

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE PROTOTIPOS DE PROTECTORES SOLARES A
CONDICIONES DE ESTRÉS TÉRMICO**

Diana Sofía Calderón Rincón

Ana María Muñoz Guevara

Universidad Icesi
Facultad de Ciencias Naturales
Programa de Química Farmacéutica
Santiago de Cali
2018

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE PROTOTIPOS DE PROTECTORES SOLARES A
CONDICIONES DE ESTRÉS TÉRMICO**

Diana Sofía Calderón Rincón

Ana María Muñoz Guevara

Trabajo de grado para optar por el título de pregrado en Química Farmacéutica

Tutor

Constain H. Salamanca Ph. D

Co-tutor

Pamela Agredo M.Sc

Santiago de Cali
2018



APROBADO POR:

Director(a) del Proyecto.
Constain H. Salamanca, PhD.

Co-tutor(a) del Proyecto.
Pamela Agredo, MSc.

Evaluador (a)
Juan Diego Echeverry.

CONTENIDO

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN.	9
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	11
3.1 Objetivos	11
3.1.1 Objetivo General	11
3.1.2 Objetivos Específicos.....	11
3.2 Metodología	12
3.2.1. Materiales	12
3.2.2. Preparación de emulsiones.....	15
3.2.3. Estudios de Estabilidad a condición de estrés térmico	15
3.2.4. Caracterización fisicoquímica de los protectores solares	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1 Descripción general.....	17
4.2. Caracterización fisicoquímica de los prototipos de protectores solares.	18
4.2.2. Tamaño de partícula.....	18
4.2.3. Potencial Z, pH y conductividad.....	20
4.2.4. Estudios de perfil reológico y viscosidad.....	22
4.2.5. Índice de sedimentación	24
4.2.6 Factor de protección solar.....	25
5. CONCLUSIONES	26
6. RECOMENDACIONES	27
7. AGRADECIMIENTOS	28
8. REFERENCIAS.....	29
9. ANEXOS	32
9.1 Anexo I – Marco teórico	32
9.2 Anexo II - Viscosidad, pH, conductividad eléctrica y potencial Z	37
9.3 Anexo III - Distribución del tamaño de partícula	40
9.4 Anexo IV – Perfil reológico	42

1. RESUMEN

Los problemas de estabilidad fisicoquímica presentados en los sistemas emulsificados, dependen principalmente del tipo de formulación y metodología utilizada. En muchas ocasiones existen problemas de homogeneización de componentes que pertenecen a una misma fase; dado esto, los mismos se adicionan en distinto estado de agregación, o con tratamientos previos a su incorporación mejorando su estabilidad, lo cual es de interés para la industria cosmética. Uno de los tratamientos previos se basa en realizar una suspensión con la materia prima que presenta el problema de homogeneización. Por ello, se desarrollaron prototipos de protectores solares por una metodología convencional a partir de dos formulaciones, cuya diferencia radicaba en que, en una; la materia prima (dióxido de titanio) se encontraba en estado sólido, mientras que, en la otra; se encontraba en suspensión (micronizada). Posteriormente, estas emulsiones fueron sometidas a condiciones de 40⁰C por 3 semanas y, se evaluaron los parámetros fisicoquímicos de estabilidad, mediante la medición del potencial Z, pH, conductividad, tamaño de partícula y polidispersidad, sedimentación, viscosidad, perfil reológico y factor de protección, con el fin de realizar su caracterización y observar si existían diferencias. A partir de esto, se encontró que no existen diferencias entre las características fisicoquímicas de los prototipos y que, además, no se ven afectadas por el estado en el que se encuentre la materia prima, por ello, se podrían utilizar cualquiera de las dos formas.

Palabras clave: Emulsión, Caracterización fisicoquímica, Estabilidad, Dióxido de Titanio.

ABSTRACT

The physicochemical stability problems presented in the emulsified systems depend mainly on the type of formulation and the methodology used. In many cases there are problems of homogenization of components that belong to the same phase; given this, they are added in a different state of aggregation, or with treatments prior to incorporation, improving their stability, which is of interest to the cosmetic industry. One of the previous treatments is based on making a suspension with the raw material that presents the homogenization problem. Therefore, prototypes of sunscreens were developed by a conventional methodology from two formulations, whose difference was that, in one; the raw material (titanium dioxide) was in solid state, while in the other; was in suspension (micronized). Subsequently, these emulsions were subjected to 40⁰C conditions for 3 weeks and the physicochemical stability parameters were evaluated by measuring Z potential, pH, conductivity, particle size and polydispersity, sedimentation, viscosity, rheological profile and protection factor, in order to perform its characterization and observe if there were differences. From this, it was found that there are no differences between the physicochemical characteristics of the prototypes and that, in addition, they are not affected by the state in which the raw material is found, therefore, either of the two forms could be used

Keywords: Emulsion, Physicochemical characterization, Stability, Titanium Dioxide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto físico de la materia prima utilizada. TiO ₂ en polvo (A), TiO ₂ en suspensión (B).....	17
Figura 2. Aspecto físico de la materia prima utilizada. Pigmentos.....	17
Figura 3. Estructura química EDTA.....	18
Figura 4. Resultados de tamaño de partícula Dx 10 (A), Dx 50 (B) y Dx 90 (C) a lo largo del estudio para los 4 prototipos evaluados.....	19
Figura 5. Resultados de pH (A), conductividad (B) y Potencial Z (C) a lo largo de las 3 semanas del estudio para los 4 prototipos.....	21
Figura 6. Resultados de viscosidad obtenidos para los 4 sistemas durante el estudio.....	22
Figura 7. Perfil reológico del estudio de estabilidad (Viscosidad vs Velocidad de cizalla), Tiempo cero (A), Semana (1), semana 2 (C) y semana 3 (D) de los 4 prototipos de protectores solares...	23
Figura 8. FPS obtenidos a lo largo del estudio para los 4 prototipos evaluados.....	25
Figura 9. Formación de sistemas heterodispersos.....	32
Figura 10. Inestabilidades físicas de una emulsión.	33
Figura 11. Funcionamiento rotor-stator del Homogeneizador Ultra turrax.	33
Figura 12. Micrografía electrónica del Dióxido de titanio en 1200x.....	34
Figura 13. Formas cristalinas del Dióxido de titanio.....	34
Figura 14. Adaptive Focused Acoustics™ (AFA)	35
Figura 15. Diagrama de flujo para realizar mediciones de FPS utilizando Método Mansur.....	37
Figura 16. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 1 durante el estudio de estabilidad.....	41
Figura 17. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 2 durante el estudio de estabilidad.....	41
Figura 18. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 3 durante el estudio de estabilidad.....	42
Figura 19. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 4 durante el estudio de estabilidad.....	42
Figura 20. Perfil reológico, Esfuerzo inicial (A), índice de consistencia (B) e índice de fluencia (C) para los 4 prototipos durante las 3 semanas de estudio.....	43

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Formulaci3n prototipo 1 de protectores solares: Di3xido de titanio en suspensi3n y pigmentos.....	122
Tabla 2. Formulaci3n de prototipo 2 de protectores solares: Di3xido de titanio en polvo y pigmentos.....	133
Tabla 3. Formulaci3n prototipo 3 de protectores solares: Di3xido de titanio en suspensi3n	2414
Tabla 4. Formulaci3n prototipo 4 de protectores solares: Di3xido de titanio en polvo.....	14
Tabla 5. Volumen de sedimentaci3n de las emulsiones	24
Tabla 6. Valores de pH y conductividad correspondientes para los sistemas emulsificados sometidos a un Estudio de estabilidad.. ..	397
Tabla 7. Valores de potencial Z para cada uno de los prototipos de protectores solares durante las 3 semanas de estudio.	438
Tabla 8. Valores de viscosidad para cada uno de los prototipos de protectores solares durante las 3 semanas de estudio.....	449
Tabla 9. Par3metros reol3gicos para los 4 prototipos en los tiempos cero y uno.....	43
Tabla 10. Par3metros reol3gicos para los 4 prototipos en los tiempos dos y tres.....	44

2. INTRODUCCIÓN.

Los sistemas heterodispersos constan, en esencia, de una fase dispersa, distribuida en forma de gotículas en el seno de otro componente de naturaleza química diferente, este último sería la fase continua. En general, estos sistemas son inestables termodinámica y cinéticamente; lo primero, porque su energía libre de formación (ΔG_{form}) es mayor a cero; lo segundo, porque en el tiempo no se pueden mantener sus características fisicoquímicas, conllevando a una separación de fases (Valladares, 2005).

Dentro de esta clase de sistemas, se encuentran las emulsiones y las suspensiones; en la primera, las dos fases son líquidas e inmiscibles; en la segunda, una fase es sólida y otra líquida. Algunos de los protectores solares (sunscreen) desarrollados en la industria cosmética, pertenecen a este tipo de sistemas dado que pueden venir tanto en crema, como en loción, spray, gel entre otros. Dependiendo del modo de acción, los protectores solares se pueden clasificar en protectores solares físicos (reflejan la luz solar), protectores solares químicos (absorben la luz ultravioleta) o protectores solares mixtos (ambas características), por lo que protegen contra las quemaduras solares (Korzeniewski, 2018), (Organización Mundial de la Salud, 1999).

De la mano con lo anterior, uno de los componentes para el desarrollo de protectores solares es el Dióxido de titanio (TiO_2) porque es una sustancia inerte utilizada ampliamente en polvos y cremas como dermatoprotector frente a las radiaciones solares (Organización Mundial de la Salud, 1999). Esta sustancia es un polvo no higroscópico blanco, insoluble en agua, amorfo, inodoro, que se puede encontrar en diferentes formas cristalinas: rutilo; anatasa y brookite (National Center for Biotechnology Information., 2018), (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). De estos, rutilo (forma cristalina más termodinámicamente estable) y anatasa (utilizado de forma más común en aplicaciones farmacéuticas) son las únicas formas de importancia comercial.

Por su parte, el tamaño de partícula promedio del polvo es menor a $1 \mu m$; sin embargo, el TiO_2 comercial generalmente se presenta como partículas agregadas de aproximadamente $100 \mu m$ de diámetro (National Center for Biotechnology Information., 2018), (Rowe et al., 2009). En formulación, se está empezando a utilizar cada vez más en su forma microfina, la cual es el TiO_2 preparado en suspensión (micronizado), con un tamaño de partícula menor a $0,1 \mu m$; además, sus concentraciones oscilan entre el 1% y el 10%, dado que mejora la incorporación y homogeneización del TiO_2 con los componentes de la formulación (Halloran & Wilhelm, 2004), (Covaris, 2017), (Titanos industria Co, 2017), (Organización Mundial de la Salud., 1999).

Debido a este tratamiento previo a la incorporación, los precios en el mercado para el TiO_2 en suspensión son mayores que los del TiO_2 en polvo. Lo anterior, conlleva a una mayor destinación de recursos para la adquisición del mismo por parte de las industrias. De hecho, se han realizado varios estudios sobre el TiO_2 que van desde sus características como fotocatalizador, hasta su proceso de fabricación, ventajas en suspensión, estados de cristalización, entre otros (Fernández Ibáñez, 2003), (Mónica et al., 2011), (Zhou et al., 2013). Sin embargo, aún no se ha evaluado si la incorporación del TiO_2 en suspensión en los protectores solares, mejora las características de estabilidad fisicoquímica del mismo.

De igual forma, en los últimos años se han agregado en las formulaciones de protectores solares componentes como lo son los pigmentos derivados de óxidos de hierro, que tienen la capacidad de mimetizar y crear una capa de color de la piel; esto, ha aumentado el interés en una gran cantidad de consumidores, dado que un producto puede otorgar diferentes beneficios como la protección de la radiación solar y ocultar imperfecciones. Además, estos componentes tienen características fisicoquímicas que proporcionan estabilidad a parámetros de calidad como lo son el pH y la conductividad eléctrica de la emulsión (*Shao, 2013*).

Ahora bien, en Colombia lo mencionado es de vital importancia puesto que la industria cosmética es un componente clave en el desarrollo económico del país y, de acuerdo con datos del año 2013; expuestos por la Cámara de la Industria Cosmética de la ANDI, este sector representó el 52% de la producción. En este sentido, se generan importantes esfuerzos para el fomento y aplicación de mejores prácticas que ayuden a su crecimiento (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos - INVIMA, 2015*).

De este modo, es importante evaluar la estabilidad de este tipo de productos ya que hacen parte del componente de calidad en el proceso de diseño del producto, donde no solo se encuentra una formulación sino también la metodología de fabricación. Teniendo en cuenta esto se determina la vida útil del producto cosmético, asegurando que en un intervalo de tiempo el producto conserve sus características: propiedades organolépticas, propiedades fisicoquímicas y microbiológicas, así como su funcionalidad (*Bajaj, Sakhuja, & Singla, n.d.*).

