

Diseño de un *sérum* facial con productos de la colmena y *Aloe vera*

Design of a Facial Serum with Beehive Products and Aloe Vera

Laura de la Caridad Amado Duarte^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7328-4698>

Irela Pérez Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3329-4503>

Patricia Pérez Ramos¹ <https://orcid.org/0000-0001-9770-241X>

Anaela Montalvo León¹ <https://orcid.org/0000-0003-2681-6262>

¹Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: amadoduartelaura@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El envejecimiento cutáneo es un proceso natural e inevitable que puede retrasar y minimizar sus efectos al evitar ciertos factores que lo aceleran o con el uso de cosméticos y técnicas diseñados para tal fin. Los productos naturales de la colmena y el *Aloe vera* son reconocidos por su aporte beneficioso al cuidado de la piel.

Objetivo: Diseñar un *serum* facial con el uso de activos biológicos como productos de la colmena y extracto acuoso de *Aloe vera*.

Métodos: Para estudiar la influencia del tipo de coloide y de polialcohol en las características de la preparación se desarrolló un diseño estadístico experimental de mezcla D-optimal cuadrático, en el cual resultaron variables independientes la glicerina, goma xantana y sorbitol (70 %) y variables dependientes el pH y densidad de la formulación. Mediante optimización numérica se estableció una formulación óptima que se caracterizó según apariencia, pH y densidad. Se analizó la influencia de la temperatura en la estabilidad del *serum* elaborado.

Resultados: El tipo de coloide y de polialcohol incidieron significativamente en las características de la formulación. El diseño experimental de mezcla aplicado demostró que las variables independientes estudiadas influyen en la densidad y diferencia del pH ($t = 0$ y $t = 5$ días), ajustándose ambas variables a un modelo cuadrático. La formulación óptima tuvo un comportamiento semejante al predicho por el diseño y no mostró modificaciones físicas ante cambios de temperatura (38 ± 2 °C y 8 ± 2 °C) durante siete días.

Conclusiones: El diseño experimental y la optimización permitieron establecer una formulación óptima que al ser evaluada aportó resultados satisfactorios.

Palabras clave: cosméticos; envejecimiento cutáneo; estudios de preformulación; goma xantana; *serum*.

ABSTRACT

Introduction: Skin aging is a natural and inevitable process that can delay and minimize its effects by avoiding certain factors that accelerate it or with the use of cosmetics and techniques designed for that purpose. The natural products of the beehive and Aloe vera are recognized for their beneficial contribution to skin care.

Objective: To design a facial serum with the use of biological active ingredients such as beehive products and Aloe vera aqueous extract.

Methods: To study the influence of the type of colloid and polyol on the characteristics of the preparation, an experimental statistical design of quadratic D-optimal mixture was developed, in which independent variables were glycerin, xanthan gum and sorbitol (70%) and dependent variables were pH and density of the formulation. By means of numerical optimization, an optimum formulation was established and characterized according to appearance, pH and density. The influence of temperature on the stability of the elaborated serum was analyzed.

Results: The type of colloid and polyol had a significant influence on the characteristics of the formulation. The experimental mixing design applied showed that the independent variables studied influence the density and pH difference ($t = 0$ and $t = 5$ days), adjusting both variables to a quadratic model. The optimum

formulation had a behavior similar to that predicted by the design and showed no physical modifications to temperature changes ($38 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ and $8 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) during seven days.

Conclusions: The experimental design and optimization allowed the establishment of an optimal formula that when evaluated provided satisfactory results.

Keywords: cosmetics; skin aging; preformulation studies; xanthan gum; serum.

Recibido: 04/05/2024

Aceptado: 27/08/2024

Introducción

La preocupación de la población por disminuir los signos del envejecimiento cutáneo ha sido una constante a lo largo de la historia de la humanidad y ha aumentado cada vez más en las últimas décadas.

El envejecimiento cutáneo se trata de un proceso natural que conduce a la disminución de las funciones biológicas de la piel como resultado de múltiples factores intrínsecos y extrínsecos,⁽¹⁾ en el cual numerosas investigaciones^(2,3,4,5,6) señalan al estrés oxidativo como uno de sus principales factores involucrados.

Al tratarse de un proceso imposible de evitar, pero que puede retrasarse y reducir sus efectos evitando ciertos factores externos que lo aceleran y haciendo uso de los productos y técnicas diseñados para tal fin, es recomendable minimizar la exposición excesiva a la radiación ultravioleta, a la contaminación ambiental y al abuso de hábitos dañinos para la salud como el tabaquismo y el consumo excesivo de calorías en la dieta. Además, el uso de cosméticos que aporten hidratación y nutrientes a la piel y que contengan antioxidantes en su formulación, así como filtros solares, resulta beneficioso para el cuidado de la piel.^(6,7)

En la actualidad, los *serums* son una de las formas cosméticas más empleadas para tratar las manifestaciones del envejecimiento cutáneo por la elevada concentración

de activos que se incluyen en su formulación, así como las características de los sistemas fisicoquímicos en los que se presentan al permitir que puedan penetrar hasta la dermis, en la que por lo general, incorporan antioxidantes, sustancias nutritivas y compuestos capaces de estimular ciertos procesos como la producción de elastina y colágeno.^(8,9) Productos de la colmena, como la miel y el propóleo; poseen composiciones químicas que les confieren propiedades antioxidantes, nutritivas, antiinflamatorias, entre otras, que los convierten en activos de elección para la formulación de cosméticos destinados a prevenir o tratar manifestaciones del envejecimiento prematuro y la acción de los radicales libres.^(10,11,12,13) Por otro lado, la acción de los metabolitos del *Aloe vera* le otorga la capacidad de combatir el envejecimiento prematuro y mejorar el aspecto de la piel a partir de sus propiedades antioxidante, hidratante, regeneradora, antiinflamatoria, entre otras.^(14,15) Productos todos naturales que abundan en Cuba y su inclusión en el desarrollo de formulaciones cosméticas representaría una ventaja para la industria y la economía nacional, por ello el propósito de este estudio tuvo como objetivo diseñar un *serum* facial con el uso de activos biológicos como productos de la colmena y extracto acuoso de *Aloe vera*.

