



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Diseño y desarrollo de una crema hidratante a base del
extracto de *Centella asiática***

Trabajo de integración curricular previo a la obtención del título de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

Autor: Vásquez Vélez, Cristina Salomé

Director: Sarango Granda, Paulo Cesar

LOJA

2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular

Loja, 7 de julio de 2023

Magister

Claudia Teresa Cruz Erazo

Director de la carrera de Bioquímica y Farmacia

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Integración Curricular denominado: Diseño y desarrollo de una crema hidratante a base del extracto de Centella asiática realizado por Cristina Salomé Vásquez Vélez ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. Por ello, y por considerar que cumple con los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación para continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Ph.D Paulo Cesar Sarango Granda

C.I.: 1105339442

Correo electrónico: pcsarango@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Cristina Salomé Vásquez Vélez, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Integración Curricular denominado Diseño y desarrollo de una crema hidratante a base de extracto de centella asiatica, de la carrera de Bioquímica y Farmacia específicamente de los contenidos comprendidos en: Marco Teórico, Materiales y Métodos, Resultados y Discusiones, siendo Ph.D. Paulo Cesar Granda Sarango, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....
Autor: Cristina Salomé Vásquez Vélez

C.I.: 1150235925

Correo electrónico: cvasquez2@utpl.edu.ec

Dedicatoria

A mis abuelitos, Olga Marina Alfaro Álvarez y Ángel Eduardo Vélez Ruíz, quienes quiero como unos padres, por brindarme su apoyo, sabiduría y amor incondicional; son mi fuente de inspiración y un verdadero ejemplo de fortaleza, paciencia y perseverancia. No podía tener la dicha de culminar esta etapa de mi vida sin su presencia y guía en mi camino.

A mi mami, María Cristina Vélez Alfaro, por ser la amiga inquebrantable que me ha ayudado a crecer, tu arduo trabajo y sacrificio han sido fundamentales en mi desarrollo académico y personal. Este logro es también tuyo, y te lo dedico con profundo amor y gratitud.

A mis tías, Olga Marina Vélez Alfaro y Monica Alexandra Vélez Alfaro, que a través de su amor incondicional y dedicación han sostenido mi mano dándome fe en cada etapa de mi vida.

A los amigos que la vida ha puesto en mi camino, por ser una parte fundamental en mi vida. Su apoyo incondicional y palabras de aliento han sido una fuente inagotable de motivación en momentos de dificultad, recordándome siempre que tengo la capacidad de alcanzar mis metas.

Agradecimiento

Agradezco primeramente a Dios y a la Virgen del Cisne por las lecciones aprendidas a lo largo de este proceso, por las oportunidades de crecimiento personal y por fortalecer mi fe en cada desafío que he enfrentado. Su presencia constante me ha dado la confianza para perseverar y confiar en que todo tiene un propósito y un plan divino.

Agradezco a Oscar Eduardo Correa Condolo, por su tiempo brindado, paciencia e invaluable consejos. Ha sido un honor contar con su guía en este importante paso para mi formación académica.

Mi más sincero agradecimiento a mi tutor de tesis Ph.D Paulo Cesar Sarango Granda por su guía constante, apoyo y confianza en mis habilidades. Su conocimiento, paciencia y experiencia han sido de gran ayuda para mejorar mi trabajo y alcanzar mis metas académicas.

Índice de contenido

Carátula	I
<i>Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular</i>	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria	V
Agradecimiento	VI
Índice de contenido.....	VII
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Capítulo uno	5
Marco Teorico	5
1.1 Piel	5
<i>1.1.1 Problemas asociados a la perdida de hidratación de la piel</i>	9
1.2 Fitocosmetica	10
<i>1.2.1. Extractos de plantas con fines cosméticos</i>	10
<i>1.2.2.Cremas</i>	12
1.3 Centella asiatica	13
<i>1.3.1 Composición química de los extractos de C. asiatica</i>	14
<i>1.3.2 Usos y aplicaciones</i>	15
Capítulo dos	17
Metodología.....	17
2.2 Obtención de la materia	17

2.3 Estudios de pre-formulación	17
2.3.1 Identificación del principio activo	17
2.3.2 Solubilidad del principio activo	18
2.3.3 Densidad Relativa del API	18
2.3.4 Compatibilidad con excipientes	19
2.3.5 Estudio de compatibilidad API y excipientes	19
2.3.6 Elaboración y acondicionamiento de las mezclas	19
2.3.7 Análisis de datos	20
2.3.8 Formulación	21
2.3.9 Proceso de manufactura	21
2.3.10 Control de calidad del producto terminado	21
2.3.10.1 Evaluación organoléptica	21
2.3.10.2 Evaluación Físico-química	22
Capítulo tres	24
Resultados y Discusión	24
3.1 Identificación del principio activo	24
3.2 Solubilidad del principio activo	25
3.3 Densidad relativa del API	25
3.4 Compatibilidad con excipientes	25
3.5 Estudio de compatibilidad excipientes y API: Diseño factorial 2²	27
3.6 Formulación	32
3.6.1 Control de calidad del producto terminado	33
Conclusiones	34
Recomendaciones	35
Referencias	36
Apéndice	45

Apéndice A. Certificado de análisis.....	45
--	----

Índice de tablas

Tabla 1 Extractos de plantas y sus propiedades cosméticas	6
Tabla 2 Taxonomía de la especie vegetal de c.asiatica	7
Tabla 3 Condiciones del equipo para inyección de las muestras	10
Tabla 4 Categorías de la solubilidad en términos descriptivos.....	14
Tabla 5 Diseño Factorial 2 ²	18
Tabla 6 Condiciones de las muestras	20
Tabla 7 Evaluación físico-química de la compatibilidad de excipientes	26
Tabla 8 Compatibilidad entre excipientes. Evaluación organoléptica	26
Tabla 9 Matriz de mezclas. Diseño factorial experimental 2 ²	27
Tabla 10 Mezclas del Diseño Factorial 2 ²	28
Tabla 11 Compatibilidad api/excipientes. Evaluación físico-química de las mezclas .	29
Tabla 12 Porcentaje de recuperación de Asiaticósido de las mezclas	30
Tabla 13 Resultado de pruebas organolépticas y físico-químicas en las muestras....	32
Tabla 14 Fórmula porcentual crema hidratante	33
Tabla 15 Evaluación físico-química de la formulación optimizada	33

Índice de figuras

Figura 1 Tipos de células en la piel	5
Figura 2 Células presentes en la dermis	7
Figura 3 Hojas de centella asiatica	14
Figura 4 Elaboración de la crema hidratante a base de extracto de C. asiatica	23
Figura 5 Extracto glicólico de C. asiatica 1000 µg/mL	24
Figura 6 Certificado de Análisis de C.asiática	45

Resumen

Las estrías es un trastorno cutáneo frecuente en la población, suelen manifestarse cuando la piel pierde su capacidad de elasticidad natural o por falta de hidratación de la piel. El objetivo de la presente investigación es desarrollar una crema hidratante a base del extracto de *C.asiatica*, enfocado en el uso de la medicina tradicional desde la fitoterapia. Para ello, se realizó estudios experimentales de preformulación y formulación mediante un diseño factorial 2^2 y análisis estadísticos como ANOVA y Tukey con la finalidad de elegir la formula más estable. Los resultados obtenidos permitieron escoger una crema de color blanco, olor floral de pH $5,055 \pm 0,55$ y viscosidad $8,88 \pm 0,078$ Pa·s. La fórmula optimizada cumple con los parámetros físico-químicos y organolépticos requeridos por la normativa, proporcionando un producto de calidad.

Palabras clave: crema, centella asiática, estrías

Abstract

Stretch marks are a common skin disorder in the population, they usually appear when the skin loses its natural elasticity or due to lack of skin hydration. The objective of this research is to develop a moisturizing cream based on *C. asiatica* extract, focused on the use of traditional medicine from phytotherapy. For this purpose, experimental studies of preformulation and formulation were carried out using a 2²-factorial design and statistical analyses such as ANOVA and Tukey in order to choose the most stable formula. The results obtained allowed the selection of a white cream, floral odor, pH 5,055 ±0,55 and viscosity 8,88 ± 0,078 Pa·s. The optimized formula complies with the physicochemical and organoleptic parameters required by the regulations, providing a quality product.

Keywords: cream, centella asiatica, stretch marks.

Introducción

En la actualidad la industria farmacéutica se centra en investigaciones para el desarrollo de nuevos productos o medicamentos hechos a base de origen vegetal. Esta razón hace que medicamentos y/o cosméticos de origen natural sean mayormente requeridos por la población.

Durante siglos, el uso de plantas con fines medicinales y cosméticos han sido empleadas, gracias a su valiosa fuente de metabolitos o componentes bioactivos con propiedades terapéuticas para tratar una amplia gama de afecciones o problemas relacionados con la piel.

La piel es considerada el órgano más grande del cuerpo humano, para cumplir su función de barrera protectora es indispensable la presencia de agua, así como también para mantener su elasticidad y conservar su integridad, el agua en piel joven cubre del 10 al 20% el total del organismo por lo que diferentes factores pueden llegar a afectar este estado de deshidratación (Muñoz, 2008). La piel deshidratada se destaca por su falta de flexibilidad, apariencia apagada y presencia de estrías, su manifestación se denomina xerosis (Muñoz, 2008).

La centella asiática (*Centella asiatica L.*) es una planta de la familia de las *Apiaceae* su nombre común es Gotu Kola o también conocida como la hierba de la longevidad por sus importantes propiedades que ejerce sobre la piel, su uso en la cosmética se basa específicamente en su extracto debido a que contiene compuestos activos como triterpenos, asiaticósido y madecasósido, que se ha demostrado que tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y cicatrizantes (Vasantharuba Seevaratnam et al., 2012). Estos compuestos son fundamentales para proporcionar hidratación y nutrición a la piel, al tiempo que promueven la regeneración celular y mejoran la apariencia general (Sun et al., 2020), convirtiéndose en un principio activo ideal para formulaciones de productos dirigidos a el tratamiento de la piel dañada, envejecimiento, estrías o erupciones cutáneas.

En la actualidad el cuidado de la piel es una preocupación constante para muchas personas, por lo que la realización de un fitocosmético aprovechando los beneficios del

extracto de la *Centella asiatica* es una opción viable y beneficiosa por sus diversas propiedades que ejerce sobre la piel.