Por lo tanto, en la presente investigación se desarrollaron prototipos de protectores solares utilizando ambas formas (suspensión y polvo) de Dióxido de titanio con pigmentos y sin pigmentos, con el fin de determinar si la incorporación de TiO_2 en suspensión mejora las características fisicoquímicas y estabilidad de los sistemas emulsificados (protectores solares), en comparación a las características obtenidas con el TiO_2 en polvo, es decir, una mayor estabilidad de los productos. También, evaluar si existe diferencia en la estabilidad fisicoquímica dada por la incorporación o no de pigmentos. Lo anterior, para poder brindar información relevante sobre lo evaluado y, con esto, conocer si en verdad es necesario destinar capital a la adquisición del mismo, de forma que se asegure la protección de la salud de la población, y se incremente el desarrollo económico del país.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

3.1 Objetivos

3.1.1 Objetivo General

- Estudiar la estabilidad fisicoquímica de protectores solares a condiciones de estrés térmico.

3.1.2 Objetivos Específicos

- Elaborar por medio de una metodología convencional desarrollada en el grupo de formulación de productos químicos y derivados, 4 prototipos de protectores solares con formulación diferente en lo que respecta a dos variables: incorporación de dióxido de titanio previamente suspendido o en polvo, e incorporación de pigmentos o no.

- Determinar la estabilidad fisicoquímica de prototipos previamente desarrollados, por medio de la medición de parámetros de estabilidad como: potencial zeta, viscosidad, pH, conductividad, perfil reológico, tamaño de partícula y polidispersidad.

- Evidenciar si existe diferencia en la estabilidad fisicoquímica de los 4 prototipos de protectores solares desarrollados.

3.2 Metodología

3.2.1. Materiales

Para la elaboración de los sistemas emulsificados, se utilizaron las formulaciones de protectores solares mostradas en las tablas 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1. Formulación prototipo 1 de protectores solares: Dióxido de titanio en suspensión y pigmentos.

Componente de formulación	Ingrediente	% (w/w)
Filtro solar físico	Estearato de Isocetilestearoilo / Benzoato de Fenetilo / Dióxido de Titanio	4*
Filtros solares químicos	Etilhexil Metoxicinamato	25.0
	Benzofenona-3	
	Octocrileno	
	Etilhexil Salicilato	
	Dietilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina	
Solubilizante de filtros	Dibutyl Adipate	5.0
	Dicaprylyl Carbonate	
Agente viscosante	Ácido Acrílico / VP Crosspolímero	0.6
Preservante	Alcohol Bencílico Benzoato de Sodio Sorbato de Potasio	0.8
Modificador de pH	Hidróxido de sodio	c.s.p.
Humectante	Propilenglicol	1.5
Quelante	EDTA tetrasódico	0.05
Sistema emulsificante	Cetil fosfato de Potasio Gliceril Estearato Laureth - 23	4.5
Antioxidante	Pentaeritritil Tetra-di-t-Butil Hidroxihidrocinnamato	0.05
Pigmentos	CL77492 (Amarillo) CL77491 (Rojo) CL77499 (Negro)	1.0
Fase dispersante	Agua	c.s.p.

* Dióxido de titanio al 40%

Tabla 2. Formulación prototipo 2 de protectores solares: Dióxido de titanio en polvo y pigmentos.

Componente de formulación	Ingrediente	% (w/w)
Filtro solar físico	Dióxido de Titanio	1.6
Filtros solares químicos	Etilhexil Metoxicinamato	25.0
	Benzofenona-3	
	Octocrileno	
	Etilhexil Salicilato	
	Dietilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina	
Solubilizantes de filtros	Dibutyl Adipate	6.0
	Dicaprylyl Carbonate	
Agente viscosante	Ácido Acrílico / VP Crosspolímero	0.6
Preservante	Alcohol Bencílico Benzoato de Sodio Sorbato de Potasio	0.8
Modificador de pH	Hidróxido de sodio	c.s.p.
Humectante	Propilenglicol	1.5
Quelante	EDTA tetrasódico	0.05
Sistema emulsificante	Cetil fosfato de Potasio	4.5
	Gliceril Estearato Laureth - 23	
Antioxidante	Pentaeritritil Tetra-di-t-Butil Hidroxihidrocinnamato	0.05
Pigmentos	CL77492 (Amarillo) CL77491 (Rojo) CL77499 (Negro)	1.0
Fase dispersante	Agua	c.s.p.

Tabla 3. Formulación prototipo 3 de protectores solares: Dióxido de titanio en suspensión.

Componente de formulación	Ingrediente	% (w/w)
Filtro solar físico	Estearato de Isocetilestearoilo / Benzoato de Fenetilo / Dióxido de Titanio	4*
Filtros solares químicos	Etilhexil Metoxicinamato	25.0
	Benzofenona-3	

	Octocrileno	
	Etilhexil Salicilato	
	Dietilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato	
	Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina	
Solubilizante de filtros	Dibutyl Adipate	5.0
	Dicaprylyl Carbonate	
Agente viscosante	Ácido Acrílico / VP Crosspolímero	0.6
Preservante	Alcohol Bencílico Benzoato de Sodio Sorbato de Potasio	0.8
Modificador de pH	Hidróxido de sodio	c.s.p.
Humectante	Propilenglicol	1.5
Quelante	EDTA tetrasódico	0.05
Sistema emulsificante	Cetil fosfato de Potasio Gliceril Estearato Laureth - 23	4.5
Antioxidante	Pentaeritritil Tetra-di-t-Butil Hidroxihidrocinnamato	0.05
Fase dispersante	Agua	c.s.p.

* Dióxido de titanio al 40%

Tabla 4. Formulación prototipo 4 de protectores solares: Dióxido de titanio en polvo.

Componente de formulación	Ingrediente	% (w/w)
Filtro solar físico	Dióxido de Titanio	1.6
Filtros solares químicos	Etilhexil Metoxicinamato	25.0
	Benzofenona-3	
	Octocrileno	
	Etilhexil Salicilato	
	Dietilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina	
Solubilizantes de filtros	Dibutyl Adipate	6.0
	Dicaprylyl Carbonate	
Agente viscosante	Ácido Acrílico / VP Crosspolímero	0.6
Preservante	Alcohol Bencílico Benzoato de Sodio Sorbato de Potasio	0.8
Modificador de pH	Hidróxido de sodio	c.s.p.
Humectante	Propilenglicol	1.5
Quelante	EDTA tetrasódico	0.05

Sistema emulsificante	Cetil fosfato de Potasio	4.5
	Gliceril Estearato Laureth - 23	
Antioxidante	Pentaeritritil Tetra-di-t-Butil Hidroxihidrocinnato	0.05
Fase dispersante	Agua	c.s.p.

3.2.2. Preparación de emulsiones

Las emulsiones fueron preparadas mediante una metodología convencional (Agredo & Salamanca, 2016). Para esto, se tomó una misma formulación, pero con variaciones en cuanto a la incorporación de las materias primas. La diferencia entre cada uno de los prototipos de protectores solares radica en que, en una, la materia prima (dióxido de titanio) se encuentra en estado sólido (polvo) mientras que en la otra se encuentra en suspensión (micronizada); además de la incorporación de pigmentos. Lo anterior produce 4 prototipos de protectores solares; prototipo 1, Dióxido de Titanio en suspensión con pigmento; prototipo 2, Dióxido de Titanio en polvo con pigmentos; prototipo 3, Dióxido de Titanio en suspensión sin pigmento y, el prototipo 4, Dióxido de Titanio en polvo sin pigmento.

Por su parte, para la elaboración de los sistemas emulsificados se hizo lo siguiente: primero, se realizó la preparación de la fase acuosa, tomando el agua total e incorporando el EDTA hasta disolverse por completo. Seguidamente, se adicionó el Crosspolímero, se sometió a ultraturrax durante 10 minutos y se llevó a una temperatura de 85°C. Luego, para la preparación de la fase oleosa, se adicionaron los filtros solares (químicos y físicos) junto con los solubilizantes de filtros y el antioxidante; esta fase se calentó hasta 80°C y se le adicionaron los componentes del sistema emulsificante.

Una vez se tenían preparadas ambas fases; a saber, la fase acuosa y oleosa, se procedió a realizar la unión de estas. Para esto, se adicionó lentamente la fase oleosa sobre la acuosa utilizando el homogeneizador ultraturrax a una velocidad de 9000 RPM durante 10 min. Después, se adicionaron los pigmentos y se homogenizaron durante 5 minutos. Por último, se sometió a agitación de hélice hasta que la temperatura bajara a 40°C para proceder a la incorporación del humectante y del preservante, además de ajustar el pH en el caso que no se encontrara dentro del rango de especificación (6-7).

Cabe resaltar que en el caso del prototipo 2, correspondiente a dióxido de titanio en polvo con pigmentos; se sometió durante 5 minutos más a ultraturrax, dado que al incorporar el pigmento no se tuvo una completa homogeneización de este.

3.2.3. Estudios de Estabilidad a condición de estrés térmico

El estudio de estabilidad fue llevado a cabo usando una cámara de estabilidad a condiciones de estrés térmico de 40 °C por 3 semanas; donde cada prototipo fue previamente envasado en recipientes de material PET (polietileno tereftalato), con aproximadamente 30 mL de muestra en cada uno.

3.2.4. Caracterización fisicoquímica de los protectores solares

Una vez preparados los sistemas emulsificados, se procedió a realizar la caracterización fisicoquímica. Para ello, se evaluó lo siguiente:

- **Tamaño de partícula.**

La distribución del tamaño de partícula de las emulsiones se obtuvo por medio de la técnica de dispersión de luz estática un Mastersizer 3000, este se basa en la capacidad que tienen las partículas de dispersar un haz de luz a diferentes ángulos. (*Malvern Instruments*), (*Agredo & Salamanca, 2016*).

- **Potencial Z, conductividad eléctrica y pH.**

Las mediciones de potencial zeta se realizaron en un Zetasizer nano ZSP, la cual funciona bajo el principio de dispersión de luz electroforética (*Malvern Instruments, Reino Unido*), (*IESMAT, 2018*). Por otro lado, la conductividad eléctrica y el pH se determinaron utilizando un medidor de conductividad CR-30 y un medidor de pH Starter-2100 directamente en las emulsiones; los cuales se basan en la medición de la inducción de una muestra y la diferencia de potencial electroquímico generado respectivamente (*Agredo & Salamanca, 2016*), (*Laboratorio metrológico, n.d.*).

- **Índice de Sedimentación.**

Las mediciones del índice de sedimentación se llevaron a cabo en una centrífuga Wincom 80-2; se adicionaron 1,5 mL de muestra en cada tubo y se centrifugaron durante 2 horas a una velocidad de 3000 rpm. Los resultados fueron expresados en términos de índice de sedimentación de acuerdo con la ecuación 1.

$$\text{Índice de sedimentación} = 100 \times \frac{H_S}{H_E} \quad (\text{Ec.1})$$

Donde: H_S es sedimento de la emulsión, y H_E muestra alta antes de la centrifugación. (*Agredo & Salamanca, 2016*)

- **Estudios de perfil reológico y viscosidad.**

El perfil reológico se realizó mediante la medición de la viscosidad de las emulsiones a diferentes velocidades de cizallamiento (20 s⁻¹ a 150 s⁻¹). Para esto, se utilizó un reómetro MCR 92 (Anton Paar), con una geometría de cono plato de 50 mm de diámetro y un ángulo de 1°; las muestras se analizaron a 25°C con un periodo de 5 minutos previo. Por otro lado, la viscosidad se midió usando un viscosímetro Brookfield®. (*Agredo & Salamanca, 2016*)

- **Factor de protección.**

La determinación del factor de protección solar se realizó por el método de Mansur (Ver anexo I). Se realizaron lecturas por triplicado en un espectrofotómetro (Genesys 10S), en celdas de cuarzo de 1 cm, cada 5 nm. El espectro de las muestras se analizó entre 290-450 nm (*Olayemi, Isimi, Ekere, Gbate, & Emeje, 2017*).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Descripción general

La materia prima utilizada para el desarrollo de los protectores solares, es el dióxido de titanio (óxido de titanio (IV) o Titania). A continuación, se muestra el aspecto de físico del TiO_2 de las dos formas utilizadas.