Métodos

Para la elaboración del *serum* se emplearon como activos biológicos miel de abejas, propóleo tintura al 50 % y extracto acuoso de *Aloe vera* (Lote: 21006); suministrados por APICUBA, el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) y el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), respectivamente.

Se emplearon como excipientes materias primas de calidad farmacéutica y cosmética, con especificaciones de calidad por USP 30 y BP 2007.

Evaluación de la influencia del coloide

Para evaluar la influencia del coloide en la estabilidad física del sistema se ensayó

la formulación A (tabla 1): dos réplicas contenían goma xantana como coloide (A_{GX}) y las otras dos contenían carboximetil celulosa de alta viscosidad (CMC) (A_{CMC}); según lo descrito en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (2009)⁽¹⁶⁾ sobre el uso de ambos coloides como agentes gelificantes en la elaboración de productos cosméticos. Se determinaron las propiedades organolépticas y el pH de las preparaciones, las cuales se almacenaron a temperatura ambiente ($30 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$) en envases de vidrio ámbar de 120 mL de capacidad.

Tabla 1 - Formulaciones ensayadas

Componentes	Contenido (% m/v)				
	A		B	C	D
	A_{GX}	A_{CMC}			
Glicerina	7,5	7,5	8	4	4
Sorbitol	-	-	-	4	4
Goma xantana	0,5	-	1	0,5	0,5
Carboximetil celulosa de alta viscosidad (CMC)	-	0,5	-	-	0,5

A través de los órganos de los sentidos se determinó el color, olor y apariencia de las preparaciones al inicio del ensayo recién preparadas y a 24 y 72 horas de elaboradas. Por su parte, para la determinación del pH se empleó un pH-metro marca Crison, modelo Basic 20+ (España) con electrodo de vidrio-calomel, mientras que para hacer la medición se transfirieron aproximadamente 20 g de muestra a un vaso de precipitado de 50 mL. El equipo se calibró antes de cada lectura con soluciones buffer pH 4,01 y 7.

Evaluación de la influencia de los polialcoholes

Para evaluar la influencia de los polialcoholes en la estabilidad física del sistema se ensayaron tres formulaciones: B, C y D (tabla 1). Se determinaron sus propiedades organolépticas y el pH, siguiendo la metodología descrita en el acápite anterior. Para ello las muestras se mantuvieron almacenadas a temperatura ambiente ($30 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$)

en envases de vidrio ámbar de 120 mL de capacidad. Las propiedades organolépticas se evaluaron a tiempo cero, 24 horas y cinco días de elaboradas las formulaciones; mientras el pH se determinó a tiempo cero y a los cinco días.

Diseño experimental para el desarrollo del sérum facial con miel, propóleo y extracto acuoso de *Aloe vera*

Se aplicó un diseño de experimentos de mezcla, D-optimal cuadrático, empleando el programa estadístico Design-Expert 8.0.6 (DX-8) del 2010.

Las variables independientes a evaluar fueron

- glicerina entre 4,0 – 8,0 %,
- goma xantana entre 0,5 – 1,0 %,
- sorbitol (70 %) entre 0,0 – 4,0 %.

Para un total de mezcla a estudiar igual al 9 % de la formulación y se elaboraron diez formulaciones (tabla 2).

Tabla 2 - Matriz experimental del diseño D-optimal cuadrático

Exp.	Glicerina (%)	Goma xantana (%)	Sorbitol (%)
1	5,127	0,500	3,373
2	5,755	0,641	2,604
3	8,000	0,500	0,500
4	4,000	1,000	4,000
5	6,305	0,842	1,853
6	4,000	1,000	4,000
7	6,305	0,842	1,853
8	4,500	0,500	4,000
9	8,000	1,000	0,000
10	4,471	0,529	4,000

Las variables dependientes fueron

- el pH,
- la variación del pH en el tiempo de estudio,
- la densidad.

Método de preparación del *serum* a escala de laboratorio

Las formulaciones del *serum* facial se elaboraron siguiendo la metodología ilustrada en la figura 1. El proceso de elaboración de las variantes del diseño se llevó a cabo de forma aleatoria a escala de laboratorio.