El presente estudio se basa en la realización de un fitocosmético, específicamente una crema con actividad hidratante utilizando el extracto de centella asiática, empleando un estudio de preformulación como el diseño factorial para evaluar la interacción entre los excipientes y el principio activo, de la misma manera, se identificará cualitativamente la presencia de los componentes bioactivos de la materia prima y del producto final por medio de HPLC, así mismo se evaluará la formulación con parámetros organolépticos y físico-químicos para proporcionar un producto optimizado con el respectivo control de calidad, garantizando su uniformidad y reproductibilidad de los procesos realizados para su elaboración.

La presente investigación se centra en el desarrollo de una crema hidratante a base de extracto de *Centella asiática* cuya fórmula de composición presente estabilidad físico-química.

Capítulo uno

MARCO TEORICO

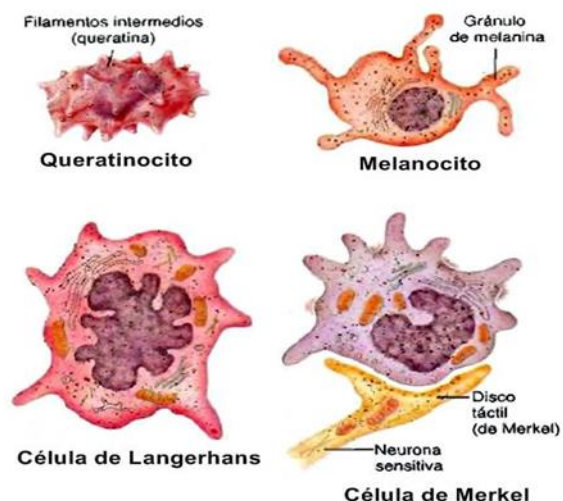
1.1 Piel

La piel es el revestimiento que protege la superficie corporal, se considera el órgano más grande y visible debido a que abarca una superficie equivalente a 2m^2 y su peso oscila entre 4 a 5 kg representado el 6% del peso corporal total (García & Fraile, 2021). La piel no es homogénea, esta difiere en distintas zonas, las plantas de las manos y de los pies son las zonas más gruesas y las zonas más finas lo constituyen los párpados, superficies de flexión y los pliegues (Benedetti, 2023). La piel consta de tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, cada una difieren por las funciones que desempeñan (Medline Plus, 2022).

Epidermis: Es la capa más superficial y la principal barrera del exterior, defiende de los rayos UV, así como también del crecimiento de hongos y bacterias (Larralde, 2023). Según Braun Melsungen AG (2018) (**tabla 1**) la epidermis está conformada por el epitelio estratificado plano donde se encuentran 4 tipos de células principales (**figura 1**).

Figura 1

Tipos de células en la piel



Nota: Adaptado de Estructura y funcionamiento de la piel [Fotografía], por Benedetti, J., 2023, <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-piel/biolog%C3%ADa-de-la-piel/estructura-y-funcionamiento-de-la-piel>.

Tabla 1*Principales células de la epidermis*

Células	Descripción
<i>Melanocito</i>	Constituyen el 8% de las células producen la melanina que aporta el color de la piel y absorbe la luz ultravioleta, tienen prolongaciones que transfieren gránulos de melanina a queratinocitos para proteger que el material genético sea dañado por la luz ultravioleta.
<i>Células de Langerhans</i>	Proviene de la médula ósea migran a la epidermis son macrófagos, por ello intervienen en la respuesta inmunológica.
<i>Células de Merkel</i>	Son parte del estrato basal o la capa más profunda de la epidermis hacen contacto con la terminal de la neurona sensitiva interviniendo en la sensación del tacto.
<i>Queratinocitos</i>	Son los encargados de la síntesis de queratina en la epidermis.

Nota. Adaptado de Braun Melsungen AG (2018)

Dermis: es la estructura de soporte de la piel brinda elasticidad, resistencia y adaptación a movimiento, forma parte de la mayor masa de piel con un grosor de 5mm, se caracteriza por su tejido vascularizado que sirve de alimento y soporte para la epidermis se encuentran nervios sensitivos, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos, folículos pilosebáceos, músculos y linfáticos (García & Fraile, 2021). Tiene una disposición irregular, constituida principalmente por tejido conectivo, cuenta con la presencia de colágeno y está constituida por fibras elásticas que brindan flexibilidad contiene glicosaminoglicanos como glicoproteínas, ácido hialurónico y proteoglicanos (Laguna, 2022).

Según García & Fraile (2021) la dermis se encuentran conformadas por un serie de células, las mismas se describen en la **tabla 2**.

Tabla 2

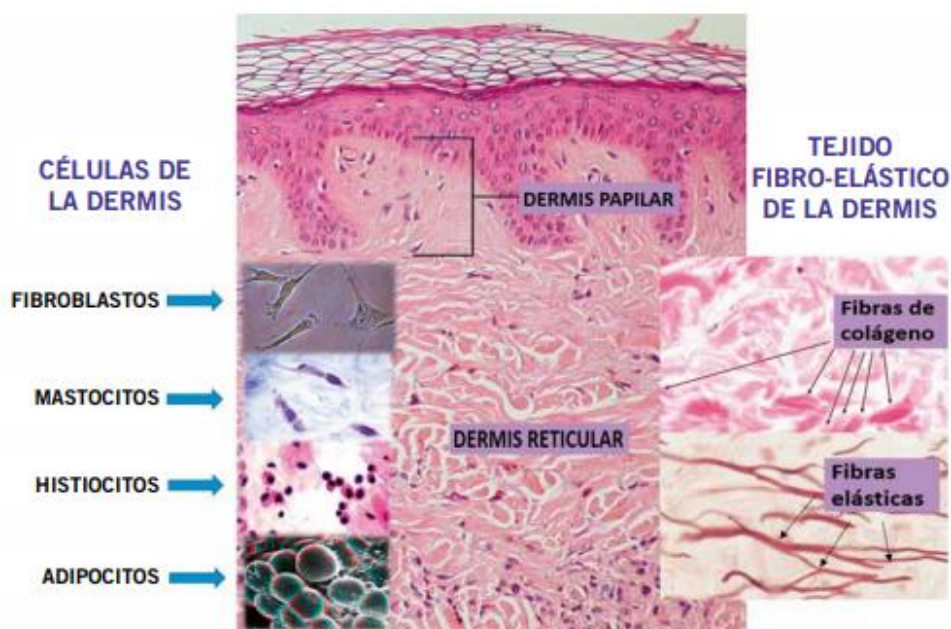
Principales células de la dermis

Células	Descripción
<i>Fibroblastos</i> ^a	Son importantes para la producción de colágeno, proteoglucanos y elastina mantienen la función de barrera de la piel, así también para la reparación de heridas.
<i>Mastocitos</i> ^b	Son las células de larga vida media que juegan un rol en la respuesta inflamatoria (Welle, 2022).
<i>Histocitos</i> ^c	Corresponden a las células implicadas en el sistema inmune donde se encuentran los macrófagos y las células dendríticas.
<i>Adipocitos</i> ^d	Se encuentran implicados en el almacenamiento de energía en forma de lípidos, reparación de heridas y regeneración del folículo piloso.

Nota. Adaptado de ^aSalzer et al., (2018), ^bWelle (2022), ^cSvarch et al., (2001), ^dMegías et al., (2022).

Figura 2

Células presentes en la dermis



Nota: Adaptado de Anatomía y Fisiología de la piel [Fotografía], por García & Fraile, 2021, https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv03/07/n3-156e113_RB_JesusGarcia.pdf

Hipodermis también denominada tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, es la capa más profunda de la piel se encuentra constituida por células grasas principalmente por adipocitos se disponen en lóbulos separados de tejido conectivo llamados septos (Navarrete, 2004). Tienen como función aislar el cuerpo, conservar el calor y almacenamiento de energía (Brodkey, 2022). El tejido adiposo de la hipodermis puede variar su grosor según el área del cuerpo, en el abdomen puede alcanzar 3 cm de grosor em cambio en los párpados la capa subcutánea no contiene células adiposas. Esta capa es atravesada por nervios y vasos sanguíneos donde se forman los corpúsculos de Paccini que son sensibles a la presión y la vibración (Reiriz, 2014).

La piel al ser un órgano que recubre todo el organismo, presenta una gran variedad de funciones, tales como:

Protección. Brinda protección a los órganos internos de traumatismos mediante los estratos dérmico e hipodérmico, ya que actúan como amortiguadores, también brinda protección de sucesos físicos y químicos, como las radiaciones UV ,en la cual absorbe la radiación a distintos niveles y actúa impidiendo el paso de sustancias extrañas (J. C. M. Sánchez et al., 2018).

Termorregulación: Por medio de la vasoconstricción y vasodilatación regula la temperatura corporal, así como también la grasa hipodérmica y evaporación del sudor (Vender, 2018).

Sentido: El cuerpo recibe los estímulos que genera el tacto mediante las terminaciones nerviosas de la piel las cuales envían información al cerebro para actuar ante el estímulo (Larralde, 2023).

Función Inmunológica: La superficie cutánea cuenta con la presencia de péptidos antimicrobianos los cuales actúan como antibióticos naturales que participan en la reparación tisular y sobre todo en la respuesta inmune (Baños, 2010).

Secreción y excreción: La piel puede eliminar sustancias sobrantes del metabolismo del organismo por medio de las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas (Calle, 2007).

Producción de vitamina D: La vitamina D o denominada coleciferol se obtiene por producción endógena mediante la conversión fotoquímica de 7-dehidrocolesterol en calcitriol que se da lugar en la epidermis y es inducida por la exposición de la piel a la radiación UV (Zuluaga et al., 2011). Además, el calcitriol participa en la regulación del crecimiento y diferenciación de los queratinocitos (J. C. M. Sánchez et al., 2018).

1.1.1 Problemas asociados a la pérdida de hidratación de la piel

La piel es un órgano muy importante debido a las diversas funciones que cumple en el organismo, una de ellas es la función de barrera, por ello es considerado un órgano activo metabólicamente que necesita de agua para conservar su integridad y mantener su elasticidad. La piel mantiene su humedad por el agua transepidermica y la secreción del sudor; la pérdida de agua hacia el exterior puede estar afectada por diversos factores como falta de sustancias que retengan el agua, función de barrera dañada o sequedad excesiva. La cantidad de agua presente en la epidermis en condiciones normales es del 10% al 20% del contenido total de agua del organismo (Muñoz, 2008).