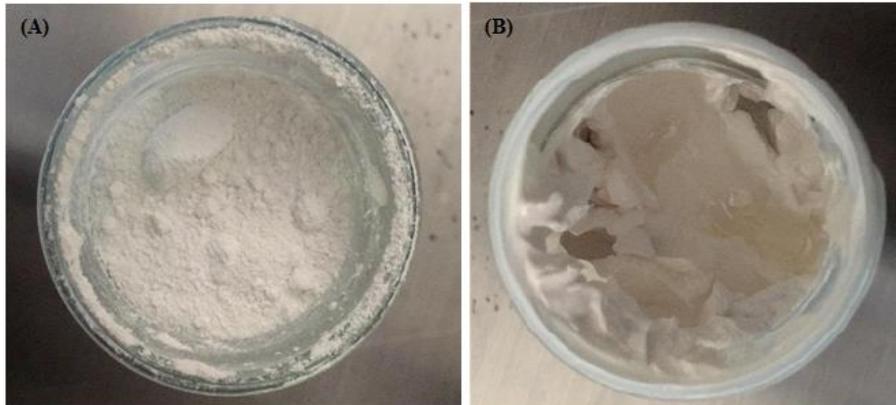


Figura 1. Aspecto físico de la materia prima utilizada. TiO_2 en polvo (A), TiO_2 en suspensión (B).

El TiO_2 en estado sólido (polvo) tiene un costo de \$151.000 pesos la libra. En contraste, el TiO_2 en su forma microfina (suspensión) tiene un costo de \$515.000 pesos la libra. (Halloran & Wilhelm, 2004), (Covaris, 2017), (Titanos industria Co, 2017), (Organización Mundial de la Salud., 1999).

Ahora bien, la materia prima correspondiente a los pigmentos presenta un color marrón, como se observa en la siguiente figura.

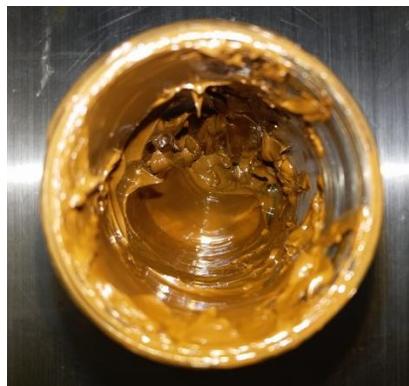


Figura 2. Aspecto físico de la materia prima utilizada. Pigmentos.

La coloración observada, se debe a la mezcla de los pigmentos amarillo, rojo y negro, a concentraciones de 0.60%, 0.18% y 0.06% respectivamente.

Por otro lado, al observar los demás componentes de la formulación se cuestionó sobre el uso de EDTA. Esto, porque al encontrarse el EDTA (figura 3) junto a un modificador de pH (hidróxido de sodio), los carboxilos del mismo se van a encontrar ionizados negativamente por lo que puede formar complejos con los cationes de los pigmentos utilizados, afectando la integridad de la formulación de forma negativa (Allen, UC, SSReno, Parul, & UC, 2017). Sin embargo, la razón encontrada fue que el EDTA debía estar presente en la formulación de forma preventiva, puesto que la calidad del agua con la que se realiza la elaboración de los protectores solares no es buena debido a la zona rural en la que se encuentra, y esta, cuenta con iones causantes de dureza. Por lo que este componente se añade con el fin de formar complejos de quelato solubles al estar en contacto con cationes metálicos presentes en el agua.

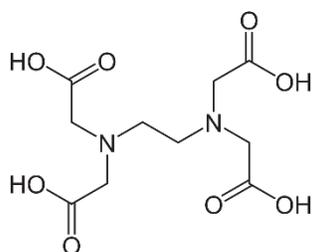


Figura 3. Estructura química EDTA.

4.2. Caracterización fisicoquímica de los prototipos de protectores solares.

4.2.2. Tamaño de partícula

Los tamaños de partículas de los 4 sistemas evaluados durante las 3 semanas se muestran en la figura 4; valores de tamaño de partícula correspondientes al 10% del total de la curva (Figura 4.A); valores de tamaño de partícula correspondientes al 50% del total de la curva (Figura 4.B); valores de tamaño de partícula correspondientes al 90% del total de la curva (Figura 4.C). (HORIBA Instruments, 2004).

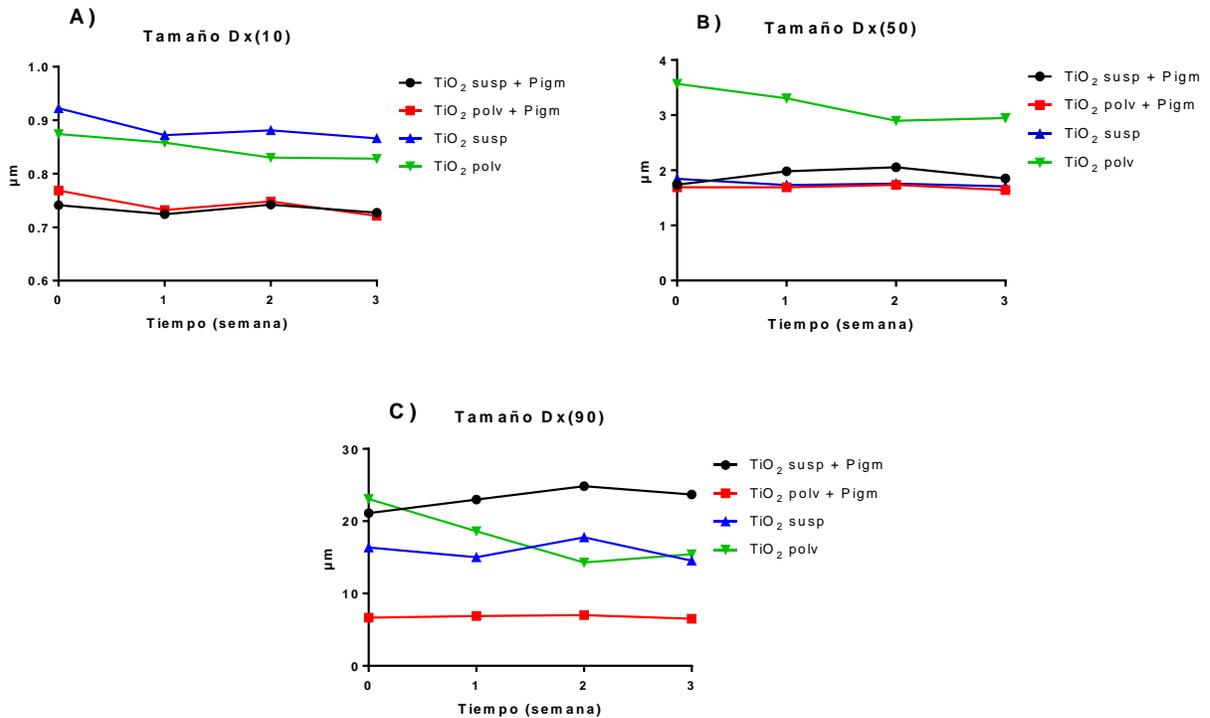


Figura 4. Resultados de tamaño de partícula Dx 10 (A), Dx 50 (B) y Dx 90 (C) a lo largo del estudio para los 4 prototipos evaluados.

La figura 4 (A) muestra que los valores del tamaño de partícula de los 4 prototipos estudiados se encuentran entre 0,7 - 0,9 μm , los cuales se mantuvieron a lo largo de las 3 semanas de estudio. Esto indica una buena estabilidad cinética para los 4 sistemas, en este primer sector de la gráfica.

La figura 4(B) muestra que los valores de Dx(50) de los prototipos 1 y 3 presentan un tamaño de partícula bajo, así como una variación mínima del mismo. Lo anterior debe a que contienen TiO₂ suspendido. Sin embargo, el sistema número 2 corresponde a la formulación con TiO₂ en polvo y presenta tamaños de partículas similares a los prototipos 1 y 3, esto coincide con lo esperado, debido a que el prototipo 2 tuvo un tratamiento adicional, en el que se sometió a 5 minutos más de mixer puesto que no se dio un color homogéneo de pigmentos en la emulsión. (Ding & Shah, 2009). Por otro lado, el prototipo 4 tiene un tamaño de partícula mayor que los mencionados anteriormente, ya que este presenta en su formulación TiO₂ en polvo lo cual es coherente.

La figura 4(C) muestra que los valores de Dx (90) del prototipo 1 presenta un mayor tamaño de partícula, lo cual se debe a los pigmentos incorporados. (Cornell, Schwertmann, & John Wiley & Sons., 2003). De este modo, el prototipo 2 debería haber presentado también un tamaño de partícula mayor, pero en este caso se observa que fue el que menor tamaño de partícula presentó, debido a la variación durante el proceso de mixer mencionado anteriormente. En el caso de los prototipos 3 y 4, sí se evidencia que el primero presentó un menor tamaño de partícula porque

presentaba el TiO_2 en suspensión, mientras que el tamaño de partícula correspondiente al prototipo 4 fue mayor. (Covaris, 2017)

De acuerdo con lo anterior, el efecto de los pigmentos en los prototipos preparados se explica porque estos, al ser partículas sólidas insolubles, tienen que ser dispersados en un vehículo líquido. (Gürses, 2016). Además, a pesar de estar dispersados previo a la incorporación en las emulsiones, estos aumentan de forma considerable la cantidad de sólidos en suspensión de los prototipos, dando como resultado una mayor consistencia y un mayor tamaño de partícula como se observa en la gráfica que describe al 90% de los componentes de la emulsión (Roque, 2012), (Cornell et al., 2003).

En cuanto al TiO_2 en polvo, se evidencia aumento en el tamaño de partícula ya que se están incorporando grandes cantidades de sólidos al sistema (Mangesana et al., 2008). En contraste, el TiO_2 en suspensión requiere menos cantidades, puesto que el TiO_2 al tener un menor tamaño de partícula dispersan mejor la luz y, por ende, se requiere menos del mismo (Savjani, Gajjar, & Savjani, 2012). De acuerdo con esto, el TiO_2 en suspensión incorpora menos cantidad de sólidos al sistema y, por esto, presenta tamaños de partícula menores.

Por otro lado, al comparar las gráficas para cada uno de los sistemas durante el estudio de estabilidad (Anexo III), se observa que el prototipo número 2 (variación en tiempo de mixer), presenta una mayor homogeneidad en el tamaño de partícula en los valores de $D_x(10)$, $D_x(50)$ y $D_x(90)$ evaluados a lo largo del tiempo, por lo que tienen buena estabilidad cinética. Además, se indica que el tiempo de homogeneización de los sistemas es un paso crítico durante el proceso de fabricación de sistemas emulsificados. (Anarjan et al., 2015)

En general, se observó que en el tiempo los sistemas no presentaban cambios significativos entre los valores iniciales y finales obtenidos del tamaño de partícula. Como se afirmó anteriormente para el 10% de los componentes de la emulsión, también se puede afirmar que, en su gran mayoría, el 90% de la emulsión presenta características de estabilidad cinética buenas.

4.2.3. Potencial Z, pH y conductividad.

Los resultados de pH, conductividad eléctrica y potencial Z de los prototipos de protectores solares a lo largo de las 3 semanas de estudio, se muestran en la Figura 5. Los resultados completos se muestran en las tablas 4 y 5 del Anexo II

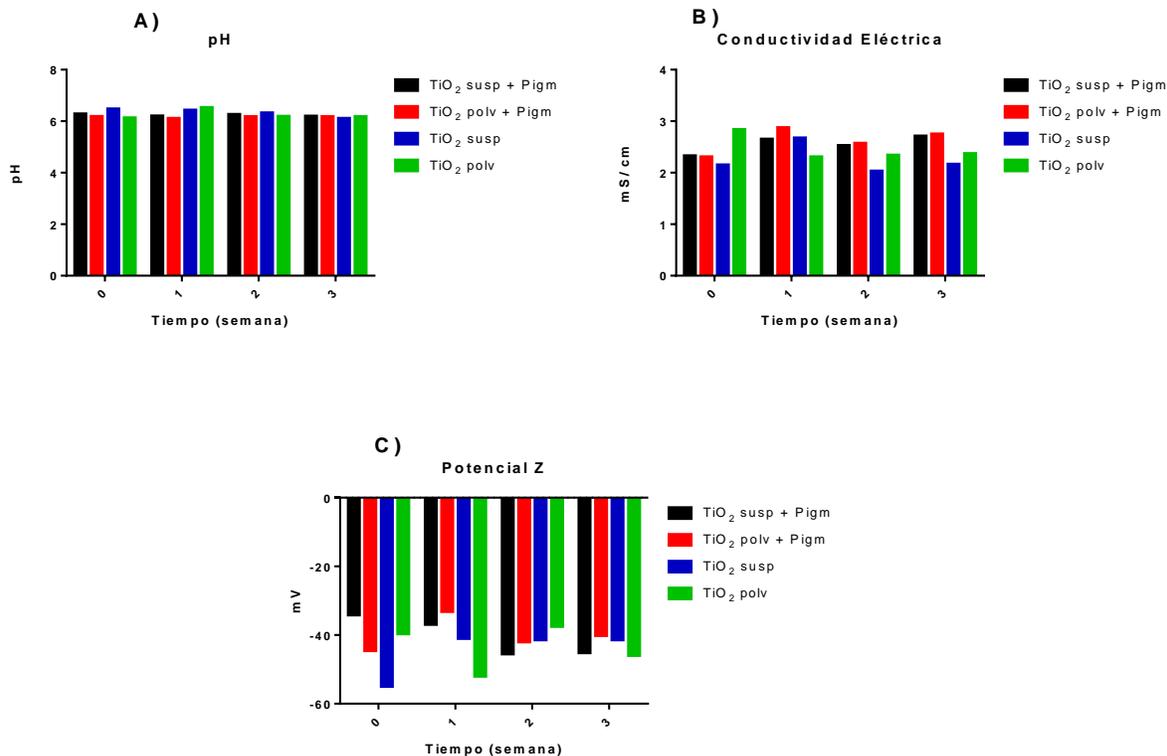


Figura 5. Resultados de pH (A), conductividad (B) y Potencial Z (C) a lo largo de las 3 semanas del estudio para los 4 prototipos.

