formación de emulsiones, en la formación de sal para inyectables, en soluciones y en preparaciones analgésicas tópicas; también se utiliza como intermediario en la fabricación de tensioactivos, ceras, abrillantadores, herbicidas, demulsificadores de petróleo, artículos de tocador, aditivos de cemento y corte aceites, para la producción de lubricantes para los guantes de goma y en las industrias textiles. Otros de los usos generales son como tampones, solventes y plastificantes poliméricos (Rowe, 2009).

Propiedades fisicoquímicas:

- Punto de ebullición 335°C
- Punto de inflamación 208°C
- Punto de congelación 21.6°C
- Muy higroscópico
- Punto de fusión 20–21°C
- Contenido de humedad 0.09%
- Miscible en agua, acetona, metanol.

El 85% de grado de trietanolamina tiende a estratificarse por debajo de 15°C, la homogeneidad se puede restaurar calentando y mezclando antes de usar.

Debe almacenarse en un recipiente hermético protegido de la luz, en un lugar fresco y seco, ya que puede volverse marrón con la exposición al aire y a la luz.

Aunque generalmente es considerado como un material no tóxico, la trietanolamina puede causar hipersensibilidad o ser irritante para la piel, los ojos, las mucosas y las membranas; tras la preocupación por la posible producción de nitrosaminas en el estómago, las autoridades suizas han restringido el uso de trietanolamina a preparaciones destinadas a uso externo (Rowe, 2009).

7. METODOLOGÍA

Para que una emulsión pueda ser formada, se requiere de energía externa, sistema de agitación, dispersión o mezclado, para que un líquido se pueda dispersar en el otro (Di Scipio, 2008).

Los métodos de emulsificación se pueden dividir en dos grupos, los métodos de alta energía o de dispersión y los métodos de baja energía o de condensación.

Los métodos de dispersión se llevan a cabo a través de hélice o turbina, que generan un alto cizallamiento y producen emulsiones gruesas (5-100 μm), estos métodos comprenden la elongación de las gotas y la formación de inestabilidad hidrodinámica (Márquez, 2007).

Para la preparación de una emulsión se requiere reducir la fase interna a gotas pequeñas y dispersarlas en toda la fase externa.

Existen cuatro métodos de preparación, la más común es la adición de la fase interna a la externa ya que la fase externa siempre se encuentra en exceso y promueve el tiempo de emulsión.

Si la emulsión es O/W, las sustancias hidrosolubles se disuelven en agua y las liposolubles en el aceite. La fase interna se agrega en fracciones a la preparación acuosa agitando constantemente; también se puede mezclar toda el agua con el agente emulsificante hasta que se forme la emulsión primaria con el aceite y después se agrega el resto del agua.

Cuando se adiciona la fase externa a la interna en una emulsión O/W, el agregado de agua al aceite promueve la formación de una emulsión W/O debido al predominio de la fase oleosa, después del agregado de agua debe producirse una inversión de la fase para producir una emulsión O/W, este método es útil para excipientes que son fácilmente humectables, los cuales, al mezclarlos primero con el aceite, permiten la dispersión sin humectación.

También se puede hacer la mezcla de las dos fases después de calentar cada una cuando los excipientes requieren fusión; los agentes liposolubles, los aceites y excipientes como las ceras se fusionan y se mezclan completamente y los componentes hidrosolubles se calientan a una temperatura ligeramente superior a la de la fase oleosa, después la solución acuosa se agrega a la oleosa y se revuelve hasta que la mezcla se enfría.

La adición alternada de las dos fases al agente emulsificante es generalmente utilizada en emulsiones O/W en donde se agrega una fracción de aceite a todos los agentes emulsificantes liposolubles y luego se agrega una cantidad igual de agua que

contiene a todos los agentes emulsificantes hidrosolubles, revolviendo hasta que se forme la emulsión y así alternadamente hasta que se forme la emulsión final (Remington, 2003).