Se considera una piel deshidratada cuando no llega a alcanzar el 10% de agua en el estrato corneo por lo que gana flacidez, picores sin alguna razón aparente y sensación de incomodidad, el estrato córneo contiene lípidos como ácidos grasos libres, colesterol y ceramidas que mantienen la hidratación en la piel, la disminución de estos lípidos ocasiona una piel seca por deshidratación y pérdida del agua transepidermica (Matin & Rubinstein, 2022). Una piel deshidratada también puede llegar a denotar escamas diseminadas por su superficie, producir sensación de tirantez y arrugas finas o también conocidas como estrías de deshidratación apareciendo conjuntamente con escozor y picor (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2019).

Las estrías se pueden definir como atrofas cutáneas, fácilmente perceptibles por el hundimiento y adelgazamiento localizado en la epidermis y por el color que suelen presentar como nacarado, rosado y violáceo. Se suelen presentar en áreas de grandes pliegues cutáneos como en la región mamaria, región lumbar, región periaxilar, fosas ilíacas, región poplíteo y cara interna o superior del muslo. Son producidas rotura y parcial pérdida de fibras

de colágeno y elastina ocasionando una disminución de la cohesión cutánea y cediendo esa área a las fuerzas de tensión de las masas musculares que soporta la piel (Ayala, 2000).

La manifestación de la deshidratación cutánea se denomina xerosis y aumentan con la edad, otros factores que pueden influir es una mala absorción de ácidos grasos, genética, eliminación excesiva de agua, falta de vitaminas, abuso de tabaco, etc (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2019).

1.2 Fitocosmética

Se define como fitocósmética al estudio del uso de materias primas que son de origen vegetal también denominados fitoingredientes para la formulación de productos cosméticos o de higiene con la finalidad de cumplir una función cosmética (Ferraro et al., 2012).

La fitocosmética es una práctica ancestral que se remonta cientos de años de los cuales hay evidencia sobre conocimientos botánicos, etimológicamente la palabra fitocósmética deriva del griego “*fitos*” el cual significa planta y “*kosmein*” que significa decorar. El valor de los fitocosméticos deriva de su origen natural, son utilizados por sus eficaces funciones y los efectos secundarios que se puedan presentar son mínimos o escasos decorar (Torres & Ruiz, 2015).

1.2.1. Extractos de plantas con fines cosméticos

Los extractos vegetales se pueden definir como preparados que son obtenidos de la extracción de distintas sustancias vegetales en base a diferentes procesos, como: fermentación, esencias, maceración, infusión y decocción (INIFAP, 2022). Los extractos más utilizados en la cosmética se describen en la siguiente tabla:

Tabla 3

Extractos de plantas y sus propiedades cosméticas

Extracto	Parte utilizada	Propiedades
<i>Actinidia chinensis</i> (Kiwi)	Tallo	Se caracteriza por su alto potencial antioxidante como su efecto de eliminación de aniones hidroxilo
<i>Aesculus hippocastanum</i> (Castaño de Indias)	Planta entera	Reafirma el contorno de los ojos, mejorando la comodidad y calidad de la piel.

<i>Alchemilla vulgaris</i> (Pie de León)	Planta entera	Previene aparición de las estrías y estimula el proceso de curación.
<i>Allium sativum</i> (Ajo)	Bulbo	Es un antifúngico, antioxidante ayuda a suavizar la piel y combatir el envejecimiento.
<i>barbadensis</i> (Aloe Vera)	Hoja	Contiene propiedades antioxidantes, hidratantes, nutritivas, tensoras, reparadoras y calmantes en la piel. Es conocido por reducir manchas, se utiliza como activo antiarrugas y anti-edad.
<i>Avena sativa</i> (Avena)	Planta entera	Posee su acción hidratante en formulaciones de productos para piel seca. Tiene efectos antioxidante, antiinflamatorio, antieritematoso y antihistamínico, etc.
<i>Bambusa vulgari</i> (Bambú)	Planta entera	Se utiliza como un hidratante, emoliente, acondicionador y reparador. Es usado en formulaciones para cremas y lociones hidratantes también como anti-edad, en acondicionadores y champús ayuda a restaurar y dar brillo al cabello.
<i>Butyrospermum parkii</i> (Karité)	Manteca de karité	Caracterizado por sus propiedades calmantes, revitalizantes y protectoras. Es adecuado para la protección de la piel ocasionados por rayos UV, estrés químico y exposición al polvo.
<i>Calendula officinalis</i> (Caléndula)	Flor	Cuenta con propiedades cicatrizantes, se ha comprobado en estudios que en concentraciones del 5% en cremas, es un estimulante de la epitelización. Además contiene propiedades antipruriginosas para afecciones dermatológicas.
<i>Centella asiática</i> (Gotu kola)	Planta	Contiene grandes cantidades de ingredientes activos que estimulan la producción de colágeno. Tiene propiedades calmantes, tónicas, reafirmantes y restauradoras recomendada para piel envejecida, dañada o para estrías.
<i>Chamomilla recutita</i> (Manzanilla)	Flor	Contiene efectos reparadores, antialérgicos y calmantes.
<i>Citrus limón</i> (Limón)	Fruto	Posee actividad antioxidante y antiinflamatoria. Por el ácido cítrico contiene propiedades de blanqueamiento, en el cabello brinda brillo y resistencia.
<i>Cocos nucifera</i> (Cocotero)	Fruto	Brinda beneficios acondicionadores e hidratantes los cuales protegen el cabello y la piel.

Nota. En esta tabla se observa extractos de plantas más utilizados en cosmética con sus respectivas propiedades. Adaptado de Valenzuela, C. (2022, 13 febrero).

1.2.2. Cremas

Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas las cuales se basan en una mezcla de una fase acuosa (generalmente agua) y una fase oleosa (sustancias grasas), no miscibles entre sí, la unión de estas fases se consigue por la acción de emulgentes que integran la formulación con la finalidad de producir una mezcla estable. Se clasifican en función de su excipiente principal como cremas hidrófilas y lipófilas (López et al., 2015).

Cremas lipófilas también llamadas emulsiones de agua dispersa en grasa o por sus siglas en inglés *water in oil (W/O)*, son adecuadas en la formulación de fármacos liposoluble, cuando se aplican sobre la piel, por el cambio de temperatura, el agua incorporada se evapora por lo que la parte grasa se absorbe y brindan una sensación refrescante. Usualmente, se crea la emulsión al agregar agua o soluciones acuosas a las bases de absorción, de manera que la fase acuosa se dispersa como componente interno de la emulsión (Bazan, 2021). Estas cremas no se mezclan con el sudor y exudados de la piel, pero son absorbidos parcialmente, tienen un efecto moderadamente oclusivo, son recomendadas para la piel seca o dermatosis crónica (López et al., 2015).

Cremas hidrófilas o también denominadas emulsiones de grasa en agua o por sus siglas en inglés *oil in water (O/W)*, se las utiliza para las formulaciones de fármacos hidrosolubles, cuando se aplican a la piel cuentan con un efecto evanescente donde pierden el agua y la baja cantidad de grasa se llega a absorber (López et al., 2015). Estas cremas, se mezclan con exudados de la piel, su contenido acuoso es elevado puede llegar a representar el 80% al 90%, se extienden con facilidad sobre la piel y debido a sus cualidades son las más utilizadas en la cosmética (Hernández & Urbón, 2014).

Los excipientes son las sustancias en las que se disuelven o se mezclan los principios activos para conseguir la forma deseada con el fin de optimizar su aplicación. (Vivancos, 2019). Se caracterizan por ser sustancias inertes los cuales brindan forma, consistencia, sabor u otras cualidades que facilitan su uso o dosificación (Agencia Española de medicamentos, 2023). Son sustancias imprescindibles en la formulación de los cosméticos, poseen una amplia variedad de propiedades y pueden ser artificiales o naturales, lo cual

pueden llegar a brindar beneficios extras a los del principio activo (Soria, 2021). Según Rivera (2010) y la Agencia española de medicamentos (2023) dentro de la formulación de cremas los principales excipientes empleados, incluyen:

Aceites o grasas, se suelen utilizar: (i) derivados animales como el aceite de bacalao; (ii) derivados vegetales como aceite de oliva, algodón, maíz, almendras; (iii) derivados de minerales: parafina y petrolatos.

Emulsificantes, que no permiten la separación de la fase acuosa y la fase oleosa los mas utilizados son cera de abeja, estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, éteres, polisorbato 60, estearato de sorbitán, polisorbato 80.

Vehículos secundarios, se emplean líquidos miscibles en agua como: propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles, etanol y sorbitol.

Conservantes o antimicrobianos, evitan la proliferación de bacterias que provoquen infecciones en la piel como el benzoato de sodio, parahidroxibenzoato de metilo, triclosán.

Reguladores de pH: como ácido cítrico, láctico, dietanolamina y la trietanolamina.

Agua purificada, como principal componente de la fase acuosa.

1.3 Centella asiatica

Centella asiatica (*C. asiatica*) también conocida como Gotu kola o Indian pennywort es una planta herbácea, originaria de la zona paratropical del océano Índico y pertenece al género *Centella* L (**tabla 4**). Tiene una amplia distribución en todo el mundo, lo cual ha permitido a lo largo del tiempo una extensa utilización debido a sus múltiples propiedades sobre todo en el tratamiento de afecciones de la piel (Sanchez, 2013).

C. asiática es una hierba perenne, rastrera, ligeramente aromática puede llegar a alcanzar una altura de hasta 15 cm, florece en lugares de clima húmedos o pantanosos como riberas de ríos, arrozales formando una alfombra verde. Entre sus características botánicas el tallo es estriado, glabro con raíces en los nudos, las hojas son de peciolo largo, tienen márgenes crenados que miden entre 2 a 6 cm de largo y 1,5 a 5 cm de ancho (**figura 3**). Las flores suelen ser de color blanco, rosa o púrpura se encuentran en umbelas fasciculadas conformadas de 3-4 flores, la floración se da en entre los meses de abril y junio. Los frutos

nacen en el periodo vegetativo en un pericardio de 5cm de largo, fuertemente engrosado, sus semillas tienen un embrión peludoso comprimido (Sundaram et al., 2012).

Tabla 4

Taxonomía de la especie vegetal de c.asiatica

Reino	Plantae
Filo	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida (Dicotyledoneae)
Orden	Apiales
Familia	Apiaceae
Género	Centella
Especie	asiatica

Nota. Adaptado de Fundación Charles Darwin (2013).