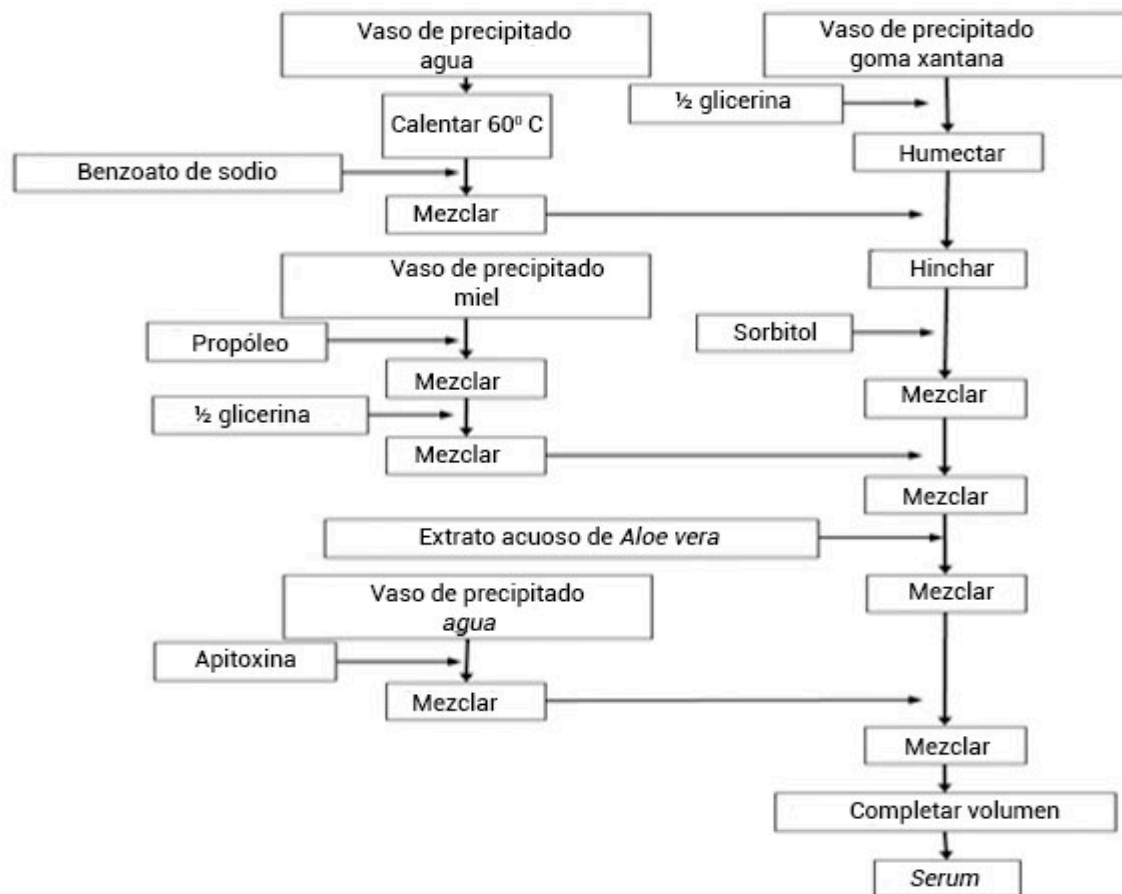


Fig. 1- Esquema de elaboración de las variantes del diseño.

Evaluaciones fisicoquímicas y tecnológicas de formulaciones del diseño

Se realizó la evaluación de las formulaciones del diseño teniendo en cuenta las propiedades organolépticas, el pH y la densidad.

Determinación de las propiedades organolépticas

Se evaluaron las propiedades organolépticas de las preparaciones siguiendo la metodología antes descrita y determinaciones se realizaron a tiempo cero, 24 horas, cinco y 15 días de elaboradas las formulaciones.

Influencia de la temperatura sobre las características organolépticas

Se tomaron 10 mL de cada preparación aproximadamente y colocaron en estufa marca Hinotek DHG-9055a a temperatura 38 ± 2 °C y otros 10 mL en refrigeración a una temperatura de 8 ± 2 °C. Se determinó color, olor y apariencia de las formulaciones a las 24 y 72 horas.

Determinación de pH

El pH se determinó de cada formulación siguiendo la metodología antes descrita y la determinación se realizó a tiempo cero, cinco y 15 días de elaboradas las formulaciones.

Determinación de la densidad

Esta determinación se realizó por picnometría y para ello se empleó un picnómetro limpio y seco, con capacidad de 25 mL, previamente calibrado. Se determinó la masa del picnómetro vacío y la masa del picnómetro con agua destilada a 30 °C.

Se transfirió la muestra del *serum* al picnómetro y se pesó, igualmente a 30 °C.

Se obtuvo el peso de la muestra a través de la diferencia de masa del picnómetro lleno y vacío y se calculó la densidad relativa del *serum* a 30 °C mediante la siguiente expresión

$$D_{30} = \frac{P_s - P_v}{P_{H_2O} - P_v} \times D_{30H_2O} \quad (1)$$

Donde:

- D_{30} : Densidad relativa del *serum* a 30 °C (g/cm³)
- P_s : Peso del picnómetro con el *serum* (g)
- P_v : Peso del picnómetro vacío (g)
- P_{H_2O} : Peso del picnómetro con agua destilada (g)
- D_{30H_2O} : Densidad relativa del agua a 30 °C (g/cm³)

Optimización del diseño D-Optimal

Al realizar la optimización numérica del diseño, las variables independientes (glicerina, goma xantana y sorbitol) se mantuvieron en los niveles estudiados, mientras la densidad se consideró que debía ser 1,03 g/cm³; dado el comportamiento observado durante el estudio de las formulaciones del diseño, y la diferencia de pH en el tiempo mínima.

A las variables independientes se les asignó una importancia media (tres), mientras para las dependientes resultó máxima (cinco).

La desiderabilidad se consideró con el valor más cercano a 1,00.

Evaluación de la formulación óptima

A partir de los resultados se seleccionó la formulación óptima y se elaboraron tres réplicas. Se realizó su caracterización fisicoquímica y tecnológica según las características organolépticas, la influencia de la temperatura en estas, el pH (todas ellas a tiempo cero y luego de siete días de elaboradas) y la densidad (recién preparadas). Para ello las formulaciones se mantuvieron almacenadas a temperatura ambiente (30 ± 5 °C) en envases de vidrio ámbar de 120 mL de capacidad.

Análisis estadístico de los resultados

Para el análisis estadístico de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS, versión 22 para Windows. Todas las mediciones para cada parámetro se realizaron por triplicado ($n = 3, \bar{X}$). Para la comparación de los valores medios de los parámetros estudiados se aplicaron las pruebas de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes y Friedman para muestras k muestras relacionadas. El nivel de significación (α) manejado fue igual a 0,05.

