



Formulación y caracterización de un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol

Autora: Ayovi Parra, Lisette Carolina

Tutor: Solís García, Hugo Fernando

Facultad de Ingeniería Química, Universidad Central del Ecuador

Carrera de Ingeniería Química

Trabajo de titulación modalidad Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de
Ingeniera Química

Quito, 2022

Derechos de autor

Yo, **Lisette Carolina Ayovi Parra** en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación: **Formulación y caracterización de un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol**, modalidad **proyecto técnico**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, concedemos a favor de la Universidad Central del Ecuador una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservamos a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Central del Ecuador para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de titulación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la LEY ORGÁNICA DE EDUCACIÓN SUPERIOR.

Los autores declaran que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Firma: 

Carolina Ayovi Parra

CC 1313068064

Dirección electrónica: lcayovi@uce.edu.ec

Aprobación del tutor

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Titulación, presentado por **Lisette Carolina Ayovi Parra**, para optar por el Grado de **Ingeniera Química**; cuyo título es: **Formulación y caracterización de un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol**, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del tribunal examinador que se designe.

En la ciudad de Quito, a los 11 días del mes abril de 2022.



Firmado electrónicamente por:
**HUGO FERNANDO
SOLIS GARCIA**

Ing. Hugo Fernando Solís García
DOCENTE-TUTOR

C.C. 171751722

Dedicatoria

*A todas las personas que estuvieron conmigo en esta travesía.
A todas las personas que ya no están, pero significan todo para mí.*

Carolina Ayovi Parra

Agradecimientos

A mis padres, Raquel y Marco, por enseñarme de las adversidades, dejarme volar lejos a cumplir mis sueños, brindarme su apoyo y amor incondicional, acompañarme en cada paso que doy y siempre darme su mano cuando lo he necesitado.

A mi hermano, por demostrarme que siempre voy a tener un aliado, un compañero y un guardián a mi lado. Gracias por estar en cada paso de mi vida.

A mis abuelos, por sus palabras de aliento y sus muestras de cariño. Gracias por todas las oraciones que dieron en mi nombre.

A mis tíos, Carmen y Juan, por acogerme como su hija y velar siempre por mi bienestar.

A mi familia, que desde lejos siempre creyó en mí y me animaron a terminar esta etapa.

A mis hermanas, con quienes desde niñas hemos sido el soporte de la otra.

A Andrés, por su amor incondicional, su paciencia y su apoyo en todo momento. Gracias por enseñarme a ver la vida diferente.

A mis amigos que hice en la universidad, se volvieron mi familia de corazón, gracias por todos los momentos que vivimos y ser mi fortaleza en los días más difíciles.

A mi tutor, el Ing. Hugo Solís, por su guía y apoyo durante mi carrera, sin él no sería posible obtener este ansiado título.

Al Ingeniero Pablo Londoño, por darme sus conocimientos desinteresadamente y ayudarme en el desarrollo de esta investigación.

A todas las personas que forman parte de mi vida y aportaron de diferentes formas para que pueda llegar hasta aquí. Estaré eternamente agradecida con todos ustedes.

Carolina Ayovi Parra

Tabla de contenido

Pág.

Derechos de autor	ii
Aprobación del tutor	iii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimientos	v
Tabla de contenido.....	vi
Lista de tablas	x
Lista de figuras.....	xi
Lista de anexos.....	xii
RESUMEN	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1. Cosmético	3
1.2. Suero facial hidratante	3
1.3. Piel	3
1.4. Sustancias aplicables para los cosméticos:	4
1.4.1. Principios activos	4
1.4.2. Excipiente o vehículo	4
1.4.3. Aditivos	5
1.4.4. Conservantes	5
1.4.5. Colorantes.....	5
1.4.6. Correctores.	5
1.4.6.1. Espesantes	6

1.4.6.2. Suavizantes y emolientes	6
1.4.6.3. Humectantes	6
1.4.6.4. Controladores de pH.....	6
1.5. Cannabis.....	6
1.6. Cannabinoides.....	7
1.7. Cannabidiol	7
1.8. Tetrahidrocannabinol	9
1.9. Sistema Endocannabinoide	10
1.10. Reología	11
1.10.1. Viscosidad	11
1.10.2. Esfuerzo de cizalla	12
1.10.3. Velocidad de deformación	12
1.10.4. Tipos de fluidos	13
1.11. Estudio reológico	15
2. METODOLOGÍA.....	16
2.1. Diseño experimental	16
2.2. Formulación maestra.....	16
2.3. Descripción de factores de estudio	25
2.3.1. Concentración de aceite de CBD	25
2.3.2. Concentración de alcohol cetílico	26
2.3.3. Velocidad de agitación	26
2.4. Parte experimental	28
2.4.1. Equipos y materiales	28
2.4.2. Materias primas	28
2.4.3. Procedimiento.....	28

2.5.	Descripción de las variables de respuesta.....	29
2.5.1.	Propiedades fisicoquímicas	29
2.5.1.1.	pH.....	29
2.5.1.2.	Densidad.....	30
2.5.1.3.	Tiempo de humectación.	31
2.5.1.4.	Viscosidad	31
2.5.2.	Propiedades organolépticas	32
2.6.	Análisis de estabilidad preliminar.....	32
2.7.	Análisis reológicos.....	33
2.8.	Balance de masa.....	33
2.9.	Balance de energía	35
3.	CÁLCULOS Y RESULTADOS	40
3.1.	Formulación maestra.....	40
3.2.	Análisis de estabilidad	42
3.3.	Análisis reológico	45
3.4.	Balance de masa.....	52
3.5.	Balance de energía	54
3.5.1.	Calor del tanque de agitación B-110	54
3.5.2.	Calor para el intercambiador de calor E-120	55
3.5.3.	Calor para el intercambiador de calor E-130	56
3.5.4.	Calor para el tanque de agitación B-140	57
4.	DISCUSIÓN	60
5.	CONCLUSIONES.....	66
6.	RECOMENDACIONES	68
7.	CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

8. BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS	82

Lista de tablas

Tabla 1. Descripción de las capas de la piel	4
Tabla 2. Desempeño del CBD en el cuerpo	9
Tabla 3. Modelos reológicos para fluidos no newtonianos.....	15
Tabla 4. Descripción de las materias primas utilizadas	17
Tabla 5. Matriz experimental para la obtención de la formación madre	20
Tabla 6. Composición de la formulación maestra del suero facial	25
Tabla 7. Concentración de Cannabidiol en el aceite.....	26
Tabla 8. Descripción de las corrientes de entrada.....	34
Tabla 9. Calor específico de las materias primas.....	36
Tabla 10. Formulación maestra del suero facial	40
Tabla 11. Especificaciones de las propiedades fisicoquímicas.....	41
Tabla 12. Concentración de CBD y THC en el aceite	41
Tabla 13. Concentraciones de CBD en las muestras de suero facial	42
Tabla 14. Observaciones de las muestras elaboradas en el proceso de estabilidad.	44
Tabla 15. Modelos reológicos para las formulaciones tres y siete en estabilidad.	45
Tabla 16. Resultados del análisis de varianzas para la fórmula tres.	46
Tabla 17. Resultados del análisis de varianzas para la fórmula siete.	46
Tabla 18. Viscosidades aparentes para las fórmulas tres y siete.....	51
Tabla 19. Modelos reológicos de las fórmulas tres y siete.	51
Tabla 20. Análisis de grados de libertad global.....	52
Tabla 21. Balance de masa para el proceso de obtención de suero facial con CBD	53
Tabla 22. Condiciones de temperatura para el tanque de agitación B-110.....	54
Tabla 23. Condiciones de temperatura para el intercambiador de calor E-120	55
Tabla 24. Condiciones de temperatura para el intercambiador E-130.....	56
Tabla 25. Condiciones de temperatura para el intercambiador B-140.....	57
Tabla 26. Resultados del balance de energía	59