Figura 3

Hojas de centella asiatica



Nota. Adaptado de Centella asiatica [Fotografía], por Kerkanno, 2022, vectezy <https://es.vecteezy.com/foto/6648467-primer-plano-centella-asiatica-hojas-aislado-sobre-fondo-blanco-vista-superior>

1.3.1 Composición química de los extractos de C. asiatica

En la composición química de las hojas de centella asiática se ha evidenciado la presencia de esteroides, polifenoles, ácidos grasos como: ácido oleico, linoleico, lignocérico,

palmítico, esteárico y elaídico, flavonoles como: quercetina, 3-glucosil-canferol , 3-glucosil quercetina y canferol, sapogeninas como los ácidos madecásico y asiático los cuales serían responsables de la actividad que presenta la planta (Ferraro et al., 2012).

En estudios realizados a extractos de *C. asiatica* se determinó que la composición química y propiedades terapéuticas varían dependiendo la zona geográfica, pueden presentar cuatro triterpenos, pero variedades de América y Madagascar solo presentan dos. Los principales triterpenos presentes en el extracto de *C. asiatica* son el ácido madecásico, asiático, madecasósido, asiaticósido y el terminolósido, también contiene flavonoides, mucílagos, saponinas, resinas, taninos, alcaloides y aminoácidos libres (Alonso, 2019). El vademécum de Colombia de Liévano et al. (2008) ha reportado que la planta está constituida por saponinas triterpénicas pentacíclicas de las cuales las principales son el madecasósido y asiaticósido, además contiene flavonoides, mucílagos, abundantes taninos, menormente saponinas, un alcaloide denominado hidrocotilina y ácidos grasos.

1.3.2 Usos y aplicaciones

C. asiatica ha sido estudiada por su acción cicatrizante, la cual ha demostrado promover una aceleración en procesos cicatriciales como: curación de heridas superficiales posquirúrgicas y de úlceras. Se ha evidenciado en estudios *in vitro* que contribuye activando las células de Malpighi en epidermis porcina, al igual, que la aplicación tópica promovió en ratas la cicatrización de heridas. Extractos de *C. asiatica*, en especial por la presencia de ésteres glucosídicos y triterpenos, evidenciaron eficacia en tratamiento de cicatrices hipertróficas y de tipo queloides. El mecanismo de acción consiste en aumentar la síntesis de colágeno y de ácidos mucopolisacarídicos para inhibir la fase inflamatoria de las cicatrices, además el asiaticósido no permite la formación de cicatrices debido al aumento de la actividad de colágeno inmaduro y miofibroblastos (J. Alonso, 2019).

Estudios desarrollados por Sun et al. (2020) demostraron que el extracto de *C. asiatica* conjunto con la presencia de triterpenoides presentan ciertos efectos terapéuticos en el alivio del acné, dermatitis atópicas, vitíligo y heridas .

En el área de la cosmetología se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorio, que la centella asiática es eficaz como un agente anti-fotoenvejecimiento por la mejora de producción del colágeno tipo I, que suele disminuir en la piel con la edad (Bylek et al., 2013).

C. asiatica es un ingrediente destacado en los cosméticos destinado para las estrías y celulitis, en un estudio de Rossi y Vergnanini (2000) se evidenció que su aplicación disminuyó el diámetro de los las dos regiones del cuerpo que fueron estudiadas, con cambios positivos en la región glúteofemoral, en dicho estudio también se evidenció una reducción de la fibrosis interadipocitaria. También se ha demostrado que esta planta es eficaz en el tratamiento de heridas, en heridas infectadas, así como quemaduras y cicatrices hipertróficas postoperatorias. Los compuestos triterpénicos principales son: asiaticósido, ácido asiático, madecasósido y ácido madecásico responsables de la cicatrización de heridas. La acción se ha demostrado tanto para los extractos como para los compuestos triterpénicos en experimentos *in vitro* e *in vivo*, estos terpenoides aumentan el porcentaje de fibronectina y colágeno de la capa celular. Los efectos son la estimulación de la maduración de la cicatriz por la producción de colágeno tipo I, disminución de la reacción inflamatoria y producción de miofibroblasto (Bylka et al., 2012).

Capítulo dos

Metodología

2.2 Obtención de la materia

El extracto glicólico de centella asiatica fue el principio activo [active pharmaceutical ingredient (api)] natural empleado en el presente estudio. El api fue adquirido en el laboratorio certificado PRODUQUIMIC (Quito, Ecuador); el certificado de análisis se detalla en el **apéndice A**

2.3 Estudios de pre-formulación

2.3.1 Identificación del principio activo.

Se realizó la identificación del asiaticósido como principio activo del extracto glicólico de *centella asiatica* mediante cromatografía de capa líquida [high performance liquid chromatography (HPLC)] en un Thermo Dionex Ultimated 3000 UHPLC (EEUU), que se encuentra equipado por un detector Matriz de photo-díode DAD 3000 y una bomba Ultimate 3000 con un sistema de adquisición de datos About Compass QuatAnalysis version 2.2.

Preparación de solución madre a partir de la materia prima: 10g de extracto glicólico de *C. asiatica* fueron pesados y posteriormente diluidos en 100 mL de metanol en un balón de aforo de 100 mL (concentración: 100mg/mL), la disolución se sonicó por 5 minutos o hasta completa homogenización.

Preparación de muestra de referencia: 500 μ L de la solución anterior fueron diluidos en 50mL de metanol en un balón de aforo de 50 mL (concentración:1000 μ g/mL), la dilución se sonicó por 5 minutos o hasta completa homogenización. La solución se filtro a través de una membrana de nylon de 0,45 μ m, posteriormente fue centrifugada a 3750 rpm a 5°C por 5 minutos, se tomaron 2mL del sobrenadante y se inyectaron en el HPLC.

Preparación del blanco: El blanco consistió en un vial de HPLC con metanol.

Las condiciones experimentales de inyección de las muestras se basaron en estudios realizados por Prateek y Agrawal (2008). En la **tabla 5** se detalla el resumen de las condiciones del equipo.

Tabla 5

Condiciones del equipo para inyección de las muestras

Columna:		Kromasil C18 (250 × 4.6 mm × 5 µm)		
	Time (min)	0,3% Ácido Ortofosfórico (A) (mL)	Acetonitrilo (B) (mL)	
Método de elusión por Gradiente:	0,01	95,0	5,0	
	5,0	80,0	20,0	
	15,0	50,0	50,0	
	20,0	20,0	80,0	
	23,0	20,0	80,0	
	30,0	50,0	50,0	
	35,0	80,0	20,0	
	40,0	95,0	5,0	
Fase móvil:	Solución A: 0,3% Ácido Ortofosfórico Solución B: Acetonitrilo			
Flujo:	1,8 mL/min			
Volumen de muestra:	20 µL			
Longitud de onda:	210 nm			

Nota: Adaptado de Prateek y Agrawal (2008)

2.3.2 Solubilidad del principio activo

La solubilidad del extracto de *centella asiatica* fue evaluada siguiendo las indicaciones realizadas en la USP 33 (2010). Los solventes utilizados fueron propilenglicol, agua destilada, glicerina, dimeticona y vaselina líquida.

2.3.3 Densidad Relativa del API

La densidad relativa del extracto glicólico de *C. asiatica* se realizó a través de la técnica del picnómetro, en donde inicialmente se registra el peso del picnómetro vacío y del mismo agregando agua destilada; posteriormente se registra el peso del picnómetro enraizado con extracto glicólico de centella asiatica. Con los datos obtenidos se aplicó la siguiente fórmula de Proaño.,(2013).

$$DR_{25} = \frac{M1 - M}{M2 - M}$$

Donde:

DR₂₅: Densidad relativa a 25 °C

M: Masa del picnómetro vacío(g)

M1: Masa del picnómetro (g) + agua (g)

M2: Masa del picnómetro (g) + muestra (g).

2.3.4 Compatibilidad con excipientes.

Se realizaron distintas combinaciones entre los excipientes empleados principalmente en la formulación de cremas, esto con la finalidad de evaluar su compatibilidad entre ellos. 240g de crema placebo fueron preparadas (4 combinaciones diferentes) y se distribuyeron en viales de 10 mL para ser almacenados a temperaturas de 30°C y 40°C.

La compatibilidad de los excipientes fue evaluada tras el desarrollo de controles físico-químicos y organolépticos tanto al inicio de su fabricación y después 30 días almacenadas a las temperaturas indicadas anteriormente. El análisis de datos se explica en la **sección 2.3.6**

2.3.5 Estudio de compatibilidad API y excipientes

Un diseño experimental factorial 2², constituido de 2 factores (A,B) a 2 niveles representados con los signos “+” y “-” fue empleada para el desarrollo de este estudio. La **tabla 6** proporciona la composición general de las mezclas. Los factores críticos de la formulación se enfocaron en: (A) concentración de emulgente no iónico y, (B) tipo de emulgente no iónico.

2.3.6 Elaboración y acondicionamiento de las mezclas

Se prepararon 240g de cada una de las mezclas y se distribuyeron en viales de 10 mL, los cuales se sellaron y dejaron almacenadas durante 30 días a temperaturas de 30°C y 40°C. El ensayo se realizó por triplicado.

Tabla 6*Diseño Factorial 2²*

Función	Fórmula	Nivel	%
A: Emulgente	Concentración de 8%	A+	8
	Concentración de 10%	A-	10
B: Emulsificante no iónico	Monoesterato de sorbitan	B+	-
	Monoesterato de glicerilo	B-	-
Emulsificante iónico	Tween 80	-	-
Conservante	Benzoato de sodio	-	*
Conservante	BHT	-	*
Fase Oleosa	Vaselina Líquida	-	*
Fase Oleosa	Alcohol Cetílico	-	*
Regulador de pH	Ácido cítrico	-	*
Emoliente	Dimeticona	-	*
API	Extracto de <i>C. asiática</i>	-	*
Solvente	Propilenglicol	-	*
Vehículo	Agua purificada	-	c.s.p

* Información catalogada para secreto industrial institucional

2.3.7 Análisis de datos

Con la finalidad de evaluar la compatibilidad tanto entre los excipientes como api/excipientes se evaluaron controles organolépticos y físico químicos al inicio de su elaboración y transcurrido un período de 30 días al ser almacenadas a temperaturas de 30°C y 40°C. La compatibilidad fue evaluada en términos cualitativos como cuantitativos:

Evaluación cualitativa consistió en: (i) evaluación organoléptica de las mezclas en términos de aspecto, color y olor; (ii) identificación del asiaticósido por medio del HPLC en términos de presencia o ausencia; y, (iii) tipo de emulsión, por la técnica del colorante, evaluando su tipo O/W ó W/O.