Resultados

Evaluación de la influencia de coloide

Las propiedades organolépticas de las formulaciones A_{GX} y A_{CMC} presentaron diferencias apreciables desde el momento de su elaboración. El mucílago obtenido con la carboximetil celulosa (CMC) resultó transparente, homogéneo y de menor consistencia en relación al obtenido con la goma xantana. Esta última dio lugar a la formación de un sistema opaco con apariencia de sistema discontinuo, mientras que el olor de ambas resultó dulce y característico a los productos de la colmena empleados, mientras que el color a tiempo cero resultó ser ocre dorado.

Recién elaboradas las dos muestras, la apariencia resultó ser de un gel fluido de baja viscosidad, brillante, homogéneo y no transparente. Sin embargo, pasadas las 24 horas en la muestra A_{GX} se observó deshidratación parcial del gel, fenómeno que se intensificó a las 72 horas.

Al agitar la preparación se incrementó la interacción con la fase acuosa y se logró reconstituir el sistema; pero al transcurrir unos minutos volvió a ocurrir la deshidratación.

Mientras que en la muestra A_{CMC} ocurrió una ruptura total del sistema con la formación de un precipitado en el fondo del recipiente y pérdida de consistencia que a diferencia de lo sucedido con la goma xantana, al agitarlo no se logró reconstituir. El pH de A_{GX} y A_{CMC} fue de 4,89 y 5,03, respectivamente.

La diferencia de este parámetro entre ambas preparaciones no resultó ser estadísticamente significativa resultando un valor de significación de la prueba U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes, igual a 0,100; superior a 0,05.

Evaluación de la influencia de los polialcoholes

Durante el proceso de elaboración no se observaron dificultades. Las tres fórmulas, B, C y D, permitieron obtener *serums* con apariencias muy similares, de color ocre dorado y olor dulce.

Al evaluar la sensación al tacto, al igual que con las formulaciones A, ocurrió una rápida y completa penetración de la porción aplicada en la piel, dejando una sensación agradable y fresca; sin embargo, las formulaciones que contenía sorbitol (C y D) dejaron en el área de aplicación una sensación de piel pegajosa; a diferencia de la muestra que solo contenía glicerina (B), la cual no dejó rastro alguno sobre la piel.

En cuanto a la apariencia, a tiempo cero, las tres preparaciones se mostraron como geles fluidos de viscosidad media con tendencia a baja, brillosos y homogéneos.

La muestra B no sufrió cambios en su apariencia durante los cinco días del estudio; mientras que, en las muestras C y D ocurrió la deshidratación parcial del gel a las 24 horas en el caso de D y a los cinco días en el caso de la C.

Para la muestra D, la deshidratación se intensificó transcurridos cinco días, observándose una separación marcada de las fases de sistema (sobrenadante fluido de baja viscosidad, traslúcido y fase inferior de consistencia sólida elástica).

El pH de estas preparaciones se mantuvo con valores muy cercanos a 5 (4,96; 5,01 y 5,08; respectivamente) y sin cambios durante los cinco días de estudio.

Resultados del diseño experimental de mezcla D-optimal cuadrático para el desarrollo de la formulación del *serum* facial

Todas las formulaciones ensayadas se elaboraron de forma exitosa, sin observar dificultades en el procedimiento establecido.

Las diez variantes presentaron una coloración ocre dorado y un olor dulce agradable.

En cuanto a la apariencia, al inicio de la evaluación (tiempo = 0) se manifestaron como geles fluidos, brillosos, no transparentes y homogéneos.

La consistencia resultó ser más significativa en los experimentos con mayor contenido de goma xantana (ensayos 4, 5, 6, 7 y 9).

A las 24 horas no se observaron cambios en la apariencia de ninguno de los experimentos y a los cinco días, en los experimentos 1, 2, 3, 8 y 10, cuyas concentraciones de goma xantana resultaron inferior a 0,7 %, tuvo lugar el proceso de deshidratación del gel, y que resultó menos marcado cuanto mayor era el contenido del coloide.

El resto de los experimentos se mantuvieron sin cambios en la apariencia.

Transcurridos 15 días se observó un comportamiento similar al antes descrito, no obstante ser la sensación al tacto de todas las preparaciones agradable y fresca, no así los experimentos 4, 6, 8 y 10, los que dejaron una sensación pegajosa en el área de aplicación.

Durante las 72 horas que se mantuvieron las muestras de cada una de las variantes de formulación en condiciones de temperatura extremas (estufa 38 ± 2 °C y refrigeración 8 ± 2 °C), no se observaron cambios en la apariencia de los experimentos 4, 5, 6, 7 y 9 del diseño.

Sin embargo, si se apreció aceleración en las modificaciones de la apariencia del resto de las variantes elaboradas, comparado con los cambios experimentados a temperatura ambiente.

A las 24 horas, se observó que aquellos experimentos que presentaron un menor contenido del coloide hidrofílico (experimentos 1, 2, 3, 8 y 10) manifestaron el fenómeno de deshidratación del gel y con ello la separación en fases.

Este comportamiento se mantuvo a las 72 horas de iniciado el ensayo.

El resultado de cada variable respuesta del diseño se recogen en la tabla 3.