Lista de figuras

Figura 1. Estructura Química del Cannabidiol	8
Figura 2. Comportamiento esquemático de la viscosidad dinámica y la viscosidad aparente.	12
Figura 3. Comportamiento reológico de los tipos de fluidos.....	14
Figura 4. Clasificación de los tipos de fluidos de acuerdo con su comportamiento reológico.....	14
Figura 5. Diseño experimental.....	27
Figura 6. Potenciómetro <i>pH700 Ampera</i>	30
Figura 7. Densímetro 30PX Mettler Toledo	30
Figura 8. Diagrama de la prueba de Drave	31
Figura 9. Reómetro Corte Dinámico Physica MCR 301 Anton Par	32
Figura 10. Resultados del proceso de estabilidad por centrifugación.....	43
Figura 11. Diagrama gradiente de velocidad vs esfuerzo de cizalla para la formulación 3 a 20 °C	47
Figura 12. Diagrama gradiente de velocidad vs viscosidad para la formulación 3 a 20 °C	47
Figura 13. Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 3 a 37 °C	48
Figura 14. Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 3 a 37 °C	48
Figura 15. Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 7 a 20 °C	49
Figura 16. Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 7 a 20 °C	49
Figura 17. Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 7 a 37 °C	50
Figura 18. Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 7 a 37 °C	50

Lista de anexos

ANEXO A. Resultados de los análisis de estabilidad preliminar	83
ANEXO B. Resultados del cálculo de los supuestos de ANOVA.....	87
ANEXO C. Resultados de viscosidad para fórmulas seleccionadas.....	88
ANEXO D. Diagramas del proceso de obtención de suero facial	96
ANEXO E. Registro fotográfico de los ensayos de estabilidad preliminar	98
ANEXO F. Resultados de cromatografía para el aceite de cannabidiol	101

TÍTULO: Formulación y caracterización de un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol.

Autora: Lisette Carolina Ayovi Parra

Tutor: Hugo Fernando Solís García

Resumen

Se realizó la formulación de un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol y su caracterización, así también, el balance de masa y energía para su proceso industrial.

Se analizó el comportamiento sinérgico de varias sustancias químicas para obtener una formulación madre, para lo que se estudiaron los factores: velocidad de agitación, cantidad de emulsionante y concentración de aceite de cannabidiol. Las muestras obtenidas pasaron por un proceso de estabilización preliminar y se determinaron las emulsiones más estables de acuerdo con un análisis estadístico. Además, se definió el comportamiento reológico de estas muestras y se realizó el balance de masa y energía para su producción. Se determinó las especificaciones técnicas para un suero facial con una concentración de CBD dentro de los parámetros utilizados en los cosméticos. Finalmente, se estableció el proceso productivo mediante un diagrama de flujo y los valores energéticos necesarios para cada equipo durante la producción del suero facial.

Mediante los ensayos estadísticos, reológicos y de estabilidad preliminar, se encontraron las condiciones de producción del suero facial, así también, la composición óptima para su formulación, indicando que es necesario 1000 rpm para crear una emulsión de aceite de CBD al 1.5 % y 0.5 % de alcohol cetílico.

Palabras clave: Aceite de cannabidiol, Suero facial, Balance de masa y energía, Análisis reológico.

TITLE: Formulation and characterization of a moisturizing facial serum from cannabidiol's Oil.

Author: Lissette Carolina Ayovi Parra

Tutor: Hugo Fernando Solís García

Abstract

Moisturizing facial serum formulation from cannabidiol oil and its characterization was carried out, also the mass and energy balance for its industrial process. The synergic behavior of several chemical substances was analyzed to get a mother formulation, for which the following factors were studied: agitation speed, emulsifier amount and cannabidiol oil concentration. The gotten samples underwent a preliminary stabilization process and the most stable emulsions were determined according to a statistical analysis. In addition, the rheological behavior of these samples was defined and the mass and energy balance for their production was carried out. The technical specifications for a facial serum with a CBD concentration within the parameters used in cosmetics were determined. Finally, the production process was established by means of a flow chart and the energy values required for each piece of equipment during the production of the facial serum. By means of statistical, rheological and preliminary stability tests, the production conditions of the facial serum were found, as well as the optimal composition for its formulation, indicating that 1000 rpm are necessary to create an emulsion of CBD oil at 1.5% and 0.5% cetyl alcohol.

Keywords: Cannabidiol oil, Facial serum, Mass and energy balance, Rheological analysis.



Introducción

El *Cannabis sativa* o cáñamo es una planta descubierta en el continente asiático, pero su capacidad de adaptarse a diversos climas permitió la cosecha de sus flores en varias partes del mundo (Avello et al., 2017). Desde su descubrimiento ha sido utilizada para fines medicinales, comestibles e industriales que han sido investigadas y desarrolladas en el paso del tiempo (Riera, 2015). Aunque existió un momento de la historia donde se prohibió su uso, hoy en día varios países han impulsado el uso de cáñamo industrial en productos de alto consumo siempre que las concentraciones del componente psicoactivo de esta planta no superen el 2 % (Gea, 2020).

La industria farmacéutica, cosmética, nutracéutica y agrícola han abierto paso a las investigaciones del cannabis no psicoactivo para introducirlo como principios activos en sus desarrollos. Principalmente se busca extraer, tratar y purificar los compuestos bioactivos del cáñamo, como el cannabidiol (CBD), para obtener aceites esenciales de altas concentraciones. (Fiorini et al., 2019).

Se ha obtenido evidencia que tanto los fitocannabinoides como los cannabinoides endógenos tienen resultados positivos sobre la piel, abriendo paso a nuevas líneas de investigación para la funcionalidad de estos compuestos sobre la homeóstasis cutánea (Tóth et al., 2019). Como consecuencia se han creado nuevos productos cosméticos fabricados a partir de cannabidiol y se han extendidos por el mundo occidental, promoviendo la creación de nuevas líneas elaboradas a base de cannabis.(Riera, 2015)

Actualmente en Ecuador, empresas como Mayu Ecuador mantienen una comercialización e investigación de productos terapéuticos con aceite de CBD. Además, Beautik S.A. se encuentra enfocada en el desarrollo de cosméticos con base en cannabinoides, esperando una mejora en sus productos y aceptación por parte de la población. Gracias al interés de estas y más industrias, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) ha normado el uso de cannabis en productos de alto consumo mediante la restricción de los compuestos no psicoactivos en concentraciones máximas del 1 % en el producto terminado (Normativa Técnica Sanitaria Para La Regulación y Control de Productos Terminados de Uso y Consumo Humano Que Contengan Cannabis No Psicoactivo o Cáñamo - RESOLUCIÓN ARCSA-DE-002-2021-MAFG, 2021).