Evaluación cuantitativa consistió en: (i) viscosidad; y, (ii) pH. Se evaluaron cambios realizados en estos parámetros, a través de pruebas estadísticas como el análisis de varianza

(ANOVA) y Tukey, se analizaron los datos para evaluar los cambios significativos en las mezclas desarrolladas.

2.3.8 Formulación

Cada 100 g de crema contiene:

Extracto glicólico de <i>Centella asiática</i>	5%
Excipientes.....	c.S

La formulación de la crema hidratante optimizada se desarrolló basándose en los parámetros obtenidos en la pre formulación a través del diseño factorial. Se elaboraron 200g del producto para los respectivos controles.

2.3.9 Proceso de manufactura

El proceso de manufactura se realizó considerando la solubilidad del api y la evaluación de la compatibilidad a partir del diseño factorial. Siguiendo las pautas de la USP 33, el proceso de la manufactura se realizó siguiendo la descripción presentada en la **figura 4** con algunas modificaciones.

2.3.10 Control de calidad del producto terminado.

2.3.10.1 Evaluación organoléptica

Determinación del aspecto: Se agregó 1g de crema sobre la superficie del dorso de la mano. Se evaluó la presencia o ausencia de grumos.

Determinación del color: Se colocó 10g de crema en un tubo de ensayo y a contraluz se visibilizó su coloración, además de la presencia o no de partículas. Se extrajeron los RGB de la crema de una imagen realizada a la misma y fue identificado el color en la página acreditada de color Chir.ag.

Determinación del olor: Se introdujo un tira de papel (3 x 6 cm) en el interior de la crema con el propósito de evaluar su aroma. Los resultados se expresan en términos de: inoloro o floral.

2.3.10.2 Evaluación Físico-química

Determinación del pH: Se tomó 1g de la crema y se disolvió en 5mL de agua en un vaso de precipitación, después de homogenizar la mezcla se introdujo el electrodo del phmetro y se evaluó su valor. El ensayo se realizó por triplicado.

Determinación de la viscosidad: Se procedió a agregar 10g de la crema en la bandeja del viscosímetro asegurándose de que la crema se encuentre correctamente distribuida y las palas del equipo se encuentren sumergidas para evitar que los valores se encuentren alterados. El ensayo se realizó por triplicado y los resultados se expresan en Pa·s.

Prueba de color: 1g de crema se añadió en una placa transparente de vidrio. Posteriormente se agregó cantidad suficiente de colorante lipófilo e hidrófilo sobre las muestras, respectivamente. La prueba se realizó por duplicado, los resultados se expresan de acuerdo con la solubilidad del colorante.

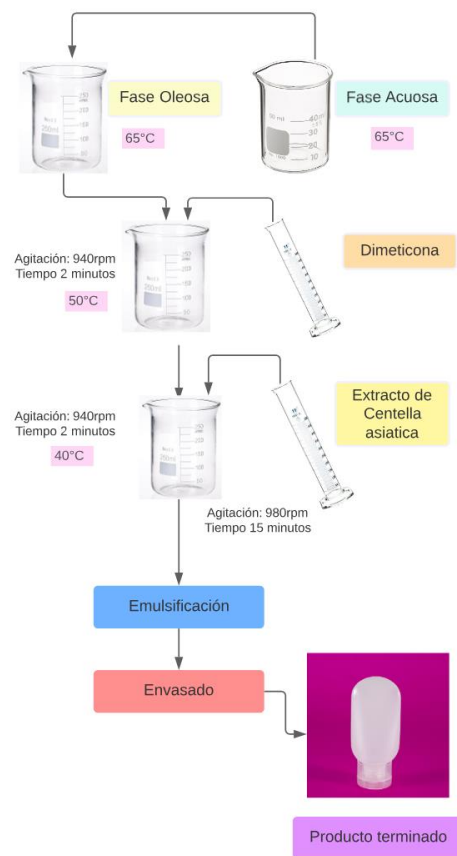
Prueba de la centrifuga: 10g de crema fueron centrifugados en un tubo falcon a 3500 rpm por 20 minutos. La prueba se realizó por triplicado, los resultados se expresan como estable o no estable.

Identificación del principio activo en crema: Se realizó de acuerdo a las condiciones del equipo indicado en la **sección 2.3.1**.

Preparación de las muestras: 1g de crema fue pesada y diluida en 50mL de metanol en un balón de aforo de 50 mL; la disolución se sonicó por 15 minutos o hasta su completa homogenización. La disolución se filtro 2 veces al vacío y fue centrifugada a 3750rpm a 5°C por 5 minutos, el sobrenadante fue filtrado en membrana de nylon de 0,45µm; 2 mL fueron inyectados en el HPLC. La identificación del api se realizó recién preparadas las formulaciones como después de 30 días de ser almacenadas a 30°C y 40°C. Paralelamente se realizó el %recuperación empleando las áreas de los picos del asiaticósido presente, definiendo como intervalo de aceptación una recuperación de 90 – 110%.

Figura 4

Elaboración de la crema hidratante a base de extracto de C. asiatica



Capítulo tres

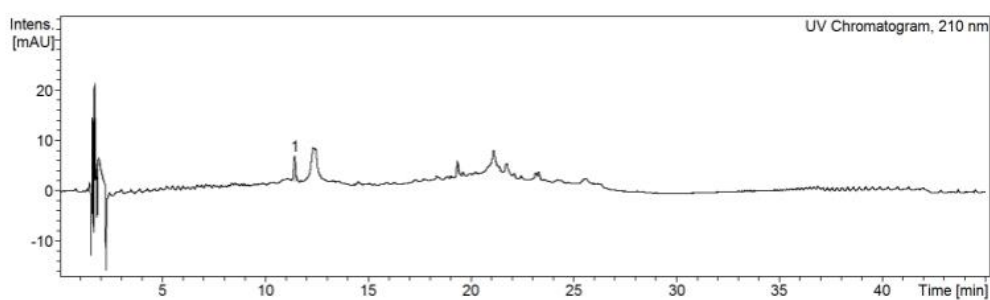
Resultados y Discusión

3.1 Identificación del principio activo

La identificación de *C. asiática* se realizó en base a la presencia o no de una molécula guía, en este caso se trató del asiaticósido. Según Monton et al. (2018) los asiaticósidos son triterpenos que se encuentran distribuidos ampliamente en la familia de las Centellas; investigaciones realizadas por Prateek y Agrawal (2008) la identificación del asiaticósido presente en concentraciones de extracto de *C. asiática* de 1000 $\mu\text{g/mL}$ lo ubican en un tiempo de retención de 11,65min a través de un método de gradiente cuya fase móvil consiste en 0,3% ácido ortofosfórico y acetonitrilo; en este estudio, se realizó una replicación del método analítico a las mismas condiciones experimentales y se demostró que el extracto glicólico de *C. asiática* presente en un tiempo de retención de 11,5 min un pico de asiaticósido, similar a las investigaciones mencionadas anteriormente. Este asiaticósido representó nuestra molécula guía para la identificación de la materia prima que constituye las formulaciones desarrolladas. En la **figura 5** se observa el tiempo de retención y presencia del asiaticósido en una muestra de extracto glicólico de *C. asiática* 1000 $\mu\text{g/mL}$.

Figura 5

Extracto glicólico de C. asiatica 1000 $\mu\text{g/mL}$



Nota: ¹Asiaticósido RT= 11,5 min

Es importante recalcar que el asiaticósido según Rossi y Vergnanini (2000) desempeña un papel fundamental en la estimulación de la regeneración dérmica y en la mejora estética de las estrías y celulitis.

3.2 Solubilidad del principio activo

Los resultados obtenidos se realizaron según lineamientos brindados por la USP33. La solubilidad del extracto glicólico de *C. asiatica* demostró que esta es fácilmente soluble en propilenglicol (1:1), glicerina (1:1) y agua destilada (1:5) a temperatura ambiente, sin embargo, es insoluble en dimeticona (1:10000) y vaselina líquida (1:10000). Estos resultados dan soporte a la información indicada en el CoA de la materia prima (**Apéndice A**). Según A. Sánchez (2013) la aplicación de la solubilidad en los diseños de formas farmacéuticas permite predecir cuál será el comportamiento de un principio activo en una disolución. En base a este fundamento, se puede determinar que el propilenglicol o la glicerina pueden ser un solvente adecuado para acoplar el principio activo en el fitocosmético.

3.3 Densidad relativa del API

El extracto glicólico de *C. asiatica* presentó una densidad relativa a 25°C de $1,041 \pm 0,002$ g/mL. Según (Valenzuela, 2022) excipientes glicolicos densos como propilenglicol, glicerina, sorbitol o butilenglicol poseen una densidad superior a la del agua (1,000 g/mL). El resultado obtenido es comparable con el CoA de la materia prima (**Apéndice A**).

3.4 Compatibilidad con excipientes

Se evaluó la compatibilidad de los excipientes realizando pruebas organolépticas y físico-químicas al inicio de la elaboración de las cremas placebo y al transcurrir un período de 30 días almacenadas a temperaturas de 30°C y 40°C. Parámetros como el pH, viscosidad y tipo de emulsión de cada formulación fueron analizados, como se indica en la **tabla 7**.

Se realizaron pruebas estadísticas, como el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey, para los resultados del pH (valor de $p < 0,0001$) y la viscosidad (valor de $p < 0,05$), estas pruebas evidenciaron que existen diferencias estadísticamente significativas en cada una de las mezclas después de ser almacenadas a temperaturas de 30°C y 40°C. Estos hallazgos indican la presencia de cambios físico-químicos en la composición de cada mezcla, sin embargo, se determinó que estos cambios no son lo suficientemente significativos como para representar una alteración crítica en las mezclas.

Tabla 7*Compatibilidad entre excipientes. Evaluación de pH y viscosidad*

Parámetros	Mezclas	T ₀	30°C	40°C
pH	1	5,00 ± 0,00	5,20 ± 0,00	5,75 ± 0,07
	2	5,00 ± 0,00	5,20 ± 0,00	5,65 ± 0,01
	3	5,00 ± 0,00	5,50 ± 0,00	6,00 ± 0,00
	4	5,00 ± 0,00	5,50 ± 0,00	5,61 ± 0,01
Viscosidad	1	12,35 ± 0,21	11,48 ± 0,11	9,75 ± 0,07
	2	8,38 ± 0,06	10,10 ± 0,07	9,75 ± 0,07
	3	13,75 ± 0,07	8,78 ± 0,04	6,18 ± 0,06
	4	7,46 ± 0,06	7,25 ± 0,06	6,50 ± 0,03

Nota: TA: Temperatura ambiente. Resultados expresados en media y desviación estándar (n=3)

Al realizar la evaluación estadística ANOVA mas Tukey entre los resultados obtenidos de los productos y las especificaciones dadas por Ibáñez y Suñe (1969) y Mujica et al. (2010) para pH (5,06 ± 0,55) y viscosidad (11,00 ± 9,90), respectivamente; se evidenció que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para los controles evaluados.