La emulsión generalmente se hace calentando ambas fases a la temperatura de fusión de la fase oleosa.

La mezcla debe mantenerse en agitación hasta su enfriamiento.

Existen tres métodos de elaboración de las emulsiones.

- Continuo o simple: Adición simultánea de las dos fases en el mezclador. (Adecuado para la elaboración de grandes lotes).
- Directo: Adición de la fase interna sobre la externa. (Adecuado para emulsiones donde el volumen de la fase interna es bajo).
- Indirecta o por inversión de fases: Se adiciona la fase externa sobre la interna (Vila, 2001).

Los equipos que se utilizan con mayor frecuencia para emulsiones O/W son los mezcladores mecánicos como mezcladores a propulsión o mezcladores de turbina, ya que estos tipos de mezcladores operan mejor con mezclas que tengan baja viscosidad (Remington, 2003).

8. ACTIVIDADES REALIZADAS

8.1 Diseño factorial

El diseño factorial permite visualizar diferentes interacciones entre las variables y se pueden hacer estimaciones de los efectos de una variable con los otros factores y puede permitirnos optimizar un proceso (Di Scipio, 2008).

En las interpretaciones de los efectos para un factor de tratamiento se deben tomar en cuenta los efectos de otros factores, lo que hace al diseño más eficiente, ya que investiga más de un factor a la vez y su respuesta en diferentes niveles dentro del mismo experimento (Kuehl, 2001).

Este diseño permitió hacer una aleatorización de la mezcla de aceite de coco y carbopol con los porcentajes mínimos y máximos a utilizar para poder crear preformulaciones y analizar su estabilidad mediante un análisis logístico multifactorial, para saber cuál sería la fórmula más adecuada para el estudio y analizar qué tanto influye el porcentaje de carbopol y aceite de coco en la estabilidad de las formulaciones.

Las preformulaciones se realizaron por duplicado.

Orden Estándar	Orden de Corrida	Bloques	Aceite de coco	Carbopol	Estabilidad
5	1	1	30	0.2	S
8	2	1	30	0.3	S
9	3	1	35	0.3	S
2	4	1	30	0.1	N
7	5	1	25	0.3	S
3	6	1	35	0.1	N
4	7	1	25	0.2	N
1	8	1	25	0.1	N
6	9	1	35	0.2	S
14	10	1	30	0.2	S
17	11	1	30	0.3	S
18	12	1	35	0.3	S
11	13	1	30	0.1	N
16	14	1	25	0.3	S
12	15	1	35	0.1	N
13	16	1	25	0.2	N
10	17	1	25	0.1	N
15	18	1	35	0.2	S

Tabla 1. Diseño factorial 3x3 de preformulaciones. Abreviaturas S= Estable N= No estable.

8.2 Preformulaciones

EXCIPIENTE	FUNCIÓN	MÁX-MÍN	FÓRMULA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
			ORDEN	5	8	9	2	7	3	4	1	6
			HLB	%	%	%	%	%	%	%	%	%
ACEITE DE COCO	ANTIFÚNGICO	>25%	8	30	30	35	30	25	35	25	25	35
CARBOPOL	EMULSIFICANTE	0.1-5%		0.2	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1	0.2
AGUA	VEHÍCULO	cbp		43.6	43.4	38.4	43.8	48.4	38.8	48.6	48.8	38.6
PROPILENGLICOL	CONSERVADOR	15-30%		20	20	20	20	20	20	20	20	20
SPAN 60	SURFACTANTE	1-15%	4.7	4	4	4	4	4	4	4	4	4
TWEEN 20	SURFACTANTE	1-15%	16.7	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TRITANOLAMINA	NEUTRALIZANTE	0.1-5%		0.2	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.1	0.2
			TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100
			HLB	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1

Tabla 2. Porcentaje de excipientes que se usaron para las preformulaciones. Abreviatura cbp= cuanto baste para.



Figura 1. Foto de las 9 preformulaciones realizadas.