La figura 5(A) muestra que el comportamiento del pH a lo largo de las 3 semanas de estudio de los 4 sistemas, se mantienen en el rango de especificación de pH (6-7). Sin embargo, en el caso de los prototipos 1 y 2, se observa que los valores de pH son más estables que en los sistemas 3 y 4, y que presentan una mayor variación durante los tiempos evaluados. Esto se debe a que los pigmentos al ser derivados de óxidos de hierro, tienen la capacidad de mantener sus características fisicoquímicas al ser sometidos a altas temperaturas (Cornell et al., 2003), (Binks & Olusanya, 2017).

En cuanto a los prototipos que presentan el TiO₂ suspendido (1 y 3), se observa que presentaron mayores valores de pH respecto a los que presentaban el TiO₂ en polvo. Esto se debe a la menor cantidad de TiO₂ incorporada en suspensión a las emulsiones, porque, a pesar de que el TiO₂ sea anfótero, presenta una acidez parcial dada por sus óxidos. (Titanos industria Co, 2017). Con esto, al estar en mayor cantidad en las emulsiones preparadas con el TiO₂ en polvo, se evidenciará un pH ligeramente menor.

Al evaluar el comportamiento de la conductividad, obtenido a lo largo del estudio de estabilidad preliminar mostrado en la figura 5(B), se observa que en los sistemas 1 y 2 no hay variaciones bruscas en el tiempo en cuanto a los valores de conductividad, lo cual se debe a la presencia de pigmentos (óxidos de hierro) que tienen la característica de ser aislantes eléctricos y ser resistentes

a la acción de ácidos, bases, temperatura y luz UV. (Binks & Olusanya, 2017). De igual forma, el prototipo 4 presenta una disminución en la semana 1 y se mantiene estable durante el resto del estudio debido a la gran cantidad TiO_2 que presenta, el cual también es un aislante, pero mucho más marcado (Ju, Wang, Wang, Wang, & Fu, 2013). Por el contrario, el prototipo 3 al tener menor cantidad de TiO_2 y no presentar pigmentos, sí presenta variaciones marcadas en el tiempo.

En la figura 5(C) se muestran los resultados obtenidos de potencial Z, los cuales corresponden a valores negativos. En este caso, esta carga negativa se ve atribuida al sistema emulsificante, ya que la formulación contiene surfactantes de tipo iónico y no iónico (Xu, Zhang, Li, & Song, 2003). En cuanto a los surfactantes no iónicos, se debe tener en cuenta que durante el proceso de preparación de los sistemas emulsificados se pudo haber presentado hidrólisis de los mismos, contribuyendo así a los valores negativos obtenidos.

Continuando con los valores presentados en la figura 5(C), se observa que estos se encuentran por debajo de -30mV ; por lo que estos sistemas no sufrirán procesos de desestabilización física de forma rápida dada por agregaciones que conlleven a separación de fases en el tiempo, es decir, que presentan una buena estabilidad cinética (Pate & Safier, 2016).

4.2.4. Estudios de perfil reológico y viscosidad

Los resultados obtenidos al medir la viscosidad de los 4 sistemas durante el estudio de estabilidad se muestran en la figura 6.

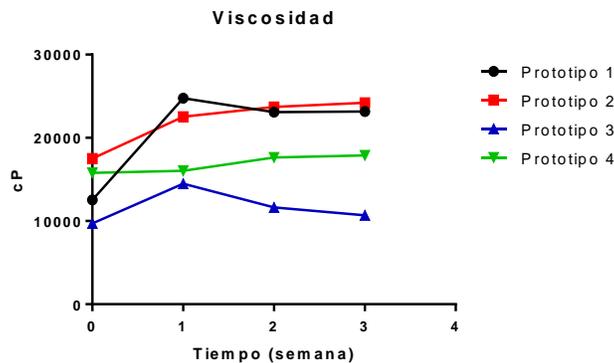


Figura 6. Resultados de viscosidad obtenidos para los 4 sistemas durante el estudio.

La figura 6 muestra inicialmente un aumento de la viscosidad para los 4 sistemas. En el caso de los prototipos 1 y 2 la alta viscosidad presentada en comparación a los prototipos 3 y 4, se debe a la incorporación de pigmentos, los cuales dan una mayor consistencia al producto (Magny -E Pezron -Ph Ciceron -A Askienazy, 2010). De igual forma, entre los prototipos 4 y 3 se evidencia que el sistema 4, que contiene el TiO_2 en polvo, presenta mayor viscosidad; lo mismo sucede entre los prototipos 1 y 2. Si bien se observa un leve aumento de la viscosidad en los prototipos 2 y 3, esta puede deberse a la concentración de partículas de TiO_2 al eliminarse agua durante la etapa de evaporación que se pudo producir debido a la temperatura a la que fueron sometidas las muestras.

De esta forma, conforme aumenta el grado de concentración de las partículas sólidas, mayor será la viscosidad (*Mangesana et al., 2008*).

También, se observa que en las semanas posteriores (1, 2 y 3) los valores de viscosidad tienden a estabilizarse; ya que la viscosidad generada en las emulsiones recién fabricadas, se encuentra alterada por la alta fuerza de cizalla impuesta durante el proceso de fabricación de los sistemas y, una vez las muestras entran en reposo, se evidencia la viscosidad real del sistema. De acuerdo con esto, se podría creer que los sistemas presentan un comportamiento pseudoplástico, lo cual no se puede afirmar hasta analizar el perfil reológico (*Moldenaers & Keunings, 1992*).

El perfil reológico realizado a los 4 sistemas, se evaluó teniendo como respuesta la viscosidad en función de la velocidad de cizalla, los datos obtenidos se muestran en la figura 7.

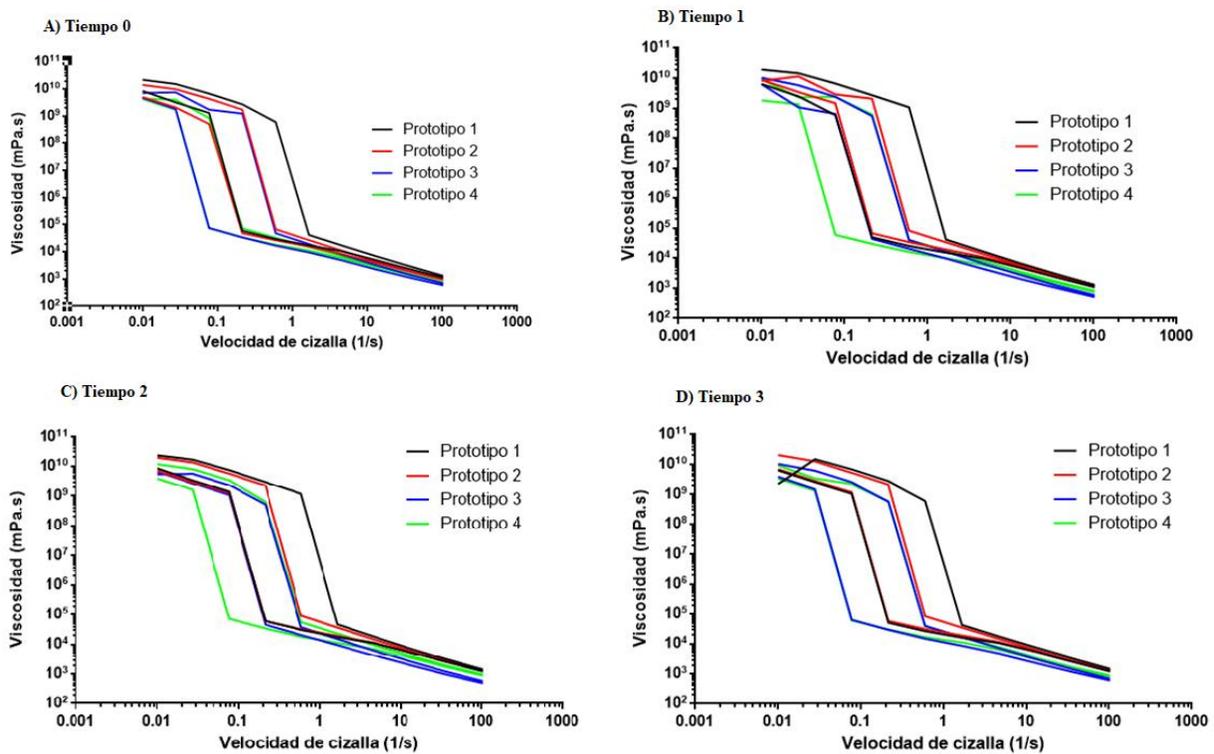


Figura 7. Perfil reológico del estudio de estabilidad (Viscosidad vs Velocidad de cizalla), Tiempo cero (A), Semana (1), semana 2 (C) y semana 3 (D) de los 4 prototipos de protectores solares.

Inicialmente, los resultados experimentales para los prototipos, se ajustaron al modelo de Herschel-Bulkley, obteniendo un n menor a 1, con lo cual se afirma que los sistemas presentan un comportamiento pseudoplástico (*Björn et al., 2017*). La Figura 7 muestra cómo la viscosidad disminuye a medida que se aumenta la velocidad de cizalla, corroborando las propiedades pseudoplásticas de los sistemas. Esto es coherente con las características deseadas por la forma en la que se dispensa el producto.

De acuerdo con lo anterior, se observa que la curva de descenso presenta valores inferiores a la curva de ascenso para cada uno de los prototipos, llegando casi hasta el valor de viscosidad inicial, por lo que las muestras no presentan un comportamiento tixotrópico (*Solves & Hernández, 2014*). Lo anterior, porque el comportamiento tixotrópico está guiado por una disminución de la viscosidad en el tiempo, y en el mismo, los prototipos recuperan sus propiedades iniciales una vez se disminuye la velocidad de cizalla. Además, si se hace la comparación de las curvas a lo largo de las 3 semanas, se observa que los valores de viscosidad no cambian a lo largo del tiempo.

Otro parámetro que suma a lo afirmado sobre la tixotropía, es el área de histéresis, donde se hace la comparación (resta) entre la curva de ascenso y la curva de descenso. De este modo, si la curva de descenso estuviera por encima, la resta daría negativa; pero se observa que todas están positivas (*Rheotec, 2017*).

Ahora bien, con los datos obtenidos también se pudo observar que el prototipo 1 requiere un mayor esfuerzo mecánico y tiene una mayor consistencia en comparación resto, lo cual se explica el efecto que tienen los pigmentos en este aspecto. Algunas figuras de interés (esfuerzo inicial, consistencia y fluencia) y los datos obtenidos para el área de histéresis se encuentran en el Anexo III.

4.2.5. Índice de sedimentación

Los resultados obtenidos del índice de sedimentación de las emulsiones, se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Volumen de sedimentación de las emulsiones.

Tiempo	Prototipo	Índice de sedimentación (%)
0	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
1	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
2	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
3	1	0
	2	0
	3	0
	4	0

La tabla 3 muestra que ninguno de los 4 sistemas, en las 3 semanas del estudio, presenta algún signo de separación visible. Al terminar la prueba de 2 horas de centrifugación, los tubos se observaron detalladamente y no hubo ninguna capa superficial que indicara separación de fases (altura 0 mm). Esto indica que los 4 prototipos de protectores tienen una buena estabilidad a condiciones de 40°C durante 3 semanas.

4.2.6 Factor de protección solar

Los resultados obtenidos al evaluar el factor de protección solar para los 4 sistemas durante el estudio, se muestran en la figura 8.