En el siguiente estudio se estableció como objetivo formular un suero facial hidratante a partir de aceite de cannabidiol mediante la variación de los factores de estudio que determinará las

condiciones óptimas para su elaboración. Mediante análisis estadísticos y de estabilidad preliminar se obtendrá la cantidad de aceite de cannabidiol adecuada para el producto y también, se determinará el comportamiento del fluido por medio de análisis reológicos. Finalmente, se realizará el balance de masa y energía para los procesos que intervienen en la producción del suero facial.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Cosmético

El Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre, y su posterior modificación -Real Decreto 944/2010, de 23 de julio- recogen la normativa española sobre los productos cosméticos, adaptada a la normativa de la Unión Europea. Los cosméticos son todas las sustancias que tienen como fin su aplicación superficial en las diferentes partes del cuerpo (piel, labios, uñas, genitales externos), teniendo como objetivo limpiarlos, modificar su aspecto o mantenerlos en buen estado.

En la antigüedad, los cosméticos fueron productos inventados por los egipcios y poco después utilizados por los griegos y los romanos. Existe evidencia, donde se comprueba el uso de estos productos y su aplicación a rutinas de higiene y cuidado personal. A partir de la revolución industrial, el área cosmetológica ha experimentado un alza importante (Galindo & Mosqueira, 2013).

1.2. Suero facial hidratante

Los sueros faciales son aquellos productos de textura ligera con altas concentraciones de principio activo, estos Actúan sobre la piel a un nivel más profundo, siendo más efectivas que las cremas, debido a que permite administrar ingredientes específicos de acuerdo con las necesidades del consumidor (Embelton, 2020).

Las formulaciones son semejantes a las de las cremas, tanto que el desempeño se evalúa de la misma manera, sin embargo, estas presentan menor viscosidad y una mayor concentración de sustancias activas (Escutia et al., 2013).

1.3. Piel

De acuerdo con Bielsa (2005), la piel actúa como barrera protectora ante los factores climáticos externos, debido a que es considerado el órgano más grande del cuerpo humano. Su mantenimiento consiste en mantener el pH cutáneo ligeramente ácido, evitando así, la proliferación de microorganismos que alteren la composición química de la piel. El pH recomendado para la piel va de 4.5 a 6.5 (Mancilla, 2017).

En la Tabla 1 se describe la composición interna de la piel y sus funciones.

Tabla 1.*Descripción de las capas de la piel*

Capas de la piel	Ubicación	Funcionamiento
Epidermis	Parte más externa de la piel.	Es albergue del estrato córneo, protege a toda la piel y tiene afinidad con compuestos a base de lípidos y agua.
Dermis	Parte central de la piel.	Permite el ingreso de sustancias para el torrente sanguíneo, encontrándose las terminaciones linfáticas, nerviosas y sanguíneas
Hipodermis	Parte más profunda de la piel.	Soporte de las demás capas de la piel, considerada como aislante entre los órganos internos y el exterior.

Nota. Tomado de *Indicaciones y contraindicaciones de los cosméticos en las distintas etapas de la vida*, por Bielsa, 2005, Medicina cutánea ibero-latino-americana.

1.4. Sustancias aplicables para los cosméticos:

Para una formulación cosmética es necesario establecer correctamente las sustancias involucradas y los requerimientos del consumidor se especifica también que todos los cosméticos se componen de principios activos, excipientes, correctores y aditivos (Cuevas, 2015).

1.4.1. Principios activos

El principio activo de un cosmético es la sustancia que le brinda la funcionalidad del cosmético, está se fija de acuerdo con el público al que va dirigido el producto (Cuevas, 2015).

1.4.2. Excipiente o vehículo

El excipiente está destinado a transportar las sustancias del cosmético y liberarlas en las zonas donde deben actuar (Galindo & Mosqueira, 2013). El vehículo más utilizado es el agua debido a sus bajos costos y en caso de existir incompatibilidad con la misma pueden sustituirse con solventes como: alcohol, propilenglicol, glicerina y acetona (Solares Ramírez, 2020).

1.4.3. Aditivos

Los aditivos son sustancias que mejoran la funcionalidad del cosmético de acuerdo con las necesidades del consumidor, protegiéndolo de agentes externos que cambian su composición química y mejoran el aspecto físico de la piel (Cuevas, 2015).

1.4.4. Conservantes

Los conservantes ayudan al mantenimiento del producto, son sustancias destinadas a evitar la proliferación de microorganismos que alteren las propiedades físicas y químicas del cosmético, disminuyendo los riesgos del usuario (Rodríguez Ruíz, 2021). Se clasifican de acuerdo con su desempeño en la formulación. Estos pueden ser: reductores, antioxidantes, sinérgicos y quelantes.

Según explica Díez Sales (2020), la selección del conservante dependerá de la formulación a la cual está destinada. Se considera lo siguiente:

- Desempeño frente a varios tipos de microorganismos.
- Compatibilidad con el pH de la formulación.
- Estabilidad.
- Afinidad con las sustancias presentes.
- Incoloro, insípido e inodoro.
- Baja toxicidad.

1.4.5. Colorantes

Los colorantes son añadidos a las formulaciones cosméticas para hacerlas más atrayente al consumidor, esto se debe a que en su composición se muestra un grupo químico denominado cromóforo; los colorantes pueden ser lipofílicos e hidrofílicos (Galindo & Mosqueira, 2013).

1.4.6. Correctores.

Estos componentes permiten que la formulación tome el aspecto del producto diseñado. Controlan la textura y fragancia del cosmético, haciéndolo más atractivo al consumidor (Galindo & Mosqueira, 2013).

1.4.6.1. Espesantes

De acuerdo con Díez Sales (2020), los espesantes o agentes viscosantes se agregan a las formulaciones para mejorar la consistencia del producto modificando su reología, estabilizar las emulsiones y reducir su velocidad de sedimentación. Se utilizan principalmente en geles, champús y cremas para darles una consistencia menos líquida (Escutia et al., 2013).

1.4.6.2. Suavizantes y emolientes

Los emolientes son aquellas sustancias que permiten rellenar las imperfecciones de la piel durante la descamación. Generan hidratación al atrapar y disminuir la pérdida de agua en la zona de aplicación del cosmético a través de los espacios intercelulares. También buscan lubricar la piel aumentando el deslizamiento de los productos dando una apariencia lisa, sin fisuras y con sensación de suavidad (Campos, 2019).

1.4.6.3. Humectantes

La funcionalidad de los humectantes radica en proteger, ayudar a mantener la hidratación y suavidad de la piel aumentando el contenido de agua en todas sus capas (Campos, 2019). Los humectantes pueden atrapar líquido del ambiente y retenerla en la epidermis cuando las condiciones ambientales superen el 60 % de humedad. Es indispensable que estas sustancias se combinen con agentes oclusivos para que la humectación se mantenga en la capa córnea y no se evapore en la atmósfera (Alpert & Farris, 2018).

1.4.6.4. Controladores de pH

Los controladores de pH permiten que el cosmético tenga compatibilidad química con la piel. Deben ser elegidos adecuadamente porque son los encargados de la inocuidad del producto provocado por las variaciones de pH (Salazar Palomo, 2016).