Tabla 3 - Valores de las variables dependientes del diseño D-optimal cuadrático

Exp.	pH			Densidad (g/cm ³)
	t ₀	5 días	15 días	5 días
1	5,12	5,20	5,12	1,0284
2	5,12	5,20	5,11	1,0272
3	5,22	5,04	4,75	1,0267
4	5,15	5,03	4,65	1,0365
5	5,14	5,23	4,68	1,0300
6	5,08	5,25	4,67	1,0369
7	5,17	5,20	5,12	1,0305
8	5,14	5,18	5,03	1,0296
9	4,96	4,96	4,96	1,0373
10	5,01	5,01	4,64	1,0266

Variable dependiente pH

Los valores de pH a tiempo cero resultaron muy similares entre sí. Sin embargo, al transcurrir cinco días de elaboradas, las formulaciones presentaron fluctuaciones mínimas en su valor de pH. Estas variaciones se analizaron como variable dependiente del diseño ya que el sistema puede experimentar reordenamientos que afectan este parámetro por lo que fue necesario modificar la variable, lo que permitió alcanzar los mejores resultados para la raíz cuadrada de la diferencia de pH. Además, se incluyó la constante 0,0018 para garantizar que todos los valores resultaran positivos.

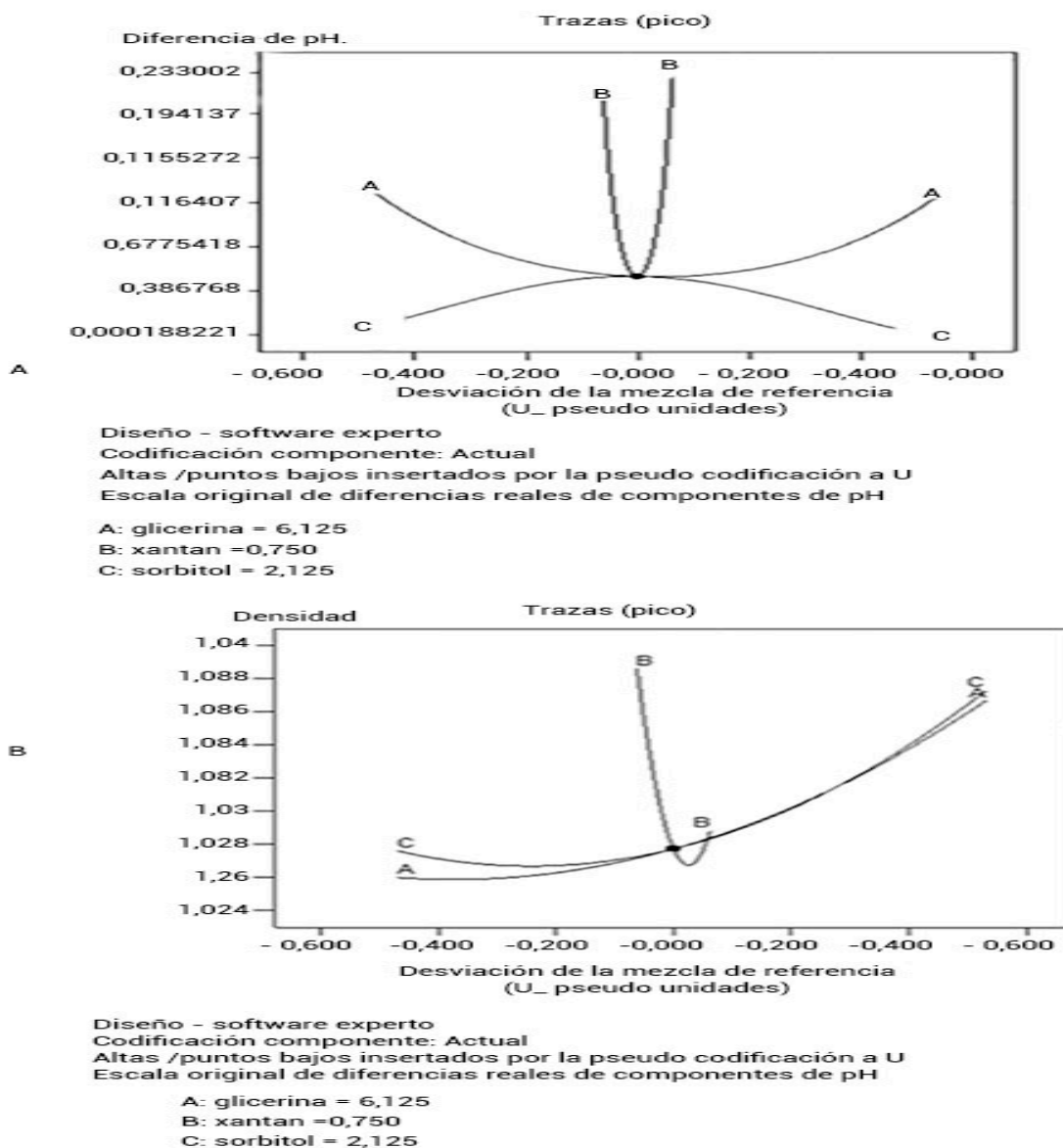
El modelo cuadrático resultó ser el que mejor logró explicar el comportamiento de la diferencia de pH de las formulaciones al alcanzar un valor de probabilidad de ajuste significativo (0,0442; menor que 0,05) para un 95 % de confianza; la pérdida de ajuste no significativa (0,6452) y la suma residual de los cuadrados predicha (PRESS, por sus siglas en inglés), pequeña (0,20).

El coeficiente de determinación (R^2) obtuvo un valor de 0,6467 por lo que el modelo propuesto resultó ser capaz de explicar el 64,67 % de los resultados.

La ecuación del modelo resultó

Raíz cuadrada (diferencia de pH + 0.0018) = 0,29160 glicerina + 29,50444 xantana – 0,20946 sorbitol – 3,97464 glicerina xantana + 0,065123 glicerina sorbitol – 3,65682 xantana sorbitol

En la figura 2A se muestra el gráfico de trazas correspondiente a la raíz cuadrada de la diferencia de pH.