Tabla 8*Compatibilidad entre excipientes. Evaluación organoléptica*

Parámetros	Mezclas	TA	30°C	40°C
Color	1	B	B	B
	2	B	B	B
	3	B	B	B
	4	B	B	B
Olor	1	S	S	S
	2	S	S	S
	3	S	S	S
	4	S	S	S
Textura	1	C	C	C
	2	C	C	C
	3	C	C	C
	4	C	C	C

Nota: (C) Compacta; (B) Blanca; (S) Sin Olor

Con respecto a las propiedades organolépticas, no fueron evidenciados cambios significativos en el color, olor y textura (**tabla 8**).

3.5 Estudio de compatibilidad excipientes y API: Diseño factorial 2²

Los estudios experimentales permiten obtener información sobre las interacciones entre el api y los excipientes con la finalidad de determinar la estabilidad de la formulación, además de brindar información de todas las posibles combinaciones entre los niveles de los factores escogidos (Fernandez, 2020). En base a este enfoque, el diseño factorial de la presente investigación consistió de 2 factores y 2 niveles (2²) obteniendo un total de 4 mezclas (**tabla 9**). La matriz factorial brindó información relevante para la obtención de la fórmula optimizada y la formulación de las mezclas en la **tabla 10**

Tabla 9

Matriz de mezclas. Diseño factorial experimental 2²

Mezcla	Factores	
	A	B
1	+	+
2	+	-
3	-	+
4	-	-

Se realizaron pruebas organolépticas y físico-químicas de las mezclas (**tabla 11**); estas fueron almacenadas a temperaturas de 30°C y 40 °C durante 30 días. Después de este período, se realizó la identificación del asiaticósido del extracto de *C. asiática* por la técnica de HPLC como molécula guía de evaluación de la posible degradación del api. Las mezclas 2 y 4 no toleraron la fase de almacenamiento, presentando separación de fases; por lo tanto, estas mezclas se descartan del experimento. La posible incompatibilidad que se presentó en estas fórmulas podría estar relacionada con el uso de monoesterato de glicerilo y el extracto glicólico empleado, ya que, ambas formulaciones contenían este excipiente como emulsificante a diferentes concentraciones, y en etapas preliminares de compatibilidad entre excipientes no se presentó dicha separación. Las mezclas M1 y M3 que dentro de su fórmula

de composición contenían monoesterato de sorbitano como emulgente fueron estables a las condiciones de almacenamiento.

Tabla 10

Mezclas del Diseño Factorial 2²

Materia Prima	%	M1	M2	M3	M4
Alcohol Cetílico	-	*	*	*	*
Vaselina Líquida	-	*	*	*	*
Monoesterato de glicerilo + Tween 80	8		*		
Monoesterato de sorbitan + Tween 80	8	*			
Monoesterato de glicerilo + Tween 80	10				*
Monoesterato de sorbitan + Tween 80	10			*	
BHT	-	*	*	*	*
Ácido Cítrico	-	*	*	*	*
Dimeticona	-	*	*	*	*
Propilenglicol	-	*	*	*	*
Extracto glicólico de <i>Centella asiatica</i>	-	*	*	*	*
Agua purificada	c.s.p	*	*	*	*

Se realizaron pruebas estadísticas como el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey a los resultados del pH (valor de $p < 0.0001$) los cuales indican que entre las mezclas recién elaboradas comparadas con las almacenadas a 30°C y 40°C por un periodo de 30 días si existen diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere la presencia de cambios físico-químicos en la composición de cada mezcla (M1 y M3). Según Ibáñez y Suñe (1969) el valor de pH de las cremas se encuentran en un valor de $5,055 \pm 0,55$; después de realizar el análisis estadístico comparativo entre las mezclas con esta especificación se obtuvo un valor de $p > 0,05$ para M1, indicando que no existen diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que los cambios producidos en la formulación no son lo suficientemente robustos como para afectar la constitución de las formulaciones evaluadas en las condiciones de almacenamiento anteriormente citadas. Los valores de pH de M3 tras su almacenamiento a 30°C por 30 días no presenta diferencias estadísticamente significativas frente a los valores

referenciales indicados por la literatura; sin embargo, M3 presenta cambios importantes en su pH tras su almacenamiento a 40°C, lo que sugiere que dicha mezcla, presenta problemas de compatibilidad a la condición evaluada. En un estudio de Vázquez-Blanco et al. (2018) explica que la determinación del pH es importante en la elaboración de formulaciones, debido a su importancia en la solubilidad, absorción, tolerancia biológica, actividad y estabilidad del principio activo.

Tabla 11

Compatibilidad api/excipientes. Evaluación físico-química de las mezclas

Parámetros	Mezclas	T₀	30°C	40°C
pH	1	5,00 ± 0,00	5,40 ± 0,14	5,50± 0,00
	2	5,00 ± 0,00	n/a	n/a
	3	5,00± 0,00	5,55± 0,07	5,95 ± 0,071
	4	5,00 ± 0,00	n/a	n/a
Viscosidad	1	8,88± 0,08	8,38 ± 0,06	8,19 ± 0,05
	2	10,66 ± 0,06	n/a	n/a
	3	9,42 ± 0,00	8,19± 0,05	6,29± 0,00
	4	10,83± 0,10	n/a	n/a
Identificación del api	1	Presencia	Presencia	Presencia
	2	Presencia	n/a	n/a
	3	Presencia	Presencia	Presencia
	4	Presencia	n/a	n/a

Nota: Resultados expresados en media y desviación estándar (n=3)

Los cambios en la viscosidad de las mezclas fueron evaluados y analizados los resultados con ANOVA y prueba de Tukey (valor de $p < 0.05$) los cuales indican que entre las formulaciones recién elaboradas comparadas a las que fueron almacenadas a 30°C y 40°C por 30 días si existen diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere la presencia de cambios físico-químicos en la composición de cada mezcla. Mujica et al. (2010) sugiere en sus investigaciones que el valor de viscosidad de una crema cosmética debe estar en el valor $11,00 \pm 9,90$ Pa·s; después de realizar el análisis estadístico comparativo entre las formulaciones con esta especificación se obtuvo un valor de $p > 0,05$; lo que sugiere que a

pesar de existir cambios en las formulaciones M1 y M3 almacenadas a 30°C y 40°C, estos cambios no son lo suficientemente significativos para considerar una incompatibilidad entre los componentes que integran dichas mezclas.

La identificación del asiaticósido presente como componente del extracto glicólico de *C. asiática* fue realizado en cada una de las mezclas, al momento de prepararse, como después de 30 días de su almacenamiento a temperaturas de 30°C y 40°C. La identificación de este componente se realizó en base a la presencia del pico en el tiempo de retención según Prateek y Agrawal (2008). Paralelamente, se evaluó el %recuperación del asiaticósido en las mezclas con el fin de conocer posibles degradaciones del activo, para este cálculo se emplearon las áreas obtenidas del compuesto tras su análisis por HPLC (**tabla 12**) y se consideró una recuperación de activo enmarcada en un 90 – 110% acorde con lo indicado en la monografía del activo indicado en la USP (2023). No existió degradación aparente en M1 y M3 en el tiempo evaluado, por lo que las dos fomulaciones se presentan como estables para mantener la integridad química del activo.

Tabla 12

Porcentaje de recuperación de asiaticósido de las mezclas

Mezcla	%asiaticósido (valor relativo en base a las áreas obtenidas)		
	T ₀	30°C	40°C
1	105,11	106,46	101,53
2	97,89	n/a	n/a
3	102,78	97,34	95,60
4	108,38	n/a	n/a

Los fitocósméticos al contener principios activos provenientes de plantas; la composición química de estos productos puede variar significativamente debido a factores como la genética de la planta, el entorno de crecimiento, las condiciones climáticas y las prácticas agrícolas. Esta variabilidad química puede influir en la estabilidad de los productos

naturales y por ende en la estabilidad del producto desarrollado. Según Kumar Sachan y Kumar (2015) la variación de factores como humedad, luz y temperatura pueden dar lugar a procesos como oxidación, hidrólisis, isomerización y racemización provocando la disminución de la actividad terapéutica, cambios en la concentración del principio activo, formación de productos tóxicos y alteraciones en la biodisponibilidad.

La evaluación organolépticas fue realizada en cada una de las mezclas, al momento de prepararse, como después de 30 días de su almacenamiento a temperaturas de 30°C y 40°C. Cabe recalcar que las mezclas 2 y 4 no toleraron la fase de almacenamiento, presentando separación de fases; por lo tanto, estas mezclas se descartan de la evaluación. Las mezclas 1 y 3 presentaron color blanco, textura compacta y olor floral tanto al inicio de su elaboración como después de 30 días en almacenamiento, estos resultados indican que no existió ninguna alteración de su composición o cualquier posible inestabilidad del producto. La Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (2018) señala que los cambios en la coloración de las cremas presentados después de su almacenamiento se debe a posibles reacciones de oxidación e hidrólisis por interacciones entre sus excipientes o incompatibilidades con el envase de almacenamiento.

Todas las mezclas presentaron un tipo de emulsión O/W que no varió en ninguna de las condiciones de almacenamiento (excepto M2 y M4 que no cumplieron con las condiciones de evaluadas debido a su separación de las fases). Las emulsiones O/W son un tipo de emulsión en donde el aceite se encuentra disperso en la fase acuosa, estas cremas son especialmente beneficiosas para la piel seca, debido a su capacidad hidratante (López et al., 2015).

La prueba de la centrifuga permite evaluar la estabilidad de una crema de manera acelerada al simular las fuerzas físicas que se producen durante su almacenamiento, mediante el proceso de centrifugación (Dzul Cauich et al., 2013). Todas las mezclas fueron estables al momento de prepararse y solo las mezclas M1 y M3 conservaron dicha estabilidad después de su almacenamiento a temperaturas de 30°C y 40°C.