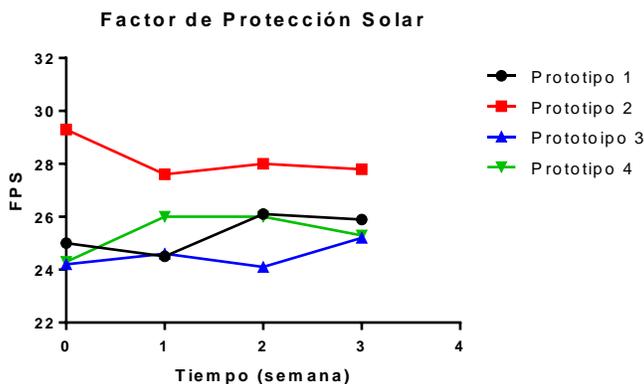


Figura 8. FPS obtenidos a lo largo del estudio para los 4 prototipos evaluados.

La figura 8 muestra que el prototipo 2 presentó valores más altos de factor de protección, esto tiene sentido con la literatura, puesto que anteriormente se explicó que un menor tamaño de partícula tanto para los pigmentos, como para el TiO_2 iba a verse reflejado directamente en su capacidad para dispersar la luz y, por ende, su capacidad protectora (Savjani et al., 2012). De acuerdo con esto, el prototipo 2 fue el que presentó un menor tamaño de partícula y una mayor homogeneidad.

En general los protectores solares estudiados presentaron un factor de protección media, y a pesar de tener valores un poco diferentes, no existen diferencias significativas entre los mismos en los distintos tiempos de muestreo, indicando la prevalencia del efecto fotoprotector luego del estudio de estabilidad (Schalka, Manoel, & Dos Reis, 2011).

Por otro lado, los valores en los que se debían encontrar los 4 sistemas, correspondían a 65; sin embargo, el método Mansur, corresponde a una técnica in vivo, en donde existen factores que afectan la determinación de los valores de FPS como lo es el uso de disolventes utilizados para disolver los filtros solares, la combinación y concentración de los filtros solares, el tipo de emulsión, las propiedades reológicas de la emulsión, entre otros factores, que pueden aumentar o disminuir la absorción UV de cada protector solar. Por tanto, los valores obtenidos, se encontraron por debajo del rango de especificación.

5. CONCLUSIONES

Se elaboraron productos emulsificados correspondientes a protectores solares en los que, al determinar su estabilidad fisicoquímica, se encontró que los que contienen en su formulación TiO_2 en polvo presentan un mayor tamaño de partícula y variaciones notorias en las propiedades fisicoquímicas a lo largo del tiempo; mientras que aquellos que presentaban TiO_2 en suspensión presentaban tamaño de partícula menores y sus características fisicoquímicas tendían a ser constantes, debido al proceso previo de micronización del TiO_2 . Además, se encontró que el tiempo de mixer durante el proceso de fabricación de emulsiones afectó de forma significativa las propiedades fisicoquímicas evaluadas, en especial la uniformidad y tamaño de partícula.

De acuerdo con los valores específicos obtenidos para los prototipos en cada uno de los parámetros, no existe una diferencia notoria entre las características de estabilidad fisicoquímicas dadas por la incorporación del TiO_2 en polvo y las del TiO_2 en suspensión. Si bien, no presentaron un comportamiento en el tiempo similar, los valores obtenidos para cada uno de los prototipos se acercaban mucho entre sí. Se agrega que, a pesar de no presentar una diferencia significativa en ese aspecto, visualmente los prototipos desarrollados con el TiO_2 en polvo se veían no homogéneos.

6. RECOMENDACIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en el tamaño de partículas para el prototipo 2 se recomienda realizar un estudio en el que se evalúe el impacto del tiempo del mixer en el tamaño de partícula de los protectores solares desarrollados. Además, se recomienda realizar un tratamiento estadístico de los datos para evaluar si los datos obtenidos para cada uno de los prototipos son semejantes y no presentan diferencias. Se recomienda también realizar un estudio por un periodo de tiempo más largo para evaluar si se sigue presentando el mismo comportamiento.

7. AGRADECIMIENTOS

Se agradece, en primera instancia, a Dios por permitirnos cumplir uno de nuestros sueños y poderlo compartir con nuestros familiares y personas más allegadas. En segundo lugar, se agradece a nuestros padres no solo por habernos regalado la vida, sino por el apoyo y comprensión durante la carrera, por su ayuda y soporte para seguir adelante con la cabeza en alto, sin importar las adversidades que se nos presentara. Los amamos y este gran logro es por ustedes y para ustedes. En tercer lugar, pero no menos importante, agradecemos desde lo más profundo de nuestro corazón a nuestros compañeros quienes fueron un apoyo emocional, académico, psicológico, entre otras muchas cosas, para nosotras en estos 5 años de carrera. Los queremos mucho y esperamos siempre poder estar ahí para ustedes.

Se agradece también a la Universidad Icesi por proveer el espacio para el desarrollo del proyecto, así como también los equipos de laboratorio para la toma de mediciones. Además, se agradece de forma especial al tutor y profesor Constain Salamaca Ph.D, por guiar y aportar para el desarrollo del proyecto, como también al crecimiento profesional de las autoras de este proyecto de grado. Se agradece también a Sucroal por facilitar el MasterSizer para las mediciones del tamaño de partícula. A la Universidad de Antioquia por disponer de equipos instrumentales para la toma de mediciones y, en especial, a Yorshiro quien fue quien guio la toma de las mismas, además, se agradece su disposición para el desarrollo del proyecto. Por último, a Belleza Express S.A. por su apoyo para la obtención de las materias primas necesarias para realizar el estudio.

8. REFERENCIAS.

- Alfaro, J., Carvajal, V., Galván, F., & Venegas, S. (2018). *Determinación del Factor de Protección Solar (FPS) mediante espectrofotometría UV*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Allen, Z., UC, D., SSReno, Parul, J., & UC, D. (2017). EDTA - Chemistry LibreTexts. Retrieved December 6, 2018, from [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Inorganic_Chemistry\)/Coordination_Chemistry/Properties_of_Coordination_Compounds/Ligands/EDTA](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Inorganic_Chemistry)/Coordination_Chemistry/Properties_of_Coordination_Compounds/Ligands/EDTA)
- Anarjan, N., Jafarizadeh-Malmiri, H., Nehdi, I. A., Sbihi, H. M., Al-Resayes, S. I., & Tan, C. P. (2015). Effects of homogenization process parameters on physicochemical properties of astaxanthin nanodispersions prepared using a solvent-diffusion technique. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 1109–1118. <https://doi.org/10.2147/IJN.S72835>
- Bajaj, S., Sakhuja, N., & Singla, D. (n.d.). Stability Testing of Pharmaceutical Products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012(03), 129–138. Retrieved from http://japsonline.com/admin/php/uploads/409_pdf.pdf
- Binks, B. P., & Olusanya, S. O. (2017). Pickering emulsions stabilized by coloured organic pigment particles. *Chemical Science*, 8(1), 708–723. <https://doi.org/10.1039/c6sc03085h>
- Björn, A., Segura, P., Monja, L., Karlsson, A., Ejlertsson, J., & Svensson, B. H. (2017). *Rheological Characterization*. Linköping. Retrieved from www.intechopen.com
- Cornell, R. M., Schwertmann, U., & John Wiley & Sons. (2003). *The iron oxides : structure, properties, reactions, occurrences, and uses*. Wiley-VCH.
- Covaris. (2017). Micronization Technology. Retrieved November 6, 2018, from <https://covaris.com/applications/process-technology-for-drug-formulations-and-discovery/micronization/>
- Covaris. (2018). Adaptive Focused Acoustics® (AFA) - How It Works. Retrieved November 7, 2018, from <https://covaris.com/pre-analytical/how-it-works/>
- Ding, W. K., & Shah, N. P. (2009). Effect of Homogenization Techniques on Reducing the Size of Microcapsules and the Survival of Probiotic Bacteria Therein. *Journal of Food Science*, 74(6), M231–M236. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01195.x>
- Gürses, A. (2016). Dyes and Pigments. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-33892-7>
- Halloran, D., & Wilhelm, E. (2004). Titanium Dioxide - Safe Cosmetics. Retrieved November 6, 2018, from <http://www.safecosmetics.org/get-the-facts/chemicals-of-concern/titanium-dioxide-2/>
- HORIBA Instruments, I. (2004). *SETTING PARTICLE SIZE SPECIFICATIONS*. Retrieved from https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Technology/Masurement_Techniques/Material_Characterization/Static_Light_Scattering__SLS_/Setting_Particle_Size_Specifications.pdf
- IESMAT. (2018). Zetasizer ZSP. Retrieved December 7, 2018, from <https://iesmat.com/productos/00000006893/malvern-panalytical-ltd-zetasizer-zsp/>
- Ju, Y., Wang, M., Wang, Y., Wang, S., & Fu, C. (2013). Electrical Properties of Amorphous Titanium Oxide Thin Films for Bolometric Application. *Advances in Condensed Matter Physics*, 2013, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/365475>
- Laboratorio metrológico. (n.d.). *ANALIZADOR DE pH*. Retrieved from <http://www.umd.umich.edu/casl/natsci/slc/slconline/PHM/select.html>
- Lopez, L., Quispe, L., Crespo, P., Litter, A., & Cabrera, S. (2011). COMPARACIÓN

- ESTRUCTURAL Y MORFOLÓGICA DE TiO₂ SINTETIZADOS POR LA RUTA DE LOS ATRANOS Y LA RUTA CONVENCIONAL EN EL MÉTODO SOL-GEL. *REVISTA BOLIVIANA DE QUÍMICA*, 28. Retrieved from <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbq/v28n2/v28n2a17.pdf>
- Magny -E Pezron -Ph Ciceron -A Askienazy, B. (2010). *KEY FACTORS FOR UV CURABLE PIGMENT DISPERSIONS*. Retrieved from https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/31/016/31016344.pdf
- Mangesana, N., Chikuku, R. ., Mainza, A. ., Govender, I., van der Westhuizen, A. ., & Narashima, M. (2008). The effect of particle size and solids concentration. *The Journal of The Southern African Institute of Mining and Metallurgy*, 108, 237–243. Retrieved from <http://www.scielo.org.za/pdf/jsaimm/v108n4/05.pdf>
- Moldenaers, P., & Keunings, R. (1992). *Theoretical and applied rheology : proceedings of the XIth International Congress on Rheology*. Brussels: Elsevier.
- Mónica, A., Vargas, U., Halil, Y., Muñoz, O., Ortegón Fernández, Y., Mosquera, P., ... Amado, C. (2011). Nanopartículas de tio 2 , fase anatasa, sintetizadas por métodos químicos Nanoparticles of TiO 2 , anatase phase, synthesized by chemical methods. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/inde/v29n2/v29n2a04.pdf>
- Olayemi, O., Isimi, C., Ekere, K., Gbate, M. A., & Emeje, M. (2017). Determination of sun protection factor number : an emerging in – vitro tool for predicting UV protection capabilities. *International Journal of Herbal Medicine*, 5(1), 6–9.
- Organización Mundial de la Salud. (1999). Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas: Filtros solares: Dióxido de titanio. Retrieved November 7, 2018, from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2920s/30.3.html>
- Pate, K., & Safier, P. (2016). Chemical metrology methods for CMP quality. *Advances in Chemical Mechanical Planarization (CMP)*, 299–325. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100165-3.00012-7>
- Rheotec. (2017). *Introduction to Rheology Basics Content*. Leipzig. Retrieved from www.rheotec.de
- Rogado, E. (2009). ¿Cómo se calcula el Factor de Protección Solar ? Retrieved December 7, 2018, from <https://evarogado.com/blog/como-se-calcula-el-factor-de-proteccion/>
- Roque, G. (2012). *Pigmentos, tintes y formas. Tópicos del seminario*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Seminario de Estudios de la Significación. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-12002012000200004
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Revue des Nouvelles Technologies de l'Information* (6th ed., Vol. E.28). Washington DC. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00243-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00243-7)
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Schalka, S., Manoel, V., & Dos Reis, S. (2011). *Sun protection factor: meaning and controversias * Fator de proteção solar: significado e controvérsia. An Bras Dermatol* (Vol. 86). Retrieved from http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n3/en_v86n3a13.pdf
- Shao, Y. (2013). Beneficios de pigmentos, tratado en cosméticos de color - Macroestetica.com | El Portal de la Industria Estética. Retrieved December 7, 2018, from <http://www.macroestetica.com/quimica-cosmetica/beneficios-de-pigmentos-tratado-en-cosmeticos-de-color>

- Solves, P. A., & Hernández, M. J. (2014). METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS REOLÓGICOS DE AGLUTINANTES CALIFICADOS COMO TIXOTRÓPICOS EN MANUALES Y TRATADOS DE PINTURA POR MARCAS COMERCIALES ACTUALES. <https://doi.org/10.4995/EMERGE2014.2014.539>
- Titanos industria Co. (2017). Propiedades físicas y químicas de Rutilo dióxido de titanio - noticias - Titanos industria Co., Ltd. Retrieved November 6, 2018, from <http://es.etitanos.com/news/physical-and-chemical-properties-of-rutile-tit-4824100.html>
- Xu, G., Zhang, J., Li, G., & Song, G. (2003). Effect of Complexation on the Zeta Potential of Titanium Dioxide Dispersions. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 24(3–4), 527–535. <https://doi.org/10.1081/DIS-120021807>
- Zhou, D., Ji, Z., Jiang, X., Dunphy, D. R., Brinker, J., & Keller, A. A. (2013). Influence of Material Properties on TiO₂ Nanoparticle Agglomeration. *PLoS ONE*, 8(11), e81239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081239>

9. ANEXOS

9.1 Anexo I – Marco teórico

9.1.1 Sistemas heterodispersos

Un sistema heterodisperso consta en esencia de una fase dispersa, distribuida en forma de gotículas en el seno de otro componente de naturaleza diferente, que sería la fase continua. Los sistemas heterodispersos, son en general termodinámicamente inestables debido a su elevada energía libre de Gibbs, por lo que con facilidad se puede producir una separación de fases como se muestra en la figura 9 (Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas, 1999). Dentro de esta clase de sistemas, se encuentran las emulsiones y suspensiones; en la primera, las dos fases son líquidas e inmiscibles; en la segunda, una fase es sólida y otra líquida.