8.3 Estabilidad de las preformulaciones

A todas las preformulaciones se les hicieron pruebas de estabilidad para saber cuál sería la más apropiada para probarse en el estudio.

Las 9 preformulaciones se sometieron a centrifugación a 3000 rpm durante 30 minutos y durante un mes estuvieron en un ciclado de $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ cada 24 horas y a temperatura ambiente (25°C).

Formulación	Estabilidad día 1			Temperaturas			Estabilidad día30	
	pH	Densidad g/cc	Centrifugación	4°C	25°C	45°C	pH	Densidad g/cc
1	6.5	0.98	Estable	Estable	Estable	Estable	6.4	0.98
2	6.7	0.99	Estable	Estable	Estable	Estable	6.7	0.98
3	6.5	0.97	Estable	Estable	Estable	Estable	6.5	0.97
4	6.9	0.98	X	Estable	Estable	X	7.0	0.98
5	6.5	1.00	Estable	Estable	Estable	Estable	6.6	0.99
6	6.5	0.99	X	Estable	Estable	X	6.7	0.99
7	7.1	0.97	X	Estable	Estable	X	7.0	0.97
8	6.6	0.98	X	Estable	Estable	X	6.8	0.98
9	6.2	0.98	Estable	Estable	Estable	Estable	6.2	0.98
1	6.5	0.98	Estable	Estable	Estable	Estable	6.4	0.98
2	6.7	0.99	Estable	Estable	Estable	Estable	6.7	0.98
3	6.5	0.97	Estable	Estable	Estable	Estable	6.5	0.97
4	6.9	0.98	X	Estable	Estable	X	7.0	0.98
5	6.5	1.00	Estable	Estable	Estable	Estable	6.6	0.99
6	6.5	0.99	X	Estable	Estable	X	6.7	0.99
7	7.1	0.97	X	Estable	Estable	X	7.0	0.97
8	6.6	0.99	X	Estable	Estable	X	6.8	0.98
9	6.2	0.98	Estable	Estable	Estable	Estable	6.2	0.98

Tabla 3. Resultados de las pruebas de estabilidad de las preformulaciones.

Una vez elegidas las formulaciones que se iban a probar durante 30 días en alumnos deportistas de la UAM-X (formulación 3 y 5), se realizaron y fueron sometidas a las mismas pruebas de estabilidad durante 30 días.

Para realizar la prueba de las formulaciones se escogió la fórmula 3 y la 5 ya que estas fueron estables y como se quiere analizar el efecto del aceite de coco sobre el pie, se escogieron las fórmulas con el porcentaje mínimo y máximo de aceite de coco para observar qué tanto aumenta o disminuye el efecto del aceite de coco. La formulación 3 tiene el 35 % de aceite de coco y se denominó formulación A y la formulación 5 tiene el 25% de aceite de coco y se denominó formulación B.

Formulación	Estabilidad día 1			Temperaturas			Estabilidad día 30	
	pH	Densidad g/cc	Centrifugación	4°C	25°C	45°C	pH	Densidad g/cc
3 (A)	6.6	0.98	Estable	Estable	Estable	Estable	6.5	0.98
5 (B)	6.5	0.99	Estable	Estable	Estable	Estable	6.5	0.99

Tabla 4. Resultados de las pruebas de estabilidad de la formulación A y B.



Figura2. Fotografía de la formulación A. Se entregó una crema por alumno.



Figura 3. Fotografía de la formulación B. Se entregó una por alumno.

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos del análisis logístico realizado en el software estadístico JMP, muestran que el porcentaje de carbopol que se utiliza es mucho más significativo para la estabilidad que el aceite de coco. En el análisis, se estandarizó en porcentaje de la materia prima para que no variara en los resultados la proporción. El carbopol es 64.271 veces más significativo para la estabilidad de las emulsiones que el aceite de coco, ya que es casi lo doble de grande que el del aceite de coco porque el porcentaje varía en menor proporción y afecta mucho más la estabilidad.