Leyenda: a) Diferencia de pH. b) Densidad

Fig. 2 - Gráficos de trazas de las variables dependientes del diseño:

Variable dependiente densidad

Los valores de densidad para las diferentes variantes del diseño oscilaron entre 1,0266 y 1,0375 g/cm³. El análisis de esta variable dependiente demostró que el modelo que mejor explica el comportamiento de los resultados fue el cuadrático, con una probabilidad de ajuste significativa de 0,0158 (para un $\alpha = 0,05$).

Por su parte la pérdida de ajuste no resultó significativa (0,0693), el PRESS tuvo un valor pequeño ($4,156 \times 10^{-5}$) y el R² fue de 96,02 %.

La ecuación del modelo resultó la siguiente:

Densidad = 0,11795 glicerina + 0.85382 xantana + 0,11746 sorbitol – 0,095011 glicerina xantana + $4,06 \times 10^{-4}$ glicerina sorbitol – 0,096301 xantana sorbitol

La figura 2 B) muestra el gráfico de trazas correspondiente a la variable dependiente densidad.

Optimización del diseño

La optimización numérica del diseño arrojó cinco posibles formulaciones óptimas. Se seleccionó el variante número uno como formulación óptima a desarrollar. La composición de esta resultó ser glicerina 7,71 %; goma xantana 0,86 %; sorbitol 0,43 %. Se espera obtener una densidad de 1,03 g/cm³ y una diferencia de pH mínima.

Evaluación de la formulación óptima

Las réplicas de la formulación óptima se mostraron como geles fluidos de viscosidad media, brillantes, homogéneos, de color ocre dorado y olor dulce agradable. No se produjeron cambios en ninguna de estas características durante el tiempo que duró el ensayo. El pH promedio fue 5,13 al inicio del estudio y 4,94 a los siete días de elaboradas. La densidad, por su parte, resultó de 1,035 g/cm³.

Por otra parte, las variaciones de temperatura a las cuales se sometieron las muestras (estufa 38 ± 2 °C y refrigeración 8 ± 2 °C) durante 72 horas, no provocaron cambios en las propiedades organolépticas.

Al realizar la prueba de Friedman para k en las muestras relacionadas se demostró que no hubo diferencias significativas entre los valores de densidad de las réplicas

de la formulación óptima, ni entre estas y el valor predicho por el diseño, al obtener un valor de significación menor que 0,05 (0,392) para un 95 % de confianza. Esta misma prueba permitió corroborar que las diferencias de pH observadas en el tiempo tampoco resultaron significativas, al obtener un valor de significación igual a 0,416 para un $\alpha = 0,05$ y los valores obtenidos fueron cercanos a los del diseño.

Discusión

La evaluación de la influencia del coloide mostró la influencia positiva de la goma xantana, en la estabilidad física de la preparación. Las formulaciones con carboximetilcelulosa (CMC) no resultaron adecuadas debido a la ruptura total del sistema con aparición de precipitado en el fondo del recipiente, atribuido al coloide, y pérdida de consistencia. A diferencia de lo sucedido con la goma xantana, al agitar no se logró reconstituir; lo que demostró el desarrollo de alguna interacción entre los componentes del sistema formado.

La goma xantana es un polímero soluble en agua fría y caliente, que produce dispersiones coloidales con alta viscosidad a bajas concentraciones. La deshidratación parcial del gel fue un fenómeno observado en los estudios preliminares y en algunas de las variantes del diseño, y se atribuye a que, al estar la goma en bajas concentraciones, se favorece la interacción entre las propias cadenas de este polímero, ocurriendo procesos de entrecruzamiento entre ellas, formando asociaciones de dos o más cadenas.^(16,17,18,19,20,21)

Para obtener la máxima funcionalidad de la goma xantana en disolución esta debe estar bien hidratada. La hidratación depende de varios factores como la dispersión de la goma, la agitación, la composición del disolvente y el tamaño de partícula de la goma. Se recomienda hidratar la goma en ausencia de sales y su posterior incorporación para dispersar empleando disolventes como alcoholes, glicerol y aceites, los cuales forman un acuagel o *slurry* (lodo) con la goma, que es fácilmente dispersado en agua.

La inclusión de polialcoholes influyó igual de forma positiva en la estabilidad física

de las preparaciones según lo observado en las preparaciones C y D.

En el caso de C la combinación de glicerina y sorbitol permitió conservar la integridad física del sistema por un mayor tiempo con respecto a las réplicas de A_{Gx}. Este resultado se debió a la influencia positiva que ejerció el polialcohol sobre la estabilidad del gel formado pues ayudó a hidratar la goma xantana al formar un mucílago más estable.

Con la formulación D se ensayó la combinación goma xantana-CMC junto a ambos polialcoholes, observándose que el sistema resultó menos inestable al compararlo con lo sucedido en la formulación A donde la CMC se encontraba sola ya que no ocurrió la precipitación de la CMC. No obstante, esta variante resultó ser la que manifestó la deshidratación del gel más marcada, con una mayor separación en fases del sistema, y demostró que las proporciones de polialcoholes y de goma xantana utilizadas no eran suficientes para estabilizarlo.