1.5. Cannabis

El cáñamo o *Cannabis sativa* es una planta de origen asiático, con una amplia distribución dada a su adaptabilidad a variedades de climas y ecosistemas (Avello et al., 2017). Las rutas de expansión del cáñamo hacia occidente siguieron principalmente tres caminos: desde el oeste de Asia hacia África, Europa y, finalmente, hacia América; a partir de su llegada a cada uno de estos continentes, el uso del cáñamo ha cambiado significativamente hasta el día de hoy (Riera, 2015).

Este angiosperma genera gran cantidad de fitocannabinoides, importantes para el desarrollo de las investigaciones del sistema endocannabinoide, descubierto en los animales a principios de los años 90 (Solymosi & Kofalvi, 2016).

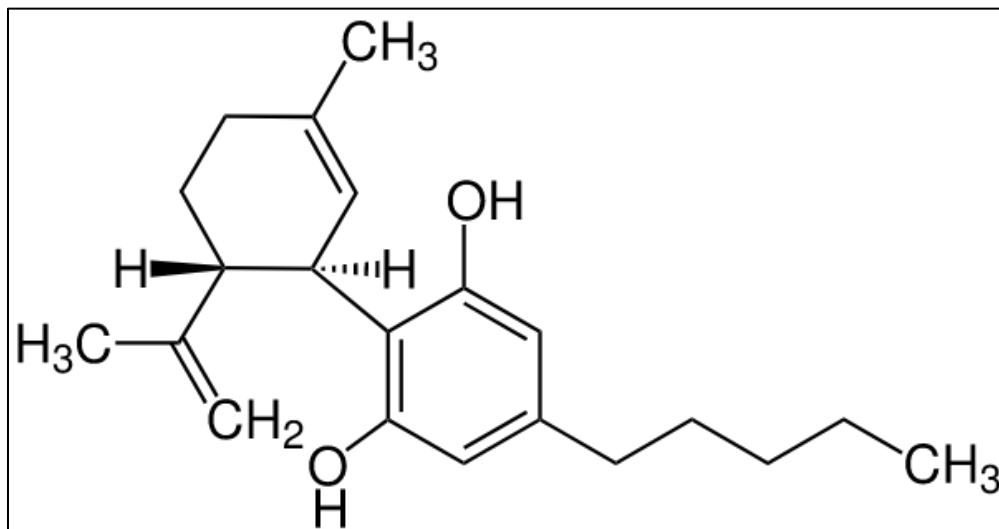
Los subproductos del *Cannabis sativa* L., son tomados en consideración en la industria farmacéutica, cosmética, nutracéutica y pesticida, debido a su valor agregado a los productos especializados; uno de ellos es el aceite que se extrae de esta planta, cuya composición permite alcanzar altas concentraciones de biocompuestos como el cannabidiol (CBD), lo cual se puede adecuar apropiadamente a nivel industrial para la extracción y pretratamiento de la muestra (Fiorini et al., 2019).

1.6. Cannabinoides

Los cannabinoides son compuestos químicos estudiados para su uso medicinal y recreativos. Se han descubierto 3 clases de esta sustancia: los fitocannabinoides, cannabinoides sintéticos y los endocannabinoides. Los primeros son obtenidos del cannabis, entre los más conocidos se encuentran: tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN); los cannabinoides sintéticos, se obtienen mediante métodos analíticos, mediante esta clase incluyen: WIN- 55, 212-2, JWH-133, R- metanandamida; por último, se tiene los endocannabinoides, producidos por el cuerpo, como 2-araquidonil-glicerol y anandamida. El sistema endocannabinoide se encuentra formado por estas sustancias en conjunto con los receptores cannabinoides y las proteínas, las cuales regulan su producción y degradación (Eagelston et al., 2018).

1.7. Cannabidiol

El cannabidiol o también conocido como CBD se considera como uno de los componentes más importantes presentes en la planta de cannabis. El CBD no es psicoactivo y tiene varios efectos positivos sobre los problemas de salud, debido a sus efectos protectores antiinflamatorios, antioxidantes y antinecróticos (Huber et al., 2020a).

Figura 1.*Estructura Química del Cannabidiol*

El Cannabidiol se ha investigado exhaustivamente en los últimos 10 años, dando resultados positivos en las aplicaciones medicinales, cosméticas y terapéutica; La investigación de sus beneficios continúa y se ha descubierto que la utilización tópica del CBD no genera ningún daño y mejora el desempeño del producto (Nazish, 2019).

En la Tabla 2 se resume el funcionamiento del CBD en cada parte del cuerpo.

Tabla 2.*Desempeño del CBD en el cuerpo*

Sistema	Función
Nervioso	Neurogénesis, creación de conexiones neuronales y reducción de la inflamación.
Inmune	Supresión de mediadores de la inflamación.
Gastrointestinal	Disminución de la inflamación, reducción de la sensibilidad intestinal y retraso del vaciamiento gástrico.
Metabolismo	Efecto sobre el apetito y la producción de energía.
Respiratorio	Efectos antiinflamatorios y broncodilatadores.
Cardiovascular	Vasodilatación.
Tegumentario (piel, uñas y pelo)	Efectos antiinflamatorios y disminución de la producción de sebo.

Nota. Tomado de *Lo que tu piel dice de ti*, por Rodríguez, 2020, Esfera de los libros.

De acuerdo con Rodríguez (2020), el CBD no ingresa al torrente sanguíneo cuando es aplicado de forma tópica por medio de formulaciones en crema o lociones, por lo cual su efecto terapéutico se refleja en la zona aplicada, mejorando significativamente el aspecto de la piel.

Las recientes investigaciones determinaron que el CBD tiene efectos positivos sobre el acné, la proliferación de bacterias e inflamaciones sin intervenir en la viabilidad de los sebocitos: esto, junto con el hecho de que se demostró que suprime la propagación y la diferenciación de los queratinocitos humanos y ejerce potentes efectos antibacterianos, argumentan colectivamente que puede ser un agente eficaz contra el acné, la hipopigmentación de la piel sea natural o por efecto ultravioleta, epidermólisis ampollosa y psoriasis (Tóth et al., 2019).

1.8. Tetrahidrocannabinol

También llamado THC, es uno de los fitocannabinoides presentes en el cannabis. Se conoce que este cannabinoide tiene efectos analgésicos, al tratar el dolor y actuar como neuroprotector en

nuestro organismo (León Soria, 2017). Sin embargo, al ser el compuesto psicoactivo de esta planta, su concentración máxima permitida es del 1 % en productos de venta libre (Normativa Técnica Sanitaria Para La Regulación y Control de Productos Terminados de Uso y Consumo Humano Que Contengan Cannabis No Psicoactivo o Cáñamo - RESOLUCIÓN ARCSA-DE-002-2021-MAFG, 2021). En Ecuador, esta normativa se encuentra regulada por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria.

1.9. Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide se considera un descubrimiento reciente, por lo cual las investigaciones sobre su funcionamiento se encuentran en estudio; no obstante, se conoce su composición: ligandos, receptores y enzimas que trabajan ampliamente en el cerebro y su periferia para mantener estable los procesos homeostáticos; cuando existe un desequilibrio en las funciones biológicas, el sistema endocannabinoide comienza a trabajar en ese desbalance para regresar al organismo a su estado normal (Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2019).