Tabla 13

Compatibilidad api/excipientes. Pruebas organolépticas y físico-químicas de las mezclas desarrolladas

Parámetros	Mezclas	TA	30°C	40°C
Tipo de emulsión	1	O/W	O/W	O/W
	2	O/W	n/a	n/a
	3	O/W	O/W	O/W
	4	O/W	n/a	n/a
Prueba de centrifuga	1	E	E	E
	2	E	NE	NE
	3	E	E	E
	4	E	NE	NE
Olor	1	F	F	F
	2	F	n/a	n/a
	3	F	F	F
	4	F	n/a	n/a
Color	1	B	B	B
	2	B	n/a	n/a
	3	B	B	B
	4	B	n/a	n/a
Textura	1	C	C	C
	2	C	n/a	n/a
	3	C	C	C
	4	C	n/a	n/a

Nota: (O/W) emulsión aceite en agua, (E) Estable, (NE) No Estable (B) Blanca (C) Compacta .

3.6 Formulación

La formulación optimizada fue diseñada en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y Productos Naturales de la Universidad Técnica Particular de Loja, por medio de un diseño factorial 2² se logró obtener una combinación adecuada entre excipientes y principios activos. Entre las 4 formulaciones propuestas, M1 exhibió los mejores resultados, lo que la convierte en la formulación seleccionada para la presente investigación. En la **tabla 14** se expresa la formulación final.

Tabla 14*Fórmula porcentual crema hidratante*

Función	Fórmula	%
API	Extracto glicólico de <i>C. asiatica</i>	5
Solvente	Propilenglicol	*
Emulsificante iónico	Tween 80	*
Emulsificante no iónico	Monoesterato de sorbitan	*
Conservante microbiológico	Benzoato de sodio	*
Conservante Físico	BHT	*
Fase Oleosa	Vaselina Líquida	*
Fase Oleosa	Alcohol Cetílico	*
Regulador de pH	Ácido cítrico	*
Emoliente	Dimeticona	*
Vehículo	Agua	*

* Información catalogada para secreto industrial institucional

3.6.1 Control de calidad del producto terminado

3.6.1.1 Evaluación organoléptica y físico-química. La crema fitocósmetica presentó un olor floral, de consistencia compacta libre de grumos, de color blanco; pH $5,00 \pm 0,00$ lo cual se encuentra dentro del los parámetros sugeridos por Ibáñez y Suñe (1969) pH $5,06 \pm 0,55$. Es importante tener en cuenta que un pH fuera de los rangos establecidos puede provocar reacciones alérgicas como picazón, acné o erupciones debido a la falta de tolerancia en la piel. De acuerdo con el estudio de Mujica et al. (2010) los valores de viscosidad recomendados para las cremas deben comprenderse en un rango de $11,00 \pm 9,90$ Pa·s, al comparar este rango con el valor de viscosidad obtenido de nuestro producto $8,88 \pm 0,078$ Pa·s, se puede afirmar que se encuentra dentro de los límites establecidos.

Tabla 15*Evaluación físico-química de la formulación optimizada*

Párametros	Control	Resultado	Rango	Referencia
Propiedades químicas	Identificación del API	105,11	90-110%	USP 2023
Propiedades físicas	pH	$5,00 \pm 0,00$	$5,06 \pm 0,55$	(Ibáñez y Suñe .,1969)
	Viscosidad	$8,88 \pm 0,08$	$11 \pm 9,90$	(Mujica et al. ,2010)

Conclusiones

Los resultados del presente estudio contribuyeron al diseño y desarrollo de una crema hidratante a base de extracto de *Centella asiatica* para ser aplicada por vía tópica con la finalidad de hidratar y mejorar la apariencia de las estrías en aquella población que padece de estas atrofias cutáneas. La formulación obtenida se presenta como una emulsion blanquesina O/W, con un agradable olor floral, consistencia compacta, de pH 5,00 y viscosidad de 8,88 Pa·s. Lo que la convierte en una formulación adecuada de aplicación tópica, no irritante y libre de parabenos.

Recomendaciones

Ampliar el número de factores en el diseño factorial, para garantizar una mayor estabilidad en la fórmula.

Llevar a cabo estudios de estabilidad a largo plazo de las muestras finales para evaluar y garantizar su calidad a lo largo del tiempo.

Considerar la utilización de métodos analíticos más robustos como HPLC para la identificación y cuantificación de activos.

Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2023, 16 enero). *Excipientes de medicamentos*. <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/excipientes-de-medicamentos/>
- Alonso, J. (2019). Centella asiática: Una planta con historia e interesantes propiedades. *OF*, 28. <https://www.farmtrading.com.ec/wp-content/uploads/2020/02/CENTELLA-ASIATICA-ESTUDIO.pdf>
- Alonso, M. (2019). Centella Asiática Una Planta con Historia e Interesantes Propiedades. *Offarm: Farmacia y Sociedad*. <https://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/162520>
- ANMAT. (2003). *Farmacopea Argentina*. Ministerio de Salud de la Nación. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page411.html
- Ayala, A. (2000, 1 febrero). *Las estrías. Etiología, clínica y tratamiento* | *Offarm*. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-estrias-etilogia-clinica-tratamiento-15449>
- Baños, J. (2010). *La piel: Estructura y función*. <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/20001/la-piel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Bazan, H. (2021). *Informe Cremas y Unguentos*. Scribd. <https://es.scribd.com/document/499717908/Informe-Cremas-y-Unguentos>
- Benedetti, J. (2023, 17 enero). *Descripción de marcas y protuberancias cutáneas, y de cambios de color*. Manual MSD versión para público general. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-piel/biolog%C3%ADa-de-la-piel/descripci%C3%B3n-de-marcas-y-protuberancias-cut%C3%A1neas-y-de-cambios-de-color>
- Bogdan, C., Iurian, S., Tomuta, I., & Moldovan, M. (2016). Improvement of skin condition in striae distensae: development, characterization and clinical efficacy of a cosmetic

- product containing Punica granatum seed oil and Croton lechleri resin extract. *Drug Design Development and Therapy*, 11, 521-531. <https://doi.org/10.2147/dddt.s128470>
- Braun Melsungen AG. (2018). *Qué saber sobre la piel*. B. Braun Melsungen AG. <https://www.bbraun.es/es/pacientes/cicatrizacion-de-heridas/que-saber-sobre-la-piel.html>
- Brodkey, F. (2022, 21 julio). *Componentes de la piel*. Medline Plus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/anatomyvideos/000029.htm>
- Bylek, W., Findek-Awizen, P., Studzińska-Sroka, E., & Brzezinska, M. (2013). Centella asiática en cosmetología. *Avances en dermatología y alergología*, 30. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33378>
- Bylka, W., Znajdek-Awiżeń, P., Studzińska-Sroka, E., & Brzezińska, M. (2012). Centella asiatica in cosmetology. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, 1, 46-49. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33378>
- Calle, F. (2007). *La piel es nuestra casa y nuestro abrigo*. Dialnet. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4619647>
- Castillo, A. (2017). Formas farmaceuticas semisolidas. *proyecto lumbre*. http://www.proyectolumbre.com/revistas/5/documentos/3_SEMISOLIDOS.pdf
- Células de Langerhans*. (2019, 12 septiembre). tipos de células. <https://tiposdecelulas.net/celulas-de-langerhans/>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2019, 19 febrero). *Hidratación de la piel*. <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2019/2/19/131374.pdf>
- Dzul Cauich, J. G., Lobato, C., Pérez, J., & Vernon, E. (2013). Stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions: influence of the interfacial properties of milk fat globule membrane. *Revista mexicana de ingeniería química*. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-27382013000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=en

- Farmacia profesional. (2015, 1 julio). *Xerosis: más allá de la piel seca*. Elsevier.
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-xerosis-mas-alla-piel-seca-X0213932415344801>
- Fernandez, B. (2020). Diseño de experimentos: diseño factorial. *Universidad politécnica Cataluña*.
https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/339723/TFM_Fernandez_Bao_Sheila.pdf?sequence=1
- Fernández, E. (2003). Control de calidad. *Farmacia profesional*, 17.
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-control-calidad-13044494>
- Ferraro, G. I., Martino, V. S., S, V. M., Bandoni, A. L., & Nadinic, J. L. (2012). *Fitocosmética: fitoingredientes y otros productos naturales*. Eudeba.
- Fundación Charles Darwin. (2013). *Lista de Especies de Galápagos*.
<https://www.darwinfoundation.org/es/datazone/checklist?species=803>
- García, J., & Fraile, P. (2021). Anatomía y fisiología de la piel. *Pediatría Integral*, 156.e1-156.e13. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv03/07/n3-156e1-13_RB_JesusGarcia.pdf
- Hernández, A. J., & Urbón, J. M. G. (2014). Fórmulas de aplicación tópica. *Proyecto Lumbre: Revista Multidisciplinar de Insuficiencia Cutánea Aguda*.
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4574363.pdf>
- Ibáñez, S., & Suñe, J. (1969). Determinación del pH: III. El pH en relación con la piel. *Ars.Pharma*.
https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/67239/Ars%20Pharm%2010%2811-12%29_453-467.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Im farmacias. (2012, 30 mayo). *La importancia de la hidratación y el cuidado corporal*.
https://www.imfarmacias.es/uploads/importancia_hidratacion_cuidado_6441_17094832.pdf

- INIFAP. (2022, 30 junio). *Manuales prácticos para la elaboración de bioinsumos*.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737322/10_Extractos_vegetales.pdf
- Juste, I. (2021, 2 septiembre). *Centella asiática: propiedades y contraindicaciones*.
ecologiaverde.com. <https://www.ecologiaverde.com/centella-asiatica-propiedades-y-contraindicaciones-3076.html>
- Kerdkanno, S. (2022, 21 marzo). *Descargar cierre las hojas de centella asiatica aisladas en la vista superior de fondo blanco. gratis*. Vecteezy.
<https://es.vecteezy.com/foto/6648467-primer-plano-centella-asiatica-hojas-aislado-sobre-fondo-blanco-vista-superior>
- Kumar Sachan, A., & Kumar, A. (2015). Stability testing of herbal products. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. <https://www.jocpr.com/articles/stability-testing-of-herbal-products.pdf>
- Laguna, M. (2022, 20 diciembre). *Histología de la piel*. Kenhub.
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/histologia-de-la-piel>
- Larralde, M. (2023). *La piel: conoce el órgano más grande de tu cuerpo*.
<https://www.hospitalaleman.org.ar/mujeres/la-piel-conoce-el-organo-mas-grande-de-tu-cuerpo/>
- Liévano, D., Mora, A., Rueda, D., & Sandoval, A. (2008). *Vademécum colombiano de plantas medicinales*. Ministerio de la Protección Social.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SA/vademecum-colombiano-plantas-medicinales.pdf>
- López, B., Ortonobes, S., & García, C. (2015). Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Act Pediatr*, 8. https://fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf
- Mandri, F. S. (2021, 8 febrero). *La centella asiática: Un tesoro natural para la piel*. Blog de Salud Natural de Farmacia Serra. <https://www.farmaciaserra.com/blog/post/centella-asiatica-piel.html>