Nominal Logistic Fit for Estable

Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	12.365308	2	24.73062	<.0001*
Full	2.8292e-8			
Reduced	12.365308			

RSquare (U)	1.0000
Observations (or Sum Wgts)	18

Converged by Objective

Lack Of Fit

Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare	Prob>ChiSq
Lack Of Fit	6	2.8292e-8	5.658e-8	
Saturated	8	0		
Fitted	2	2.8292e-8	1.0000	

Parameter Estimates

Term		Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	Unstable	-18.682328	8059.3664	0.00	0.9982
Est aceite	Unstable	-31.993169	11813.492	0.00	0.9978
Est Carbomero	Unstable	-64.271659	20216.594	0.00	0.9975

For log odds of n/s

Effect Likelihood Ratio Tests

Source	Nparm	DF	L-R ChiSquare	Prob>ChiSq
Est aceite	1	1	7.63818712	0.0057*
Est Carbomero	1	1	23.3534015	<.0001*

Figura 4. Análisis logístico nominal. Resultados obtenidos del análisis logístico de la estabilidad de las emulsiones O/W, realizado en el software JMP.

En la figura 5, el color azul representa la mayor y el rojo la menor estabilidad de las emulsiones O/W de aceite de coco, como se puede observar, a mayor porcentaje de carbopol, mayor es la estabilidad.

Variar el 0.1% de carbopol afecta más en la estabilidad que el 5 o 10 % de aceite de coco, además, a diferencia del carbopol, el aceite de coco es utilizado para que la emulsión O/W logre los efectos deseados no para que interfiera en la estabilidad.

Esto nos dice que es más factible manipular el % de aceite de coco (aumentar o disminuir) sin que se desestabilice la formulación que cambiar el % de carbopol, lo que nos indica que el rango con el que se puede trabajar el aceite de coco es mayor que el del carbopol.

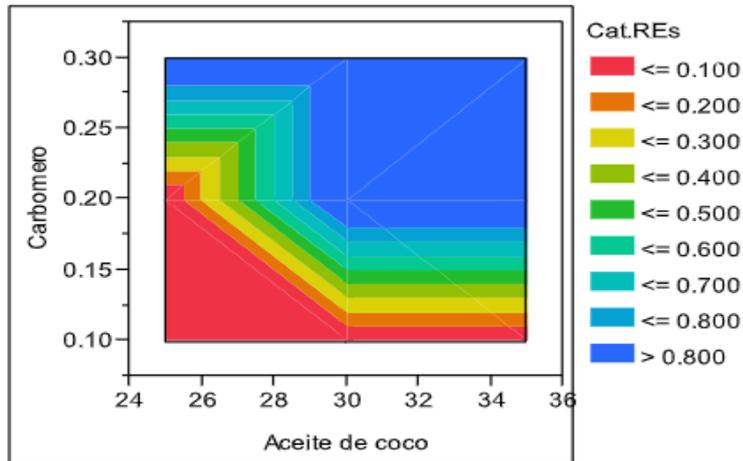


Figura 5. Gráfica que muestra estabilidad de las emulsiones según el porcentaje de aceite de coco y carbopol.