Los receptores cannabinoides que son parte del sistema cannabinoide endógeno son CB1 y CB2. El primero es denominado como receptor cannabinoide tipo 1, pertenecientes al sistema nervioso, está conectado con la proteína G más abundante en el cerebro y tiene funciones neurológica-modulador y la liberación de transmisores neurológicos; se lo puede encontrar en diferentes estructuras cerebrales y en los alrededores de casi todos los órganos del cuerpo (Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2019). El receptor cannabinoide tipo 2 o también denominado CB2, perteneciente al sistema inmunitario, desempeña las funciones de inmunomodulador y antiinflamatorio de los cannabinoides y está ubicado principalmente en el bazo y las células de hematopoyética (Eagelston et al., 2018). Aunque estos receptores son los más conocidos, también se disponen de los siguientes: el receptor PPARy, o receptores activados de proliferación de los peroxisomas, los cuales se encuentra implicados en la expresión de los genes y en diferentes procesos celulares, y el receptor TRPV1, o receptor de potencial transitorio V1, involucrados en la modulación del dolor (Acosta et al., 2017).

Por último, las enzimas más conocidas de degradación de los endocannabinoides son la FAAH (amida hidrolasa de ácido graso) y el MAG (monoacilglicerol) (Acosta et al., 2017).

1.10. Reología

Es la ciencia que estudia el cambio de las propiedades de los fluidos provocadas por las deformaciones. Por lo consiguiente, la reología comprende la mecánica de los fluidos hasta la elasticidad de Hooke (Ramírez Navas, 2006). Las propiedades reológicas pueden definirse de acuerdo con su relación entre las fuerzas externas del sistema y su respuesta (Ocampo, 2018).

Las características reológicas de un fluido son esenciales para el desarrollo de nuevos productos, control de calidad, mediciones de la estabilidad y análisis del comportamiento del flujo (Ocampo, 2018).

1.10.1. Viscosidad

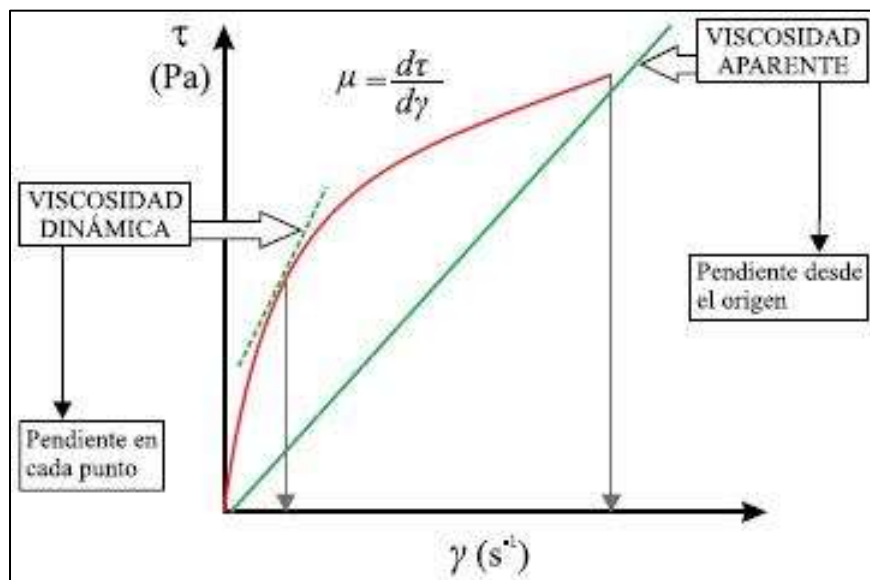
Se define como viscosidad una medida de la resistencia a fluir de una sustancia. Las unidades del sistema internacional son Pa.s. (Rojas et al., 2012).

Se conocen tres tipos de viscosidades utilizables para los análisis reológicos:

- Viscosidad dinámica o absoluta (μ), se define como la pendiente en cada punto de la curva velocidad de deformación versus esfuerzo de cizalla. Es utilizada para referirse a fluidos newtonianos (Ocampo, 2018).
- Viscosidad aparente (η), se define como la pendiente lineal de la curva de velocidad de deformación versus esfuerzo de cizalla. Es utilizada para referirse a fluidos no newtonianos (Ocampo, 2018).
- Viscosidad cinemática (ν), se define como la relación entre la viscosidad dinámica y la densidad del fluido. Se aplica para el diseño de operaciones básicas industriales (Ocampo, 2018).

Figura 2.

Comportamiento esquemático de la viscosidad dinámica y la viscosidad aparente.



Nota. Tomado de *Determinación de la viscosidad y su incertidumbre en fluidos de perforación usados en la construcción de pozos geotérmicos*, por Gómez-Arias, 2009, Scielo.

1.10.2. Esfuerzo de cizalla

Denominado también como esfuerzo cortante, se lo simboliza con τ ; el esfuerzo cortante se define como la fuerza que se aplica por unidad de área para lograr la deformación en el fluido. La unidad del sistema internacional es el pascal (Pa). El estudio de esta variable es de suma importancia para el cálculo de la viscosidad en un reómetro (Ocampo, 2018).

$$\tau = \frac{F}{A} = \frac{\text{Newton}}{m^2} = \text{Pascal} \quad (1)$$

1.10.3. Velocidad de deformación

Cuando a un fluido se le aplica un esfuerzo de cizalla, la velocidad máxima del flujo se encuentra en la capa superior y va disminuyendo oblicuamente hacia la superficie inferior que está en contacto con la capa estacionaria; la velocidad de deformación es la variación de la velocidad a través de la distancia entre las placas de un fluido (Ocampo, 2018). Su definición matemática es:

$$\dot{\gamma} = \frac{dy}{dt} = \frac{d\left(\frac{dx}{dy}\right)}{dt} = \frac{d\left(\frac{dx}{dt}\right)}{dt} \frac{du_x}{dy} = \frac{1}{seg} \quad (2)$$

1.10.4. Tipos de fluidos

Se considera fluidos a las sustancias que se deforman ante la presencia de un esfuerzo tangencial, por más pequeño que sea; para determinar la procedencia y comportamiento de un fluido, es necesario analizar la respuesta de este frente a varios estímulos y así determinar los cambios en su estructura molecular (Ocampo, 2018).

Según Muller, 1973, los tipos de fluido se clasifican en:

- Fluidos newtonianos: se presenta una relación entre las variables esfuerzo de cizalla y la gradiente de velocidad por lo cual, se ajustan a la ley de Newton.
- Fluidos no newtonianos: no se ajustan a la ley de Newton y su viscosidad varía en función del esfuerzo cortante o la velocidad de deformación. Su comportamiento se puede predecir por modelos reológicos.

Flujo independiente del tiempo

- Pseudoplástico: la relación entre la velocidad de cizalla y la viscosidad es inversamente proporcional. La curva de flujo es cóncava hacia abajo y comienza desde el origen.
- Dilatante: el fluido aumenta su viscosidad cuando la velocidad de cizalla aumenta. La curva del esfuerzo cortante y la velocidad de deformación están unívocamente relacionados.
- Plástico de Bingham: se comportan como un sólido hasta una condición de esfuerzo cortante límite denominado umbra de fluencia, luego toma características de un líquido.