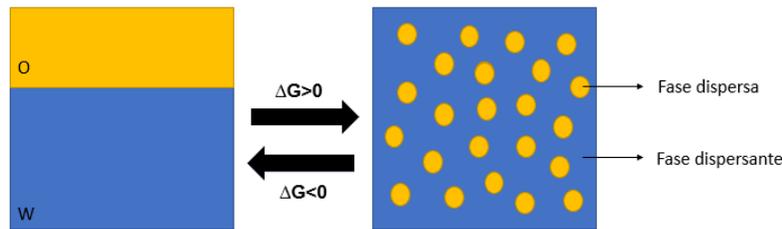


Figura 9. Formación de sistemas heterodispersos.

Dado lo anterior, la estabilidad de las emulsiones constituye el punto más crítico; puesto que son inestables tanto termodinámicamente como cinéticamente. Son sistemas termodinámicamente inestables dado que su energía libre de formación (ΔG_{form}), es mayor a cero y, hay tendencia espontánea a separación de fases, como se mostró anteriormente. Esto a su vez representa una inestabilidad cinética, dado que en el tiempo no se podrán mantener sus características fisicoquímicas. Estas inestabilidades son el resultado de la energía asociada con la gran área interfacial de las gotas en el interior de la emulsión, dada por $\gamma\Delta A$, donde A es el área superficial de la gotícula y γ es la tensión interfacial creada entre la fase acuosa y la fase oleosa. (Valladares, 2005)

En adición a lo anterior, existen varios procesos físicos que contribuyen a la desestabilización de una emulsión, los cuales se muestran en la figura 9, y corresponden a: 1) Formación de cremas; proceso de sedimentación reversible dada por la diferencia en las densidades de las dos fases, que se resuelve con agitación. (García, Muñoz, Alfaro, & Franco, 2016). 2) Coalescencia; proceso irreversible en el que las gotículas se unen para formar gotículas más grandes, conllevando a una separación de fases (Wilde, 2000). 3) Floculación; adherencia de gotículas para formar agregados o cúmulos, sin una ruptura en la integridad estructural de las gotículas. (Kinyanjui & Mahungu, 2003). 4) Inversión de fases; proceso en el que la emulsión cambia su signo (pasa de W/O a O/W), debido principalmente a concentraciones muy altas de fase dispersa. (Binks & Murakami, 2006) 5) Crecimiento de Ostwald; es el principal fenómeno por el cual se comienzan a dar todas las inestabilidades mencionadas anteriormente. Está dado cuando no hay una homogeneidad en los tamaños de gotícula; las gotículas más pequeñas se solubilizan en las mayores debido a la

diferencia de sus potenciales químicos, provocando de este modo un aumento de tamaño de las mismas (McClements, Henson, Popplewell, Decker, & Choi, 2011).

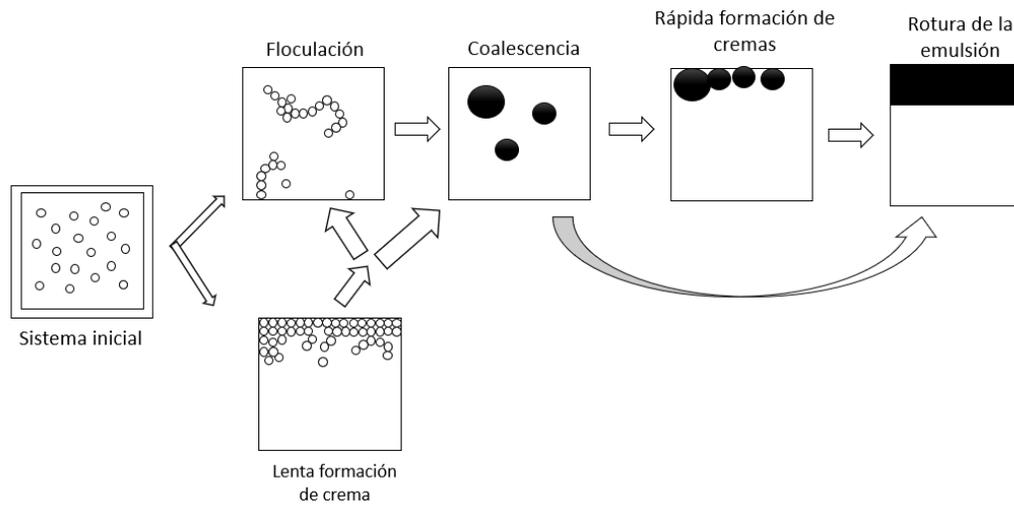


Figura 10. Inestabilidades físicas de una emulsión.

9.1.2 Metodología convencional de fabricación de emulsiones

Esta metodología consiste en un homogeneizador Ultra Turrax, el cual es un equipo de dispersión de alto rendimiento usado para la producción de una variedad de emulsiones y suspensiones. Se fundamenta en un rotor-estator, en el que el rotor gira a alta velocidad dentro del estator con muchos dientes. Las muestras a homogeneizar se dirigen al centro del rotor donde se da un mezclado, y son expulsadas por el espacio estrecho entre el rotor y el estator, disminuyendo y homogeneizando el tamaño como se describe en la siguiente figura. (Glen Mills Inc, 2000) (Maa & Hsu, 1996)

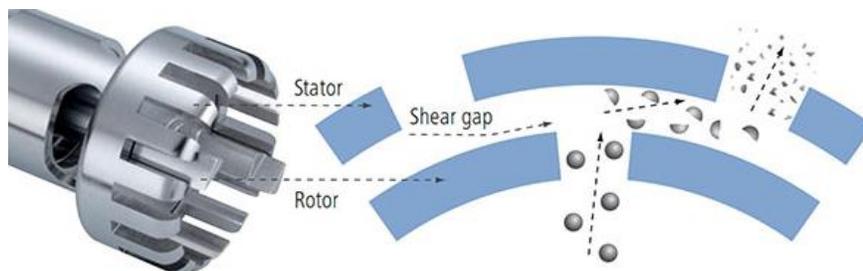


Figura 11. Funcionamiento rotor-estator del Homogeneizador Ultra turrax.

9.1.3 Protectores solares

Los protectores solares (sunscreen), vienen en crema, loción, spray, gel entre otros. Dependiendo del modo de acción, los protectores solares se pueden clasificar en protectores solares físicos (reflejan la luz solar) o protectores solares químicos (absorben la luz ultravioleta), por lo que protegen contra las quemaduras solares. (Korzeniewski, 2018)

Todos los protectores solares cuentan con un factor de protección solar (SPF), que se define como la energía UV requerida para producir una dosis mínima de eritema (MED) en piel, dividida por la energía UV requerida para producir un MED en la piel desprotegida o, dicho de otro modo, una medida de qué tan rápido se quemará la piel por el sol con o sin protección. Por ejemplo, el SPF 15 bloquea aproximadamente el 93%, y el SPF 30 el 96% de radiación UV dañina. (Bakalar, 2018)

9.1.4 Dióxido de Titanio

El dióxido de titanio (Figura 12) conocido como óxido de titanio (IV) o titania, es el óxido natural del titanio, cuya fórmula química es TiO_2 . (Lopez, Quispe, Crespo, Litter, & Cabrera, 2011). Se usa en una variedad de productos para el cuidado personal, que incluyen filtros solares, polvos prensados y polvos sueltos, como filtro UV o agente blanqueador porque absorbe radiación electromagnética, principalmente en la región UV; además es un óxido anfótero muy estable químicamente, insoluble en agua (Rowe et al., 2009) (Fernández Ibáñez, 2003).

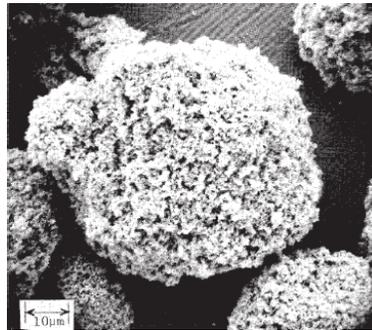


Figura 12. Micrografía electrónica del Dióxido de titanio en 1200x.

El Dióxido de titanio es un polvo no higroscópico blanco, amorfo, inodoro e insípido, cuyo tamaño de partícula promedio es menor de 1 μm , aunque se comercializa como partículas agregadas de aproximadamente 100 μm de diámetro. (Rowe et al., 2009). El dióxido de titanio puede aparecer en diferentes formas cristalinas: rutilo, anatasa y brookite como se muestra en la figura 13. De estos, rutilo (forma cristalina más estable termodinámicamente) y anatasa (forma más utilizada en aplicaciones farmacéuticas) son las únicas formas de importancia comercial.

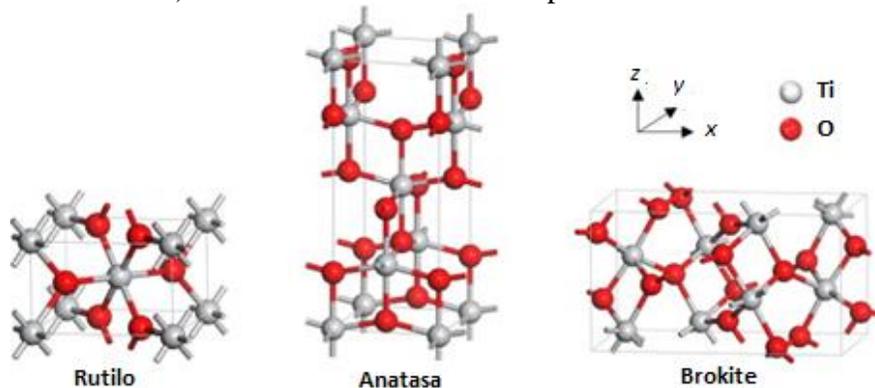


Figura 13. Formas cristalinas del Dióxido de titanio.

El Dióxido de titanio puede adquirirse en diferentes formas. Actualmente, se está utilizando cada vez más en formulación en su forma microfina, la cual se trata de un polvo blanco que se prepara en suspensión en concentraciones que oscilan entre el 1% y el 10%, y cuyo tamaño de partícula es

inferior a 0,1 μm . El término micronizado para el Dióxido de titanio se introdujo a principios de la década de 1990. (Organización Mundial de la Salud., 1999)

9.1.5 Micronización de suspensiones

Una de las diferencias entre las suspensiones micronizadas y las suspensiones tradicionales, está relacionada con el método de fabricación, el cual permite obtener un menor tamaño de partícula y una distribución más homogénea de esta. Dichas características de las suspensiones micronizadas, le otorgan una mayor estabilidad cinética, en especial la homogeneidad de tamaño de la fase dispersa, lo cual desacelera considerablemente el proceso de difusión de Ostwald, y que, además, desencadena los otros procesos de inestabilidad de las emulsiones (formación de cremas, floculación, coalescencia, separación de fases) como se mencionó anteriormente. (Forgiarini, Marquez, & Salager, 2006)

Debido a que poseen un tamaño de fase dispersa mucho más pequeño que las macroemulsiones, estas suelen ser más inestables termodinámicamente, pero se compensa con la estabilidad cinética ganada (Forgiarini, Marquez, & Salager, 2006).

Si bien, muchos componentes de la formulación pueden no ser muy solubles en sus respectivas fases, la reducción del tamaño de partícula de una suspensión con micronización puede ayudar a mitigar estos efectos. Para este proceso se emplean equipos de ultrasonido como el Adaptive Focused Acoustics™ (AFA), el cual se puede usar para hacer suspensiones uniformes con tamaños de partícula de bajo micrón o nanoescala (Covaris, 2017).