- Matin, A., & Rubinstein, R. (2022). Xeroderma. *StatPearls - NCBI Bookshelf*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565884/>
- Medline Plus. (2022, 25 julio). *Capas de la piel*.
https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8912.htm
- Megías, M., Molist, P., & Pombal, M. (2022, 14 noviembre). *Adipocito blanco*. Atlas de histología vegetal y animal. <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/adipocito-blanco.php>
- Melo, C., & Moncada, L. (2016). *Propuesta documental para la ejecución de pruebas de calidad con miras a establecer estabilidad cosmética*.
<https://core.ac.uk/download/pdf/326430037.pdf>
- Monton, C., Luprasong, C., Suksaeree, J., & Songsak, T. (2018). Validated high performance liquid chromatography for simultaneous determination of stability of madecassoside and asiaticoside in film forming polymeric dispersions. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28(3), 289-293. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.04.003>
- Mujica, V., Delgado, M., Ramírez, M., Velásquez, I., Pérez, C., & Rodríguez, M. (2010). Formulación de un producto cosmético con propiedades antiarrugas a partir del aceite de semilla de merey (*Anacardium Occidentale* L). *Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela*.
https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-40652010000200013
- Muñoz, J. M. (2008, 1 diciembre). *Hidratación cutánea. Estética y salud | Offarm*.
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-hidratacion-cutanea-estetica-salud-13130883>
- Navarrete, G. (2004). *Histología de la piel*. UNAM, 46.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2003/un034d.pdf>
- Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. (2018). *Recomendaciones para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos*.
[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)

- Prateek, K., & Agrawal, R. (2008). High Performance Liquid Chromatographic Analysis of Asiaticoside in *Centella asiatica* (L.) Urban. *Chiang Mai Journal of Science*, 521-525. https://www.researchgate.net/profile/Ram-Agrawal/publication/237375480_High_Performance_Liquid_Chromatographic_Analysis_of_Asiaticoside_in_Centella_asiatica_L_Urban/links/0f31752de3b45395a500000/High-Performance-Liquid-Chromatographic-Analysis-of-Asiaticoside-in-Centella-asiatica-L-Urban.pdf
- Reiriz, J. (2014). *Tejidos, membras, piel y derivados de la piel*. <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/95/Tejidos%2C%20membranas%2C%20piel%20y%20derivados.pdf?1358605323>
- Rivera, G. (2010). *Elaboración de un fitopreparado antifúngico semisólido a partir del extracto fluido de la especie Piper ecuadorensis (matico), Loja - Ecuador*. https://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/123456789/1871/3/UTPL_Rivera_Rogel_Guisella_del_Roc%c3%ado_1025076.pdf
- Rossi, a, & Vergnanini, A. (2000). Celulitis: una revisión. *Pubmed*. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00016.x>
- Ruiz, G. (2019, 7 marzo). *Estudio de estabilidad de productos y homologación de materias primas en una empresa cosmética*. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16607/418426.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Salzer, M., Lafzi, A., Berenguer-Llargo, A., Youssif, C., Castellanos, A., & Solanas, G. (2018). El ruido de identidad y los rasgos adipogénicos caracterizan el envejecimiento de los fibroblastos dérmicos. *IRB Barcelona*, 175. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.012>
- Sánchez, A. (2013). Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas. *Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas*. <https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/20071/Tesis%20A.B.%20S%c3%a1nchez%20de%20Dios.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Sanchez, E. (2013, 23 agosto). *Comparación Histoanatómica y Fitoquímica entre Hydrocotyle bonariensis L. y Centella asiatica (L.) Urb.* Scribd. <https://es.scribd.com/doc/272738002/tesis-centella-pdf>
- Sánchez, J. C. M., Giménez, J. C. M., & Martínez, F. C. (2018). *Manual de dermatología*. Editorial Médica Panamericana.
- Soria, N. (2021, 20 mayo). *Componentes principales que intervienen en un cosmético*. cosmetologasargentinas.com. <https://cosmetologasargentinas.com/MundoEstetica/post/123-componentes-principales-que-intervienen-en-un-cosmetico.html>
- Sun, B., Wu, L., Wu, T., Zhang, C., Qin, L., & Hayashi, M. (2020, 4 septiembre). *Therapeutic Potential of Centella asiatica and Its Triterpenes: A Review*. *Frontiers*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.568032/full>
- Sundaram, S., Arumugam, T., Premalatha, M. R., & Vasantharuba. (2012). FUNCTIONAL PROPERTIES OF CENTELLA ASIATICA (L.): A REVIEW. *American Sciences*, 4. https://www.researchgate.net/publication/286360480_Functional_properties_of_Centella_asiatica_L_A_review
- Svarch, E., Arteaga, R., Pavón, V., & González, A. (2001). Las histiocitosis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 17. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892001000300001#:~:text=El%20histiocito%20es%20una%20c%C3%A9lula,presentarlo%20a%20los%20linfocitos%20T.
- Torres, R., & Ruiz, S. (2015). *Fitocosmética y aromaterapia*. <http://datelobueno.com/wp-content/uploads/2014/05/Fitocosmetica-y-Aromaterapia.pdf>
- United States Pharmacopeia (2023). *Dietary Supplement Monographs, Powdered Centella asiatica Extract*. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- USP33. (2010) *The United States Pharmacopeia (33 edición)*. USA.

- Valenzuela, C. (2022, 13 febrero). *Guía extractos botánicos en la cosmética*. Clara Valenzuela. <https://www.claravalenzuela.com/blogs/cosmetica-natural/guia-extractos-botanicos-en-cosmetica>
- Valenzuela, C., & Valenzuela, C. (2021). Guía para cambios de materias primas en cosmética natural. *Clara Valenzuela*. <https://www.claravalenzuela.com/blogs/cosmetica-natural/guia-para-cambios-de-materias-primas-en-cosmetica-natural>
- Vasantharuba Seevaratnam, Banumathi, P., Premalatha, M., Sundaram, S., & Arumugam, T. (2012). Functional properties of centella asiatica (l.): a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4. <https://pinellinutraceuticals.com/wp-content/uploads/2023/01/FUNCTIONAL-PROPERTIES-OF-CENTELLA-ASIATICA-L.-A-REVIEW.pdf>
- Vázquez-Blanco, S., González-Freire, L., Dávila-Pousa, M. C., & Crespo-Diz, C. (2018). pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula. *PubMed*, 42(6), 221-227. <https://doi.org/10.7399/fh.10932>
- Vender, A. E. V. (2018). *Estructura y Función de la Piel*. <https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/en/respecialidades/r-dermatologia/103-revision/r-dermatologia/2459-estructura-y-funcion-de-la-piel>
- Viteri, G. (2015). *Elaboracion y control de calidad de una crema facial para el acne a base del extracto alcoholico de tomillo (thymus vulgaris)*. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4456/1/56T00567%20UDCTFC.pdf>
- Vivancos, V. (2019, 10 julio). *Ingredientes cosméticos: Principios activos cosméticos, excipientes y aditivos*. Canal Biosanitario. <https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/formas-cosmeticas/>
- Welle, C. (2022). Mastocitos. *BiteSized Immunology: Células*. <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADAbitesized/celulas/mastocitos>

Xerosis: más allá de la piel seca | Farmacia Profesional. (2015, 1 julio).

<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-xerosis-mas-alla-piel-seca-X0213932415344801>

Zuluaga, A., Alfaro, J., Balthazar, V., Jimenez, E., & Campusano, G. (2011). Vitamina D:

Nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*, 17.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl115-6b.pdf>

Apéndice

Apéndice A. Certificado de análisis

Figura 6

Certificado de Análisis de *C.asiática*

	Área INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		Código Interno FST-7-I+D-27	
	Título FICHA TÉCNICA		Versión 1	Página 1 de 1

CÓDIGO	PRODUCTO	GRUPO	FECHA DE EXPIEDICIÓN
7-BI-0002-49G	CENTELLA ASIÁTICA EXTRACTO	EXTRACTOS	21/09/22

DESCRIPCIÓN		
Extracto glicólico obtenido de la planta conocida como CENTELLA (Centella asiática), adicionado con conservadores para facilitar manejo y almacenaje.		
PRINCIPALES COMPONENTES		
El extracto de centella puede contener: Compuestos fenólicos como taninos, flavonoides, compuestos terpenicos, entre otros.		
SOLUBILIDAD		
Soluble en agua, alcoholes y glicoles		
PROPIEDADES SENSORIALES	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Estado Físico:	Líquido	Comparación Visual
Olor:	Característico	Método Organoléptico
Color:	Amarillo-Marrón	Comparación Visual
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
pH:	6.0 - 7.0	FST-2-CAL-23
Densidad Relativa (20 °C):	1.0300 - 1.0600	FST-2-CAL-22
Índice de Refracción (20 °C):	1.4250 - 1.4350	FST-2-CAL-23
PROPIEDADES MICROBIOLÓGICAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Cuenta mesofílica aeróbica:	Máximo 3000 UFC/ml	AOAC 980.12
Cuenta hongos y levaduras:	Máximo 3000 UFC/ml	AOAC 987.02
Cuenta microorganismos patógenos:	Ausencia	AOAC 997.14
APLICACIÓN		
Propiedades astringentes, cicatrizantes, regenerativas y anti-inflamatorias. Se recomienda en productos para cabello delicado, cremas refrescantes, lociones relajantes para el cuerpo y rostro, productos de limpieza facial.		
DOSIFICACIÓN		
Se recomienda la adición de 1 a 3 % en productos faciales, 3 a 5% en productos capilares y de 5 a 10% en productos corporales. Sin embargo, a concentraciones mayores no presentan efectos negativos.		
MANEJO		
Su adición debe hacerse como último ingrediente de la preparación a temperaturas inferiores a los 50°C, se aconseja disolverlo previamente a su uso.		
ALMACENAJE		
La conservación óptima del extracto es a temperatura ambiente y protegido de la incidencia directa de la luz. En caso de que presente precipitación durante su almacenaje agitar hasta su reconstitución antes de adicionar en su formulación.		

Realizado: Analista de Calidad.	Revisado y Aprobado: Jefe de Control de Calidad.
---	--