Durante los estudios preliminares, la formulación de mejores resultados resultó ser la B en la que se encontraba la goma xantana al 1 % y se incorporó glicerina como cosolvente. El aumento de la concentración del coloide, la presencia del polialcohol y su incorporación para humectar el coloide previo a su hinchamiento, influyeron positivamente en la estabilidad física del sistema. Ello corroboró los criterios antes expuestos y reflejados en la literatura.⁽¹⁶⁾

Tanto en las formulaciones evaluadas en los estudios preliminares como en algunas variantes del diseño estuvo perceptible al tacto una sensación de pegajosidad al aplicar el producto sobre la piel y se atribuyó al contenido de sorbitol, que en estas formulaciones era máximo (4 %); lo que, unido a la presencia de glicerina, ocasionó una sensación un tanto desagradable.

En el diseño de mezcla D-Optimal se obtuvieron funciones matemáticas (cuadráticas) que describieron las variables dependientes estudiadas. Los parámetros estadísticos evaluados confirmaron la validez de estos modelos para describir el comportamiento de las variables dependientes evaluadas al sistema. De esta forma se pudo establecer las proporciones adecuadas de cada excipiente.

El pH de las diez variantes del diseño osciló entre 4,96 y 5,22; valores comprendidos

en el rango de pH reconocido para la piel del rostro (4,5 – 6,0) y de máxima estabilidad para la goma xantana (4–10); por lo que se consideró un resultado positivo. Además, no se apreció una relación directa, notable entre las variaciones en las concentraciones de los componentes de la formulación y el pH de la preparación resultante. Esto permitió concluir que las variables independientes (glicerina, goma xantana y sorbitol), en el rango de concentraciones evaluadas, no condicionaron de forma notoria en el pH de los serums y por tanto, el pH de las formulaciones estuvo determinado, en lo fundamental, por la presencia del resto de los componentes de la formulación.

El análisis de la figura 2 A) permite identificar a la goma xantana como la variable independiente de mayor influencia sobre la raíz cuadrada de la diferencia de pH mientras que el sorbitol manifestó un comportamiento opuesto a las otras dos variables independientes, describiendo una parábola invertida para valores extremos en las concentraciones de este polialcohol, en el cual la raíz cuadrada de la diferencia de pH se hace mínima y a medida que se acerca a los niveles medios, la variable dependiente se incrementa.

A pesar de las diferencias observadas durante la caracterización organoléptica en cuanto a la consistencia de las preparaciones, las densidades de las muestras no experimentaron diferencias muy notables entre sí y se apreciaron muy ligeras variaciones en esta propiedad al incrementar las concentraciones de goma xantana, alcanzando resultados superiores en las muestras que poseían mayor nivel del coloide. Este comportamiento se atribuyó a una mayor capacidad de interacción entre las moléculas de la goma durante la conformación ordenada al aumentar el entrecruzamiento de las cadenas y el carácter tipo gel de las disoluciones de goma.^(17,18,19,20) Con relación a las modificaciones en las concentraciones de los polialcoholes, las variaciones en la densidad fueron menos notables aún.

El análisis del gráfico de trazas (fig. 2 B) para esta variable dependiente muestra a la goma xantan como la variable independiente que influye de manera más marcada en la densidad del sistema, al ocurrir una disminución de este parámetro hasta llegar a valores medios de concentración de la goma, momento en el cual ocurre un

efecto contrario (concentraciones por encima de la concentración crítica de interacción entre moléculas del polímero); y un aumento en las concentraciones de la goma que favorecen la densidad. Por su parte, ambos polialcoholes influyen de manera positiva en la variable dependiente estudiada.

A partir de la optimización la formulación seleccionada para el desarrollo del *serum* cumplió con los requerimientos tanto físicos como tecnológicos con un 100 % de desirabilidad; por lo que su evaluación mostró resultados positivos tanto en las propiedades organolépticas, como en su comportamiento frente a diferentes condiciones de temperatura evaluadas (38 ± 2 °C y 8 ± 2 °C), mientras que sus valores, tanto de densidad como de pH, resultaron semejantes a los obtenidos para las formulaciones de mejores resultados del diseño y se mantuvieron durante los siete días de estudio.

Además, estos últimos parámetros se mostraron muy cercanos a los valores predichos por el estudio de optimización efectuado y demostraron la validez del estudio en el cual el tipo de coloide investigado mostró influencia marcada en la estabilidad física del *serum*, siendo la goma xantana la que mostró los mejores resultados. Mientras que la presencia de glicerina y sorbitol mejoraron la estabilidad física de la preparación; en la que se vio afectada la sensación al tacto del producto final al emplear concentraciones elevadas de sorbitol.

Por su parte, el diseño experimental de mezcla D-optimal desarrollado permitió demostrar que las variables independientes (glicerina, goma xantana y sorbitol), en las concentraciones estudiadas, tuvieron una influencia significativa sobre la densidad y la diferencia de pH entre el inicio y los cinco días de preparadas las muestras de las formulaciones ensayadas; ambas variables dependientes se ajustaron a un modelo cuadrático.

En el desarrollo de la formulación óptima se obtuvieron propiedades tecnológicas adecuadas y muy semejantes a las predichas por el diseño estadístico desarrollado y que resultaron mantenidas durante siete días, al ser envasadas en frascos de vidrio ámbar de 120 mL de capacidad, con tapa de baquelita y almacenadas a la sombra en condiciones ambientales (32 ± 2 °C), lo que permitió concluir que la

formulación estudiada pudo ser establecida al lograrse una desiderabilidad igual al 100 %. El diseño experimental y la optimización permitieron establecer una formulación óptima que al ser evaluada aportó resultados satisfactorios.