- Las formulaciones (4, 6 y 8) en las que se utilizó el carbopol a la concentración mínima (0.1%) fueron inestables a condiciones extremas, aunque la formulación 6 (35% aceite de coco) tenía una mejor apariencia que la 8 (25% aceite de coco) y la 4 (30% aceite de coco).
- La formulación 7 (0.2% carbopol y 25% aceite de coco) con el porcentaje de aceite de coco más bajo fue inestable a condiciones extremas.
- Las formulaciones 1 (0.2% carbopol) y 2 (0.3% carbopol) que contenían el 30% de aceite de coco fueron estables a condiciones extremas, sin embargo, la 2 tenía una mejor apariencia.
- Las formulaciones 2 (30% aceite de coco), 3 (35% aceite de coco) y 5 (25% de aceite de coco) que contenían el porcentaje más alto de carbopol (0.3%) fueron estables a condiciones extremas, aunque la formulación 3 tiene mejor apariencia que la 2 y la 5.
- Las formulaciones 1 y 9 (0.2% carbopol) fueron estables a condiciones extremas sin embargo la 1 tiene mejor apariencia que la 9 aunque son muy similares.
- De las formulaciones 5 (0.3% carbopol), 7 (0.2% carbopol) y 8 (0.1% carbopol), que contenían el porcentaje más bajo de aceite de coco (25%), solo la 5 fue estable.
- Las formulaciones con el 30% de aceite de coco fueron la 1 (0.2% carbopol), 2 (0.3% carbopol) y la 4 (0.1% carbopol) y solo la 4 con el % de carbopol más bajo fue inestable.
- De las formulaciones con el porcentaje más alto de aceite de coco (35%) que fueron la 3 (0.3% carbopol), 6 (0.1% carbopol) y la 9 (0.25% de carbopol), solo la formula con el porcentaje más bajo de carbopol se separó (formula 6).

Se realizó un cuestionario para evaluar la aceptación de las cremas A y B y para evaluar mediante un análisis sensorial, el posible efecto fungicida del aceite de coco contenido en la emulsión O/W; de las 10 personas en las que las cremas A y B fueron

probadas, solo una de ellas dijo tener pie de atleta, sin embargo, los 9 restantes tenían síntomas de la enfermedad, lo que podría indicarnos que los demás también lo tenían, pero no lo sabían.

La prueba "T" de Student es un tipo de estadística deductiva que determina si hay una diferencia significativa entre las medias de dos grupos.

El valor de "p" es la probabilidad de tener un valor mayor de "T". (probabilidad de que la Ho sea verdadera).

Pregunta	T tablas	Crema A y B			Antes y después de uso de la crema		
		T calculada	P	Ha/Ho	T calculada	P	Ha/Ho
Resequedad	2.26	0.28	<0.05	Ha	7.23	>0.05	Ho
Comezón	2.26	1	<0.05	Ha	11	>0.05	Ho
Olor	2.26	0	<0.05	Ha	9	>0.05	Ho
Cambio de apariencia	2.26	0.22	<0.05	Ha	7.80	>0.05	Ho
Agradable	2.26	1.26	<0.05	Ha	12.86	>0.05	Ho
Grasosa	2.26	0.34	<0.05	Ha	10.47	<0.05	Ha
Color de la crema	2.26	0.44	<0.05	Ha	NA	NA	NA
Humectación	2.26	0	<0.05	Ha	20.80	>0.05	Ho
Absorción	2.26	1.34	<0.05	Ha	NA	NA	NA

Tabla 5. Análisis estadístico del cuestionario realizado a los 10 sujetos de prueba. Ho (hipótesis nula), Ha (hipótesis alterna). NA (No Aplica).

Como se muestra en la tabla 5, en todos los parámetros que se evaluaron, se rechaza la Ho, ya que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la crema A (35% de aceite de coco) y la B (25% de aceite de coco), ya que la T calculada es menor que la T de tablas en todos los casos.

- Para el análisis sobre resequedad, se acepta la Ho, ya que se muestra que disminuyó significativamente la resequedad de los pies después del uso de la crema.
- Hay una diferencia en la reducción de la comezón después del uso de la crema, pero no es muy amplia probablemente porque la mayoría no sentían comezón antes de su uso, sin embargo, se acepta la Ho.
- Hay diferencia entre el cambio de olor del antes y el después del uso de la crema, pero la mayoría reportaron que no tenían mal olor antes del uso de la crema.
- En el cambio de la apariencia de los pies fue bastante significativo en el antes y después del uso de la crema, por lo tanto, se acepta la Ho.
- Las cremas tuvieron una muy alta aceptación entre todas las personas que las probaron, lo que significa que se acepta la Ho.
- Se reporta que la sensación de las cremas era grasosa pero no desagradables y eso ayudaba más a la humectación, por lo tanto, se rechaza la Ho.
- Se aceptó el color de ambas cremas.