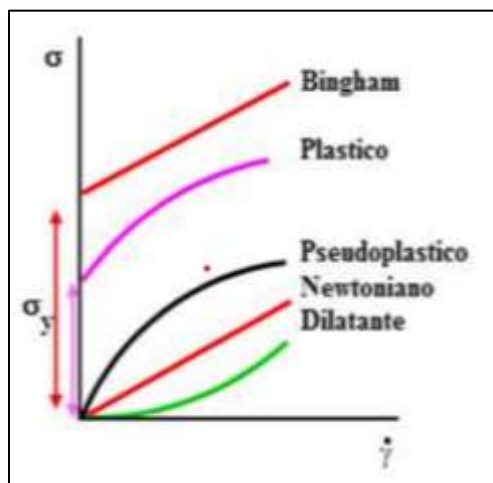
Flujo dependiente del tiempo

- Tixotrópico: presenta un comportamiento similar a los pseudoplásticos, la viscosidad disminuye cuando aumenta la velocidad de cizalla en función del tiempo.
- Reopéctico: el comportamiento es semejante a los fluidos dilatante, la viscosidad aumenta cuando aumenta la velocidad de cizalla en función del tiempo.
- Viscoelásticos: bajo condiciones operacionales específicas, el componente elástico y viscoso se manifiestan.

En la Figura 3 se especifican los tipos de fluidos de acuerdo con su comportamiento reológico en función de las propiedades reológicas: velocidad de deformación versus esfuerzo de cizalla.

Figura 3.

Comportamiento reológico de los tipos de fluidos.

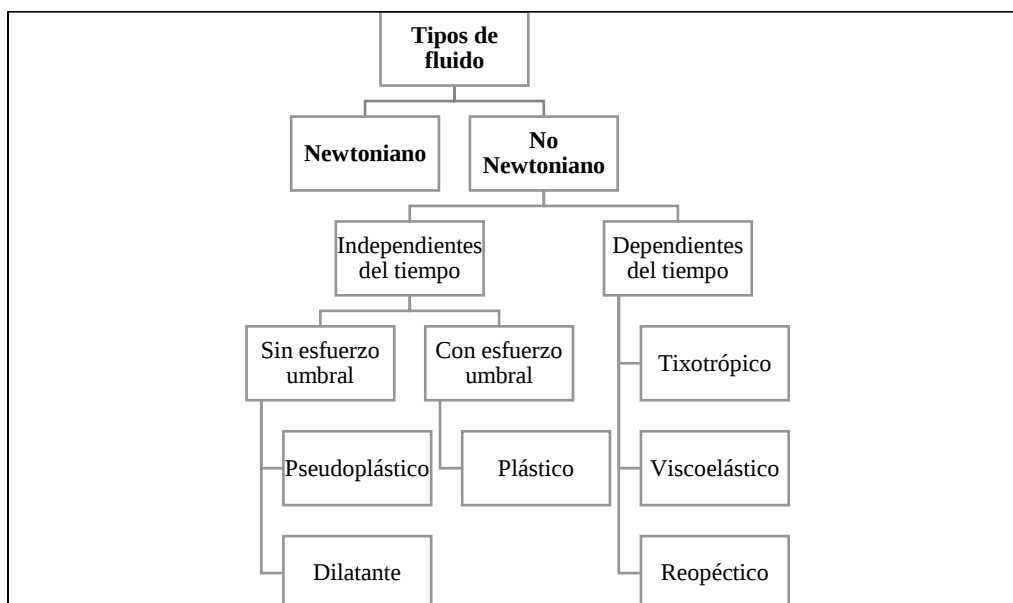


Nota. Tomado de *Reología aplicada a sistemas alimentarios*, por Ocampo, 2018, Editorial Grupo Compás.

En la Figura 4 se establece los tipos de fluidos de acuerdo con su respuesta frente a una deformación tangencial (Arias et al., 2020).

Figura 4.

Clasificación de los tipos de fluidos de acuerdo con su comportamiento reológico.



Nota. Tomado de *El papel de la reología en la caracterización de fluidos*, por Arias, 2020, Latin-American Journal of physics education.

1.11. Estudio reológico

El estudio reológico describe el comportamiento de una sustancia ante la exposición de una fuerza externa al flujo, esto se lo realiza mediante modelos reológicos obtenidos empíricamente; para el caso de los fluidos no newtonianos los modelos más difundidos se determinan en la Tabla 3 (Pérez et al., 2011).

Tabla 3.

Modelos reológicos para fluidos no newtonianos

Modelo reológico	Tipo de fluidos	Fórmula
Ley de la potencia	Pseudoplásticos y dilatantes	$\tau = a\gamma^n$
Herschel- Bulkley	Plásticos no ideales	$\tau = \tau_o + a\gamma^n$
Bingham	Plásticos ideales	$\tau = \tau_o + \mu_p\gamma$

Nota. Tomado de *Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de Rhizophora mangle L*, por Pérez, 2011.

2. METODOLOGÍA

En el siguiente capítulo se detallará el proceso de formulación, análisis experimental y balance de masa y energía a condiciones óptimas de operación para la manufactura del suero facial.

2.1. Diseño experimental

El suero facial se obtuvo a partir de tres procesos: formulación maestra, ensayo de estabilidad preliminar y análisis reológico. La formulación base se determinó por análisis bibliográficos y ensayos de prueba y error, donde se consiguieron los datos necesarios para establecer los factores de estudio y las propiedades organolépticas del producto. Una vez establecida la composición química del producto, se realizaron ocho muestras variando los factores de estudio que pasaron por un análisis de estabilidad preliminar sometiéndose a estrés térmico controlado. Finalmente, las muestras funcionales pasaron por análisis reológicos que determinaron el comportamiento del fluido y la variabilidad estructural por medio del cálculo ANOVA.

Una vez que se estableció la formulación final, se realizó un diagrama de bloques con las operaciones unitarias que intervienen en la producción, con su respectivo balance de masa y energía.

2.2. Formulación maestra

La formulación maestra del suero facial se estableció de acuerdo con una revisión bibliográfica de los informes encontrados en *Journal of the American College of Toxicology*, los cuales recopilan la funcionalidad de las materias primas y el rango de concentración utilizados en diferentes tipos de cosméticos, véase en la Tabla 4.

Tabla 4.*Descripción de las materias primas utilizadas*

Materia prima	Funcionalidad	Concentración recomendada (% p/p)	Observaciones
Ácido esteárico	Humectante, emulsificante, emoliente, propiedades antiinflamatorias.	1 – 5	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Agua	Vehículo, solvente y condicionamiento de la piel.	-	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Benzoato de sodio	Preservante, anticorrosivo.	0.01 – 0.2	Hasta el 1.5% p/p en productos listos para usar, de acuerdo con European Commision.
Butilenglicol	Humectante, higroscópico, evita la pérdida de aromas de aceites.	1 – 5	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
EDTA	Quelante, regulador de pH.	0.01 – 2	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Estearato de glicerilo	Emoliente, emulsificante, estabilizador de emulsión.	0 – 2	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Nota. Tomado de <i>Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics</i> , por Fiume, 2012, <i>Internacional Journay of Toxicology</i>			

Tabla 4.*Descripción de las materias primas utilizadas (continuación)*

Materia prima	Funcionalidad	Concentración recomendada (% p/p)	Observaciones
Glicerina	Humectante, acondicionador y protector de piel, controlador de viscosidad.	0.0001 – 79.2	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Propilenglicol	Potenciador de la penetración del activo, humectante, acondicionador de piel.	0.2 – 41	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.
Sorbato de potasio	Conservante	0.3 – 0.5	Hasta el 0.6% p/p en productos listos para usar, de acuerdo con European Commision.
Vitamina E	Antioxidante, acondicionador de piel	0.01 – 5	Sin restricciones, de acuerdo con European Commision.