El proceso (AFA) emplea ráfagas enfocadas de energía acústica ultrasónica a una frecuencia de 15 a 30 veces mayor que la de un sonicador. La frecuencia muy alta produce una longitud de onda de pocos milímetros, lo cual hace que la energía se enfoque en una zona discreta dentro de un recipiente de muestra sumergido en un baño de agua como se observa en la siguiente figura (Covaris, 2018).

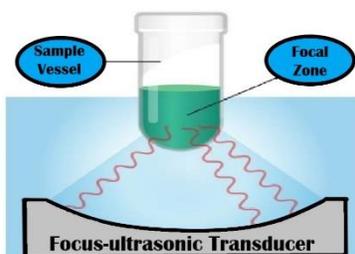


Figura 14. Adaptive Focused Acoustics™ (AFA).

Cuando se aplica una ráfaga acústica a la zona focal, se generan numerosas burbujas de cavitación dentro de la muestra. Una vez finaliza cada ráfaga acústica, estas burbujas microscópicas colapsan. Este proceso se repite miles de veces por segundo, promoviendo el procesamiento rápido de los contenidos de los recipientes de muestra (Covaris, 2018).

9.1.6 Método Mansur

Para determinar el factor de protección solar (FPS) existen métodos in vivo, los cuales se realizan en voluntarios humanos. Para ello, se les aplica una dosis de 2 mg de producto cosmético por cm², y se irradia con una fuente de radiación UV similar a la de la luz solar natural. El FPS es un cálculo en el cual se mide el eritema que se produce con la piel protegida con el producto solar en relación con el eritema con la piel sin protección, es decir, la resistencia de la piel sin quemarse al aplicar 2mg/cm² de producto. Este tipo de determinación se ha utilizado durante muchos años y, aunque útil y preciso, es un proceso lento, complejo y costoso, particularmente cuando se requiere información sobre la protección contra la longitud de onda larga (UVA). Como consecuencia, se han desarrollado métodos in vitro para determinar el FPS de estos compuestos de protección solar (Rogado, 2009).

Los métodos in vitro son en general de dos tipos: el primero, implican la medición de la absorción o transmisión de radiación UV a través de filtros solares en placas de cuarzo o biomembranas, Y el segundo, en el cual se determinan las características de absorción de los filtros solares en base al análisis espectrofotométrico de soluciones diluidas; este último es denominado como método Mansur (Rogado, 2009).

El método Mansur, se fundamenta en la respuesta de los filtros solares presentes en la emulsión que tienen la capacidad de absorber radiación ultravioleta, cuando estas se extraen de producto y se mantienen en solución. Esta técnica consiste en tres etapas; la primera es la separación de los parabenos de la emulsión; esto se logra mediante una filtración con papel filtro. Seguidamente sigue la resuspensión de la emulsión en un medio donde pueda romperse la emulsión y solubilizar los filtros químicos y físicos. Por último, se realiza la lectura de las muestras mediante espectrofotometría su absorbancia para después mediante la Ecuación de Mansur obtener el FPS (Alfaro, Carvajal, Galván, & Venegas, 2018).

$$SPF_{spectrophotometric} = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda) \quad (\text{Ec. 2})$$

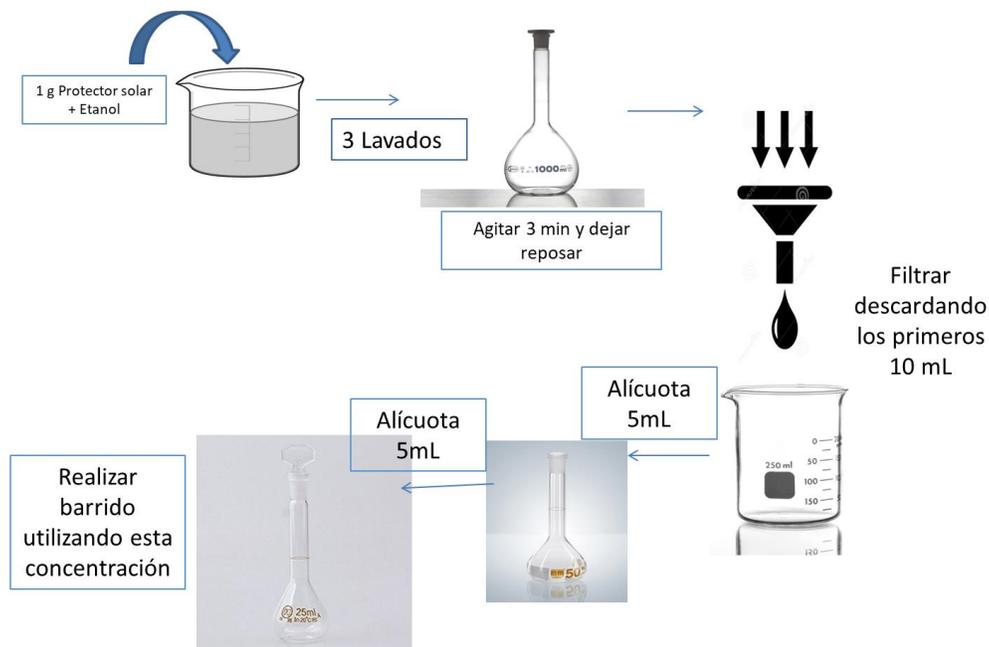


Figura 15. Diagrama de flujo para realizar mediciones de FPS utilizando Método Mansur (Alfaro, Carvajal, Galván, & Venegas, 2018).

9.2 Anexo II - Viscosidad, pH, conductividad eléctrica y potencial Z

Medidas de viscosidad, pH, conductividad eléctrica y potencial Z de los 4 sistemas escogidos durante el estudio de estabilidad.

Tabla 6. Valores de pH y conductividad correspondientes para los sistemas emulsificados sometidos a un Estudio de estabilidad.

Tiempo(Semana)	Prototipo	pH	Conductividad (mS/cm)
0	1	6,28	2,32
	2	6,18	2,3
	3	6,47	2,15
	4	6,13	2,84
1	1	6,2	2,56
	2	6,11	2,87
	3	6,43	2,67
	4	6,53	2,3

2	1	6,26	2,53
	2	6,18	2,57
	3	6,32	2,03
	4	6,19	2,34
3	1	6,3	2,71
	2	6,18	2,75
	3	6,11	2,16
	4	6,18	2,37

Tabla 7. Valores de potencial Z para cada uno de los prototipos de protectores solares durante las 3 semanas de estudio.

Tiempo (semana)	Prototipo	Potencial Z (mV)
0	1	-34,13
	2	-44,53
	3	-54,93
	4	-39,6
1	1	-36,86
	2	-33,1
	3	-40,96
	4	-52
2	1	-45,46
	2	-41,96
	3	-41,36
	4	-37,46
3	1	-45,13
	2	-40,13
	3	-41,36
	4	-45,93

Tabla 8. Valores de viscosidad para cada uno de los prototipos de protectores solares durante las 3 semanas de estudio.

Tiempo (semana)	Prototipo	Viscosidad (cP)
0	1	12549
	2	17511
	3	9704,33
	4	15789
1	1	24766,66
	2	22534,66
	3	14476,33
	4	16044,33
2	1	23077,66
	2	23722
	3	11644,33
	4	17644,33
3	1	23155,66
	2	24200
	3	10677,66
	4	17899,66

9.3 Anexo III - Distribución del tamaño de partícula

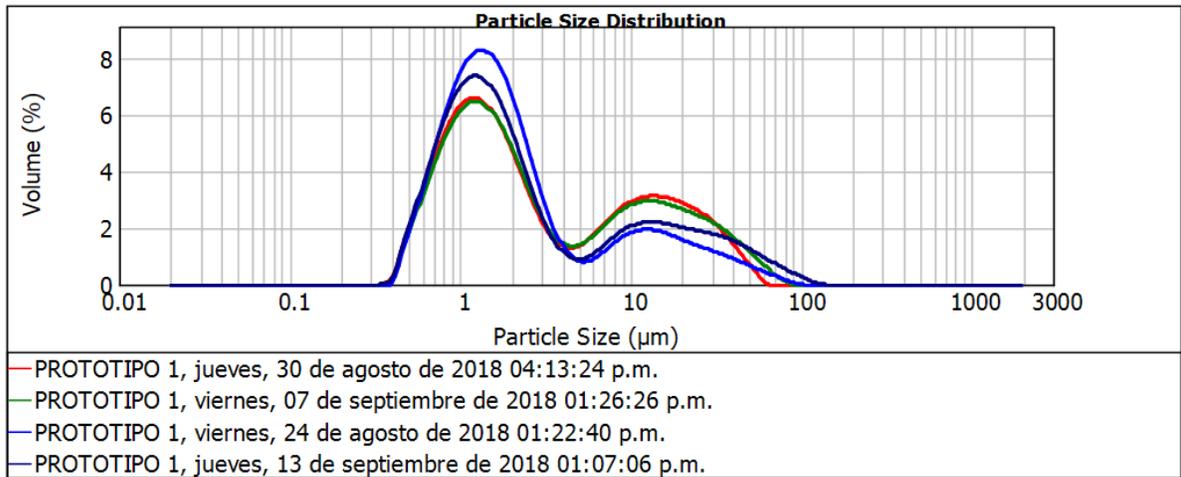


Figura 16. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 1 durante el estudio de estabilidad.

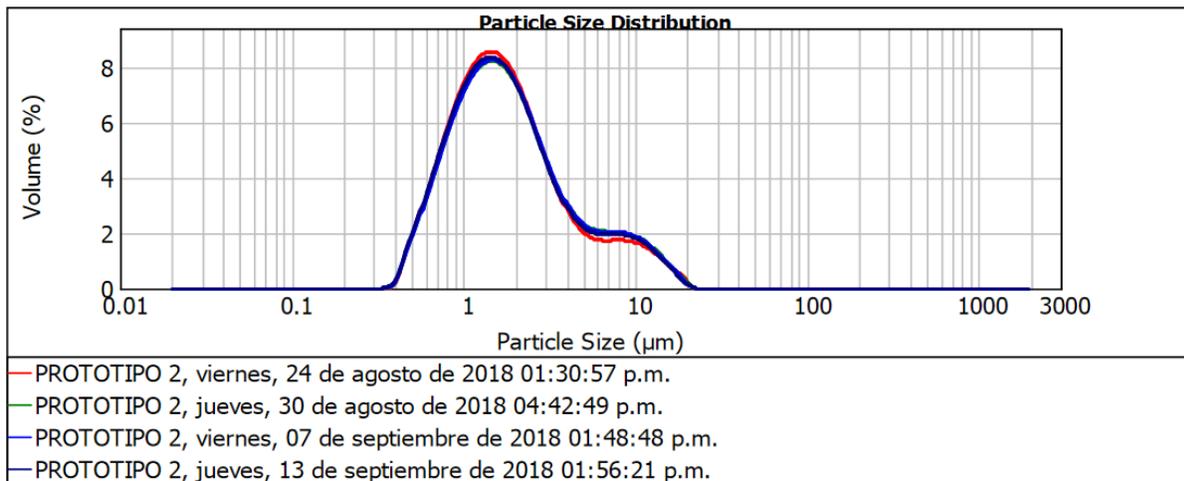


Figura 17. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 2 durante el estudio de estabilidad.

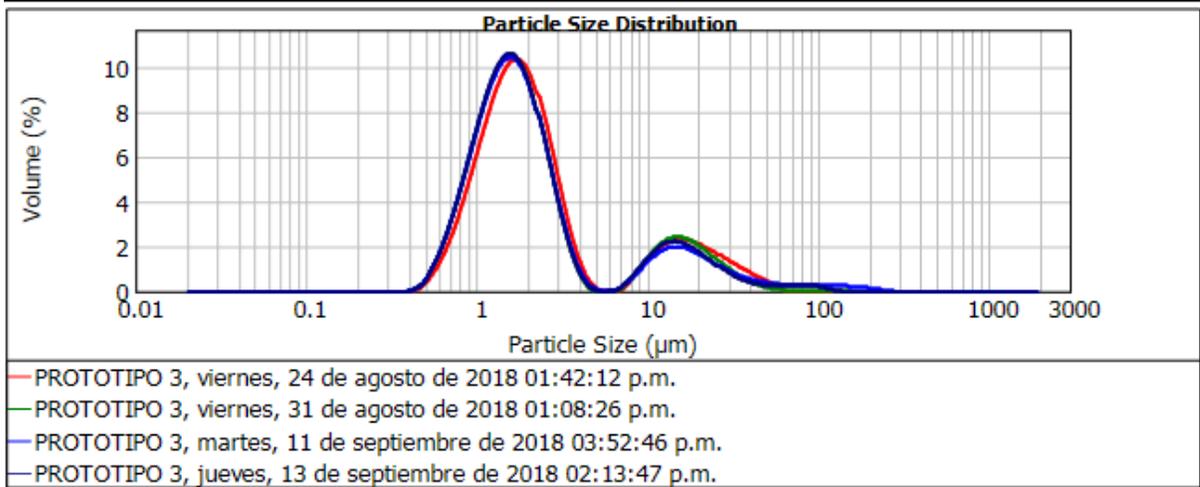


Figura 18. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 3 durante el estudio de estabilidad.