Referencias bibliográficas

1. Csekes E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23),12641. DOI: [10.3390/ijms222312641](https://doi.org/10.3390/ijms222312641)
2. Núñez AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cubana de Salud Pública.* 2011 [acceso 15/04/2023];37 (Supl):644-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013&lng=es
3. Castaño C, Hernández PJ. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. *Ars Pharm.* 2018;59(2):77-84. DOI: [10.30827/ars.v59i2.7218](https://doi.org/10.30827/ars.v59i2.7218)
4. Galina MA. Estrés oxidativo y antioxidantes. *Avances en Investigación Agropecuaria.* 2018 [acceso 15/04/2023];22(1):47-61. Disponible en: <http://ww.ucol.mx/revaia/portal/pdf/2018/enero/4.pdf>
5. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23(2):585. DOI: [10.3390/ijms23020585](https://doi.org/10.3390/ijms23020585)
6. Papaccio F, D'Arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants.* 2022,11(6):1121. DOI: [10.3390/antiox11061121](https://doi.org/10.3390/antiox11061121)
7. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(3):348-59. DOI: [10.15171/apb.2019.042](https://doi.org/10.15171/apb.2019.042)
8. Peña E, Yépez M. Serum Nocturne de L'Bel. Parte I [tesis de maestría en Marketing]. [Panamá]: Universidad de Chile, Facultad de Economía y Negocios. Ciudad de Panamá, Panamá; 2016 [acceso 15/04/2023]:57 Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/145791>

9. Posso JP. Aplicación de un serum a base de guayaba (*Psidium guajava* L) como núcleo de tratamiento preventivo del fotoenvejecimiento en pacientes de 25 a 30 años de edad, estudiantes de la UNIBE [tesis de diploma en Cosmiatría, Terapias Holísticas e Imagen Integral]. [Ecuador]: Universidad Iberoamericana de Ecuador, Escuela de Cosmiatría, Terapias Holísticas e Imagen Integral. Quito, Ecuador; 2016 [acceso 15/04/2023]:93. Disponible en: <http://repositorio.unibe.edu.ec/handle/123456789/45>
10. Kurek A, Górecki M, Rzepecka A, Balwierz R, Stojko J. Bee products in dermatology and skin care. *Molecules*. 2020;25(3):556. DOI: [10.3390/molecules25030556](https://doi.org/10.3390/molecules25030556)
11. Pavlačková J, Egner P, Slavík R, Mokrejš P, Gál R. Hydration and Barrier Potential of Cosmetics Matrices with Bee Products. *Molecules*. 2020;25:2510. DOI: [10.3390/molecules25112510](https://doi.org/10.3390/molecules25112510)
12. Xu L. Bee products and Their Application. *Journal of Apitherapy*. 2021 [acceso 15/04/2023];8(8):1. Disponible en: <https://n9.cl/1f9rf>
13. Cristiano L, Guagni M. Zooceuticals and Cosmetic Ingredients Derived from Animals. *Cosmetics*. 2022;9(1):13. DOI: [10.3390/cosmetics9010013](https://doi.org/10.3390/cosmetics9010013)
14. Anggraeni F, Septiani RA, Ruhdiana T, Yuniarsih N. Review of Anti-Aging Potential in Aloe vera, *Eleutherine palmifolia*, and *Hylocereus polyrhizus*: A Narrative Literature Review. *Archives of the Medicine and Case Reports*. 2022;3(3):290-92. DOI: [10.37275/amcr.v3i3.212](https://doi.org/10.37275/amcr.v3i3.212)
15. Wasiullah M, Yadav P, Prajapati A, Yadav S. A review on Aloe vera The Wonder Cosmetic. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2022;12(1):544-53. DOI: [10.20959/wjpr20231-26680](https://doi.org/10.20959/wjpr20231-26680)
16. Rowe R, Sheskey P, Quinn ME Eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. Grayslake, IL, USA: Pharmaceutical Press; 2009 [acceso 15/04/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/j76cr0>
17. Zatz JL, Knapp S. Viscosity of xanthan gum solutions at low shear rates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1984;73 (4):468-71. DOI: [10.1002/jps.2600730410](https://doi.org/10.1002/jps.2600730410)

18. Rochefort WE, Middleman S. Rheology of xanthan gum: salt, temperature, and strain effects in oscillatory and steady shear experiments. *Journal of Rheology*. 1987;3(4): 337-69. DOI: [10.1122/1.549953](https://doi.org/10.1122/1.549953)
19. Pastor MV, Costell E, Izquierdo L, Durán L. Effects of concentration, pH and salt content on flow characteristics of xanthan gum solutions. *Food hydrocolloids*. 1994;8 (3):265-75. DOI: [10.1016/S0268-005X\(09\)80339-1](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(09)80339-1)
20. Wyatt NB, Gunther CM, Liberatore MW. Increasing viscosity in entangled polyelectrolyte solutions by the addition of salt. *Polymer*. 2011;52 (11):2437-44. DOI: [10.1016/j.polymer.2011.03.053](https://doi.org/10.1016/j.polymer.2011.03.053)
21. Carmona JA. Reología de dispersiones acuosas de goma xantana de prestaciones avanzadas [tesis doctoral en Ciencias Químicas]. [España]: Universidad de Sevilla, Facultad de Química. Sevilla, España, 2015 [acceso 15/04/2023]:146 Disponible en: <http://hdl.handle.net/11441/33201>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez, Patricia Pérez Ramos, Anaela Montalvo León.

Análisis formal: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez, Patricia Pérez Ramos.

Investigación: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez, Anaela Montalvo León.

Metodología: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez.

Administración del proyecto: Irela Pérez Sánchez, Patricia Pérez Ramos.

Supervisión: Irela Pérez Sánchez, Patricia Pérez Ramos, Anaela Montalvo León.

Visualización: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez.

Redacción - borrador original: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez.

Redacción - revisión y edición: Laura de la Caridad Amado Duarte, Irela Pérez Sánchez, Patricia Pérez Ramos, Anaela Montalvo León.