Nota. Tomado de *Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics*, por Fiume, 2012, *Internacional Journay of Toxicology*.

Con los datos de la Tabla 4, se realizaron ensayos de prueba y error, modificando las concentraciones de las materias primas de acuerdo con el comportamiento de las muestras, obteniendo así, la formulación maestra. Para estos análisis se utilizaron sustancias de grado farmacéutico (USP).

La elección de las concentraciones de las materias primas presentes en la formulación maestra se determinó mediante los siguientes parámetros:

- 1 El pH del producto debe encontrarse en la mitad del rango recomendado para productos de aplicación sobre la piel (4.5 a 6.5) (Mancilla, 2017)
- 2 La muestra debe ser homogénea y uniforme, sin presencia de partículas sedimentadas o materia prima sin incorporar.
- 3 El producto debe ser poco viscoso y con apariencia lechosa, para mejorar su esparcimiento sobre la piel (Escutia et al., 2013).

El primer parámetro se evaluó mediante la medición del potencial de hidrógeno con ayuda de un potenciómetro y los dos siguientes parámetros se establecieron de forma subjetiva, de acuerdo con la observación de la muestra.

En la Tabla 5, se especifican los resultados de cada experimentación donde, en el último ensayo se establece las composiciones iniciales para el diseño experimental.

Tabla 5.*Matriz experimental para la obtención de la formación madre*

	Propiedades Físicas			Propiedades Químicas			Observaciones
	Aspecto	Color	Aroma	pH	Densidad	Tiempo de humectación (s)	
Experimentación 1	Líquido Altamente Viscoso	Blanco	Característico	3.23	0.769	1235.14	Emulsión con alta viscosidad. El tiempo de agitación disminuye debido a la formación de una pasta sólida. Se disminuye la cantidad de todos los emulsionantes.
Experimentación 2	Líquido	Blanco opaco	Característico	3.76	0.998	6.74	El tiempo de agitación no se ve interrumpido por la formación de la emulsión. La estructura molecular no es estable, provocando la separación de fases. Se aumenta la cantidad de un emulsionante.

Tabla 5.*Matriz experimental para la obtención de la formación madre (Continuación)*

	Propiedades Físicas			Propiedades Químicas			Observaciones
	Aspecto	Color	Aroma	pH	Densidad	Tiempo de humectación (s)	
Experimentación 3	Líquido poco Viscoso	Blanco opaco	Característico	3.98	0.998	7.39	Líquido poco viscoso, no se mantiene la emulsión y se separan las fases. Se aumenta la cantidad de los emulsionantes.
Experimentación 4	Líquido poco Viscoso	Blanco opaco	Característico	3.73	0.996	5.95	Líquido poco viscoso, existe separación de fases. Se cambia uno de los emulsionantes.

Tabla 5.*Matriz experimental para la obtención de la formación madre (Continuación)*

	Propiedades Físicas			Propiedades Químicas			Observaciones
	Aspecto	Color	Aroma	pH	Densidad	Tiempo de humectación (s)	
Experimentación 5	Líquido Altamente Viscoso	Blanco	Característico	3.75	0.741	6.98	Líquido viscoso con consistencia similar a una crema, la agitación se ve interrumpida por la formación de la emulsión. Se disminuye la cantidad del nuevo emulsionante. Se añade un controlador de pH.
Experimentación 6	Líquido Viscoso	Blanco	Característico	4	0.864	37.85	En 10 minutos de agitación, se interrumpe la agitación por la viscosidad del producto. Se observan partículas del emulsionante sin disolver. Se aumenta la temperatura y el tiempo de agitación durante la emulsión.

Tabla 5.*Matriz experimental para la obtención de la formación madre (Continuación)*

	Propiedades Físicas			Propiedades Químicas			Observaciones
	Aspecto	Color	Aroma	pH	Densidad	Tiempo de humectación (s)	
Experimentación 7	Líquido poco Viscoso	Blanco opaco	Característico	4.66	0.989	14.96	Líquido poco viscoso. Existen partículas de emulsionante sin disolver. Se aumenta la cantidad de emulsionante y el tiempo de agitación.
Experimentación 8	Líquido Viscoso	Blanco	Característico	4.74	0.888	16.47	Líquido viscoso, las partículas del emulsionante se observan en menor proporción, sin embargo, se sigue interrumpiendo la agitación cuando se forma la emulsión. Se disminuye la velocidad de agitación y aumenta la temperatura.

Tabla 5.*Matriz experimental para la obtención de la formación madre (Continuación)*

	Propiedades Físicas			Propiedades Químicas			Observaciones
	Aspecto	Color	Aroma	pH	Densidad	Tiempo de humectación (s)	
Experimentación 9	Líquido Viscoso	Blanco	Característico	4.7	0.987	17.36	Líquido viscoso, se mantiene la agitación durante la emulsión. Se observa una textura homogénea. Se aumenta el controlador de pH.
Experimentación 10	Líquido Viscoso	Blanco	Característico	5.55	0.986	12.54	Líquido viscoso, homogéneo.

Tabla 6.*Composición de la formulación maestra del suero facial*

Nombre INCI	Nombre comercial	Composición (% p/p)
<i>Water</i>	Agua	csp 100
<i>Glyceryl Stearate</i>	Estearato de Glicerilo	1
<i>Stearic Acid</i>	Ácido Estéarico	1
<i>Potassium Sorbate</i>	Sorbato de Potasio	0.15
<i>Sodium Benzoate</i>	Benzoato de Sodio	0.1
<i>Butylene glycol</i>	Butilenglicol	0.1
<i>Tocopherol</i>	Vitamina E	0.25
<i>Propylene glycol</i>	Propilenglicol	0.5
<i>Glycerin</i>	Glicerina	1
<i>Tetrasodium EDTA</i>	EDTA	0.01

2.3. Descripción de factores de estudio

Los factores de estudio fueron determinados de acuerdo con los ensayos de prueba y error realizados en primera instancia para determinar la formulación madre.