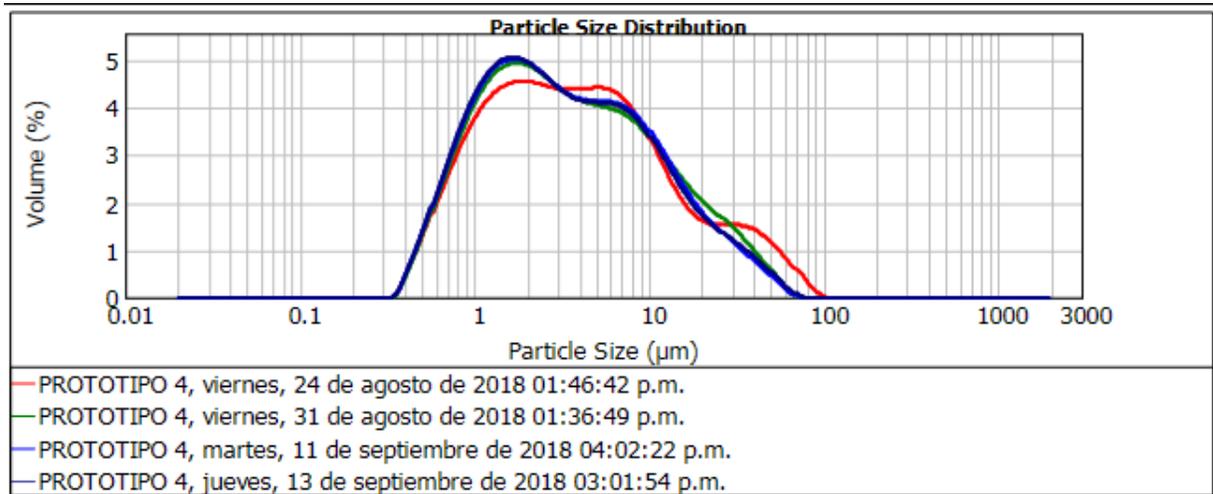


Figura 19. Distribución del tamaño de partícula para el prototipo 4 durante el estudio de estabilidad.

9.4 Anexo IV – Perfil reológico

Los datos obtenidos de los parámetros ajustados al modelo de Herschel-Bukley y áreas de histeréresis de las curvas de flujo de los prototipos, se muestran a continuación.

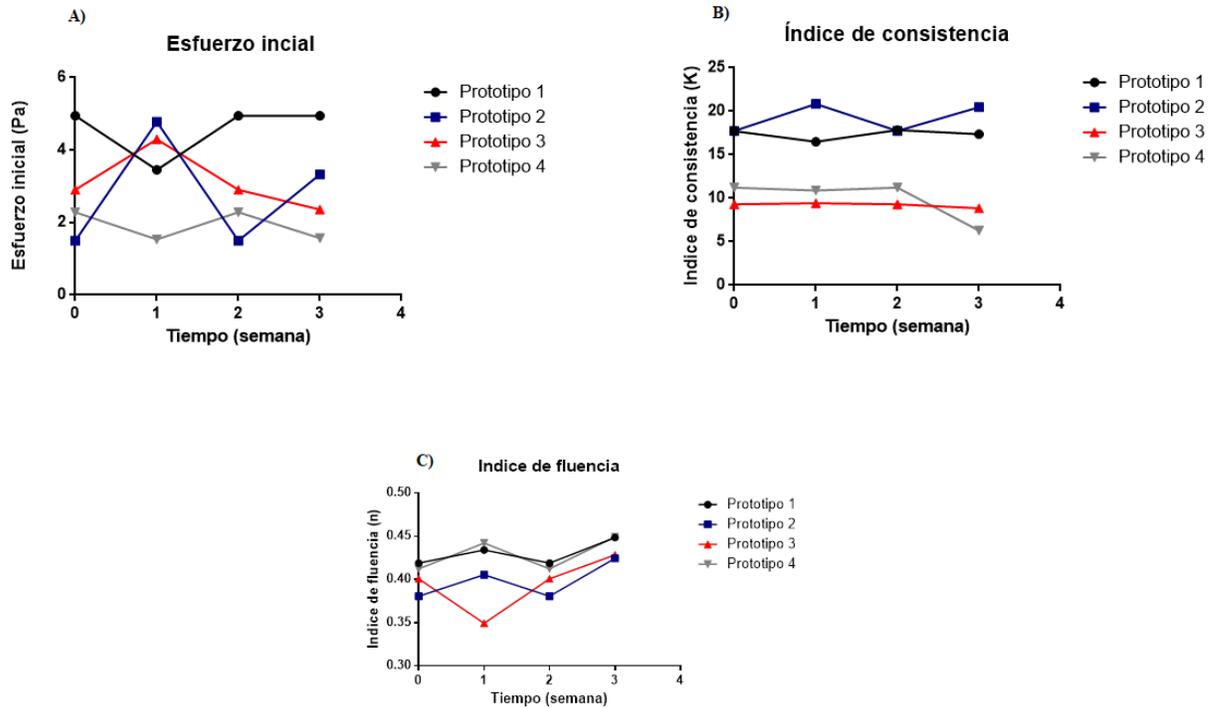


Figura 20. Perfil reológico, Esfuerzo inicial (A), índice de consistencia (B) e índice de fluencia (C) para los 4 prototipos durante las 3 semanas de estudio.

Tabla 9. Parámetros reológicos para los 4 prototipos en los tiempos cero y uno.

Prototipos		Tiempo cero		Tiempo 1	
		Parámetros Ajustados	Área de histéresis	Parámetros Ajustados	Área de histéresis
1	Muestra 1	$t_o = 4.8758$ Pa	2458.9 Pa.s	$t_o = 3.0149$ Pa	2371.0 Pa.s
		K = 17.58	491.78 Pa/(s.cm ³)	K = 15.466	474.2 Pa/(s.cm ³)
		n = 0.41908		n = 0.44065	
	$r^2 = 0.97041$		$r^2 = 0.96232$		
	Muestra 2	$t_o = 5.0199$ Pa	2239.1 Pa.s	$t_o = 3.8894$ Pa	2472.7 Pa.s
		K = 17.843	447.82 Pa/(s.cm ³)	K = 17.528	494.54 Pa/(s.cm ³)
n = 0.41867		n = 0.42762			
$r^2 = 0.97151$		$r^2 = 0.9664$			
2	Muestra 1	$t_o = 1.2953$ Pa	478.1 Pa.s	$t_o = 4.856$ Pa	617.19 Pa.s
		K = 17.099	95.62 Pa/(s.cm ³)	K = 21.185	123.44 Pa/(s.cm ³)
		n = 0.38542		n = 0.40267	
	$r^2 = 0.98475$		$r^2 = 0.98501$		
	Muestra 2	$t_o = 1.699$ Pa	540.39 Pa.s	$t_o = 4.6985$ Pa	636.97 Pa.s
		K = 18.374	108.08 Pa/(s.cm ³)	K = 20.513	127.39 Pa/(s.cm ³)
n = 0.37565		n = 0.4081			
$r^2 = 0.98706$		$r^2 = 0.98428$			
3	Muestra 1	$t_o = 3.0702$ Pa	1239.6 Pa.s	$t_o = 2.6728$ Pa	782.68 Pa.s
		K = 9.2929	247.93 Pa/(s.cm ³)	K = 8.89	156.64 Pa/(s.cm ³)
		n = 0.40139		n = 0.35742	
	$r^2 = 0.99512$		$r^2 = 0.99833$		
	Muestra 2	$t_o = 2.7299$ Pa	1224.0 Pa.s	$t_o = 5.9198$ Pa	919.28 Pa.s
		K = 9.3202	244.81 Pa/(s.cm ³)	K = 9.9634	183.86 Pa/(s.cm ³)
n = 0.40007		n = 0.34108			
$r^2 = 0.99470$		$r^2 = 0.99765$			
4	Muestra 1	$t_o = 2.7627$ Pa	623.2 Pa.s	$t_o = 1.5527$ Pa	788.16 Pa.s
		K = 11.011	124.64 Pa/(s.cm ³)	K = 11.006	157.63 Pa/(s.cm ³)
		n = 0.41347		n = 0.44411	
	$r^2 = 0.99179$		$r^2 = 0.97925$		
	Muestra 2	$t_o = 1.7981$ Pa	637.37 Pa.s	$t_o = 1.5145$ Pa	697.99 Pa.s
		K = 11.438	127.47 Pa/(s.cm ³)	K = 10.75	139.6 Pa/(s.cm ³)
n = 0.41116		n = 0.43991			
$r^2 = 0.98978$		$r^2 = 0.98005$			

Tabla 10. Parámetros reológicos para los 4 prototipos en los tiempos dos y tres.

Prototipo		Tiempo dos		Tiempo 3	
		Parámetros Ajustados	Área de histéresis	Parámetros Ajustados	Área de histéresis
1	Muestra 1	$t_o = 4.8758 \text{ Pa}$	2458.9 Pa.s	$t_o = 3.6659 \text{ Pa}$	2913.4 Pa.s
		$K = 17.85$	491.78 Pa/(s.cm ³)	$K = 17.245$	582.67 Pa/(s.cm ³)
		$n = 0.41908$		$n = 0.44766$	
	$r^2 = 0.97041$		$r^2 = 0.9613$		
	Muestra 2	$t_o = 5.0199 \text{ Pa}$	2239.1 Pa.s	$t_o = 3.3052 \text{ Pa}$	2820.2 Pa.s
		$K = 17.843$	447.82 Pa/(s.cm ³)	$K = 17.498$	564.4 Pa/(s.cm ³)
$n = 0.41867$		$n = 0.44911$			
$r^2 = 0.97151$		$r^2 = 0.95926$			
2	Muestra 1	$t_o = 1.2953 \text{ Pa}$	478.1 Pa.s	$t_o = 3.4824 \text{ Pa}$	634.16 Pa.s
		$K = 17.099$	95.62 Pa/(s.cm ³)	$K = 19.836$	126.83 Pa/(s.cm ³)
		$n = 0.38542$		$n = 0.43096$	
	$r^2 = 0.98475$		$r^2 = 0.97385$		
	Muestra 2	$t_o = 1.699 \text{ Pa}$	540.39 Pa.s	$t_o = 3.17 \text{ Pa}$	882.91 Pa.s
		$K = 18.374$	108.08 Pa/(s.cm ³)	$K = 21.103$	176.58 Pa/(s.cm ³)
$n = 0.37565$		$n = 0.41781$			
$r^2 = 0.98706$		$r^2 = 0.4755$			
3	Muestra 1	$t_o = 3.0702 \text{ Pa}$	1239.6 Pa.s	$t_o = 2.6943 \text{ Pa}$	917.31 Pa.s
		$K = 9.2929$	247.93 Pa/(s.cm ³)	$K = 8.2148$	183.46 Pa/(s.cm ³)
		$n = 0.40139$		$n = 0.42622$	
	$r^2 = 0.99512$		$r^2 = 0.99334$		
	Muestra 2	$t_o = 2.7299 \text{ Pa}$	1224.0 Pa.s	$t_o = 2.0246 \text{ Pa}$	1045.8 Pa.s
		$K = 9.3202$	244.81 Pa/(s.cm ³)	$K = 9.456$	209.16 Pa/(s.cm ³)
$n = 0.40007$		$n = 0.43055$			
$r^2 = 0.9947$		$r^2 = 0.98894$			
4	Muestra 1	$t_o = 2.7672 \text{ Pa}$	623.2 Pa.s	$t_o = 1.7636 \text{ Pa}$	514.75 Pa.s
		$K = 11.011$	124.64 Pa/(s.cm ³)	$K = 11.109$	102.95 Pa/(s.cm ³)
		$n = 0.41347$		$n = 0.45398$	
	$r^2 = 0.99179$		$r^2 = 0.98148$		
	Muestra 2	$t_o = 1.7981 \text{ Pa}$	637.37 Pa.s	$t_o = 1.368 \text{ Pa}$	659.39 Pa.s
		$K = 11.438$	127.47 Pa/(s.cm ³)	$K = 1.462$	131.88 Pa/(s.cm ³)
$n = 0.41116$		$n = 0.44437$			
$r^2 = 0.98978$		$r^2 = 0.98267$			