- La diferencia que hay en la humectación de los pies después del uso de la crema fue bastante significativo, se acepta la Ho.

10. OBJETIVOS ALCANZADOS

- Diseño y desarrollo de una crema O/W con aceite de coco para pies con efecto fungicida.
- Evaluación de la estabilidad térmica de la crema O/W con aceite de coco.
- Caracterización de la crema O/W con aceite de coco, con los parámetros de pH y densidad.
- Optimización de las propiedades fisicoquímicas de la crema O/W con aceite de coco.
- Comprobación del posible efecto fungicida con las variables de mal olor y resequedad a través de un análisis sensorial.
- Evaluación del nivel de aceptación de la crema O/W con aceite de coco mediante el análisis sensorial con ayuda de un cuestionario.

11. CONCLUSIONES

- El porcentaje de carbopol que se utilizó en la formulación de la emulsión O/W de aceite de coco, es indispensable para su estabilidad ya que, a mayor concentración, mayor es la estabilidad.
- La concentración utilizada de aceite de coco para la emulsión, no influyó en su estabilidad.
- No hay diferencias significativas entre las formulaciones de las cremas A y B, ya que ambas fueron efectivas en la disminución de los síntomas del pie de atleta y tuvieron una buena aceptación según sus propiedades organolépticas.
- No se mostraron diferencias entre la concentración de aceite de coco que se utilizó con respecto a sus efectos, por lo tanto, se recomienda utilizar la crema que tiene el porcentaje de aceite de coco mínimo (25%) ya que tienen el mismo efecto y el costo de la crema se vería reducido.
- Se reportó que la emulsión O/W de aceite de coco, mostró una disminución del mal olor, resequedad y comezón.
- La crema de aceite de coco disminuye los síntomas del pie de atleta los cuales infieren la presencia de hongos, esta disminución, induce a pensar que no existe la presencia de dichos hongos, por lo cual, el aceite de coco contenido en la emulsión O/W podría presentar actividad antifúngica, lo que se puede comprobar con estudios de microbiología que demuestren la presencia de hongos después del uso de la crema.

12. REFERENCIAS

- Agero A, Veralló-Rowell V. 2004 A randomized double-blind controlled trial comparing extra-virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis* 15: 109–116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15724344>
- Almodovar L, Hernández R. 2013 Evaluación del comportamiento del Estearato de trietanolamina y alcohol cetílico en emulsiones cosméticas. Escuela superior de Ingeniería Química e Industrias extractivas. p. 2, 3, 29, 36. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/16955/1/25-1-16600.pdf>
- Camargo C, Moyano L. 2018 Recomendación para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos. Programa Safe+ Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial ONUDI. p. 21, 34, 35, 38, 39, 43, 46-50. Disponible en: [https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONUDI_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad_FINAL%20\(003\).pdf](https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONUDI_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad_FINAL%20(003).pdf)
- Carretero A. 2018 Plantas medicinales en dermatología (II): aceites de almendras, germen de trigo, coco, sésamo y rosa mosqueta. p. 3, 4. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/9/17/75051.pdf>
- Conejo F, A et al. 2016 Documento de consenso SEIP-AEPap-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas micóticas de manejo ambulatorio. *Rev Pediatr Aten Primaria* 18(72): 149-172. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-7632016000400002&lng=es&nrm=iso. ISSN 1139-7632.
- Correa E. 2017 Síntesis por microondas de un surfactante a partir de oleína de palma y glucosa. Escuela Politécnica Nacional. p. 5-7.
- Cox S. 2008 Production and Processes. PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK. JOHN WILEY & SONS, INC Carolina del Norte. p.267-269.
- Cuenca E, Rodríguez T, et al. 2008 Red Regional de Laboratorios para la Vigilancia de las Infecciones Fúngicas Invasoras y Susceptibilidad a los Antifúngicos. *Rev Panam Salud Publica*. 23(2):129–34. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2008.v23n2/129-134/es> accedido en 10 sep. 2018.
- Di Scipio S, Escalona Y, Quijada K y Millan F. 2008 Estudio del mezclado de emulsiones concentradas de aceite en agua aplicando la metodología de superficie de respuesta. *Rev. Fac. Ing. UCV* 23(3):53-64. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-40652008000300006&lng=es&nrm=iso. ISSN 0798-4065.
- El pH de la piel y de los cosméticos. Instituto de dermocosmética 2018. Disponible en: <https://www.institutodermocosmetica.com/el-ph-de-la-piel-y-de-los-cosmeticos/>
- Farmacopea de los estados unidos mexicanos. 11va edición, 2014. p. 9 México Sec Salud.
- Fife B. 2016 El coco cura. Editorial Sirio, S.A. p. 248.
- Gennaro A. 2003 Remington: Farmacia Tomo 1. 20(1):859-962.
- Granados S, López R. 2002 MANEJO DE LA PALMA DE COCO (Cocos nucifera L.) Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente 8(1): 39-48.
- Rowe R, Sheskey P, et al. 2009 Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press 6: 284-185.
- Guarro Josep. 2012 Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30(1):33-39.
- Kolbach R, Cossio T, et al. 2008 Dermatitis en los deportistas. *Rev. méd* 136(2):249-255. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000200016&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000200016>.
- Kuel R. Diseño de experimentos. Segunda edición. Arizona. 2001. pp 175.
- Larrondo, Gonzalez, et al. 2001 Micosis superficiales: Dermatofitosis. *Rev Cubana Med Gen Integr* 17(6):559-564, Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252001000600009&lng=es&nrm=iso

- Madurga M. 2009 El papel de la cosmética: excipientes y conservantes. Rev Pediatr Aten Primaria, Madrid 11(15):81-100. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000300006&lng=es&nrm=iso
- Márquez R, Forgiarini A, Bullon J. 2007 Emulsiones parenterales. Laboratorio de formulación, interfases, reología y procesos. Universidad de los Andes. p. 10-12. Disponible en: <http://www.firp.ula.ve/archivos/cuadernos/S485A.pdf>
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- Ogbolu D, Oni A et al. 2007 Las propiedades antimicrobianas in vitro del aceite de coco en las especies de Candida en Ibadán, Nigeria. Departamento de Microbiología y Parasitología Médica 10(2):384-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651080?report=abstract>
- Padilla E, Flordeliz, et al. 2014 The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, doubleblind, clinical trial International Journal of Dermatology 53:100–108
- Peña A. 2007 Atlas de dermatología del pie. Editorial Panamericana. España. p. 131
- Pérez B, Marlenys et al. 2010 Consideraciones actualizadas sobre la patogenia de la tiña pedis 14(1): 1, 2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000100015&lng=es&nrm=iso.ISSN 1029-3019.
- QUIMIPUR, S.L.U. 2013 Ficha de datos de seguridad del aceite de coco. p. 2.
- Rodríguez J, Sanhuesa A, et al. 1997 Hidrólisis del aceite de coco (*Cocos nucífera L.*) mediante enzimas estereoespecíficas y sin especificidad posicional. Unidad de Bioquímica Farmacológica y Lípidos 48:6-10.
- Rowe R, Sheskey P, et al. 2009 Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. p. 184, 549, 592, 675, 766, 779.
- Sharapin N. 2000 Fundamentos de tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Editor Roberto Pinzón. p. 128.
- Silva V, Diaz J, et al. 2002 Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. Rev. chil. Infectol 19(2):149-156. Disponible en https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019200016&lng=es&nrm=iso. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019200016>.
- Vila Jato, J. 2001 Formas Farmaceuticas. Tecnología farmacéutica 2. p. 306, 323-329.
- Wilkinson J, Moore R. 1990 Cosmetología de Harry. p. 213-227.