2.3.1. Concentración de aceite de CBD

El aceite de CBD utilizado, es considerado de amplio espectro debido a que contiene variedad de fitocannabinoides presentes en el cáñamo. El producto fue adquirido de la empresa Hampiyura que maneja diferentes productos derivados del CBD para aplicación tópica o ingesta. La cantidad de CBD presente en el aceite se identificó con un análisis de cromatografía por gases realizada en el Laboratorio de Investigación de la Facultad de Ingeniería Química, obteniendo los siguientes datos de concentración:

Tabla 7.*Concentración de Cannabidiol en el aceite*

Muestra	Componentes	Concentración
Aceite	Cannabidiol	11.51 mg · ml ⁻¹

En el trabajo de Huber, et al. (2020), sobre las concentraciones de cannabidiol presente en cosméticos faciales, especifica que estos productos cosméticos de libre venta contienen entre 0.87 y 4.61 mg CBD por g de producto. Para esta investigación se utilizaron las cantidades más pequeñas del rango anterior, debido al costo de la materia prima, estableciendo los siguientes niveles de estudio:

- 1.25 % (p/p), siendo, 1.014 mg CBD por g de producto.
- 1.75 % (p/p), siendo, 1.418 mg CBD por g de producto.

2.3.2. Concentración de alcohol cetílico

El alcohol cetílico actúa como modificador reológico, emulsionante y estabilizador, permitiendo que los componentes presentes en la formulación sean estables y mejoren su apariencia. De acuerdo con el American College of Toxicology, durante el análisis de 322 productos direccionados para el cuidado del rostro, cuerpo y manos a nivel de cosméticos, se obtuvo que, en 160 de estos productos, la concentración de alcohol cetílico se encontraba entre 0.10 – 1.00 % (p/p). Por lo tanto, tomando como referencia este rango de aplicación, se estableció el uso de los siguientes niveles de estudio:

- 0.50 % (p/p).
- 1.00 % (p/p).

2.3.3. Velocidad de agitación

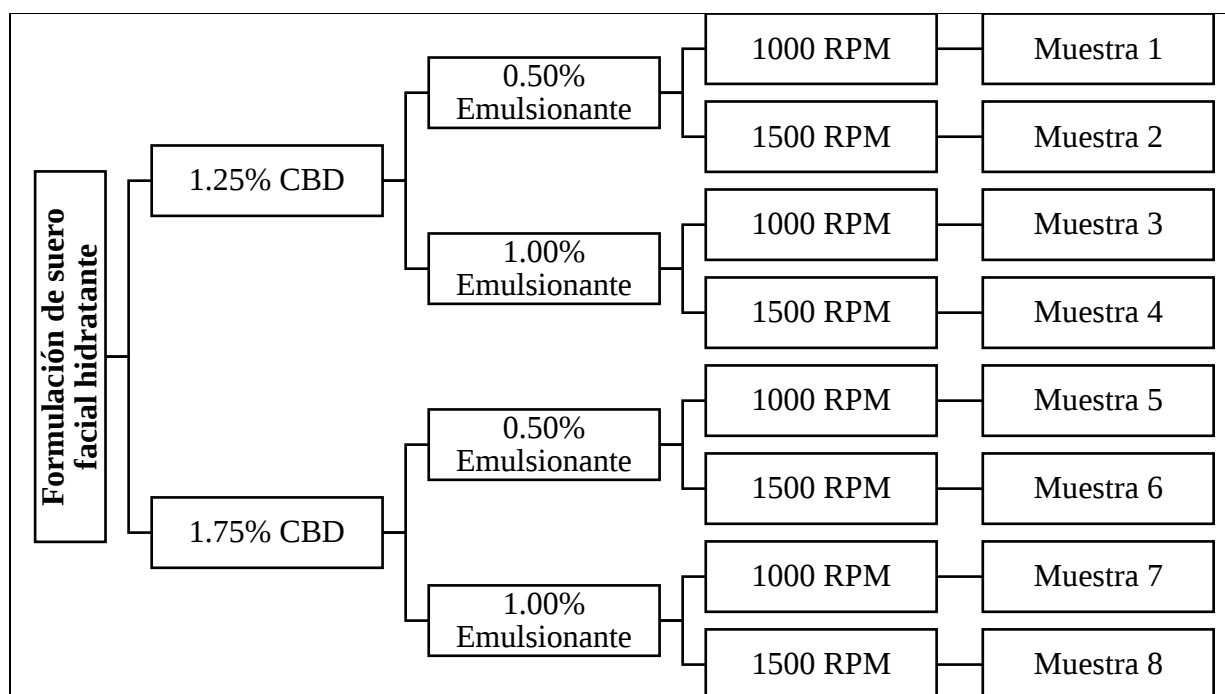
La homogeneidad de la emulsión dependerá del proceso de mezclado de las materias primas, por lo cual, se busca establecer la velocidad de agitación que ayude a mantener el producto estable. Las restricciones de uso del equipo de agitación magnética van desde 500 rpm hasta 1500 rpm y de acuerdo con los datos obtenidos en los ensayos previos se observó que a mayor velocidad existe mejor dispersión de las materias primas, debido a esto se disponen los siguientes niveles:

- 1000 rpm.
- 1500 rpm.

Una vez establecido los factores de estudio, se realizaron ocho muestras cada una con su réplica. En la Figura 5, se especifica el diseño experimental para las pruebas analíticas.

Figura 5.

Diseño experimental



2.4. Parte experimental

2.4.1. Equipos y materiales

• Balanza	R= [0-2000] g	Ap.=± 0.01 g
• Vaso de precipitación	R= [0-500] ml	Ap.=± 100 ml
• Vaso de precipitación	R= [0-1000] ml	Ap.=± 200 ml
• Vaso de precipitación	R= [0-300] ml	Ap.=± 50 ml
• Placa magnética caliente	R= [300 - 1500] rpm	Ap.=± 100 rpm
• Agitador magnético		
• Potenciómetro		
• Densímetro		

2.4.2. Materias primas

• Agua	$H_2O_{(l)}$
• Estearato de glicerilo	$C_{21}H_{42}O_{4(s)}$
• Ácido esteárico	$C_{18}H_{36}O_{2(s)}$
• Alcohol cetílico	$C_{16}H_{34}O_{(s)}$
• Sorbato de potasio	$C_6H_7KO_2_{(s)}$
• Benzoato de sodio	$C_7H_5NaO_2_{(s)}$
• Butilenglicol	$C_4H_{10}O_{2(l)}$
• Aceite de Cannabidiol	$C_{21}H_{30}O_{2(l)}$
• Vitamina E	$C_{29}H_{50}O_{2(l)}$
• Glicerina	$C_3H_8O_{3(l)}$
• Propilenglicol	$C_3H_8O_{2(l)}$
• Ácido etilendiaminotetraacético	$C_{10}H_{16}N_2O_{8(s)}$

2.4.3. Procedimiento

PARTE A

- Disolver 0.04 g de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en la totalidad del agua, llevar a agitación.

- Pesar 4 g de glicerina, 0.4 g de butilenglicol y 2 g de propilenglicol, adicionarlo al agua. Mantener la agitación. Agregar 0.4 g de benzoato de sodio y 0.6 g de sorbato de potasio.
- Elevar la temperatura entre 65 y 75 °C.

PARTE B

- Preparar el baño maría con agua en ebullición (92 °C y 540 mmHg).
- Pesar 4 g de estearato de glicerilo, 4 g de alcohol cetílico y 4 g de ácido esteárico y llevar a baño maría para fundirlos. Cuidar la temperatura entre 65 a 75°C.

PARTE C

- Unificar las soluciones de las partes A y B. Agitar por 30 min.
- Pesar 1 g de vitamina E con 5 g de aceite de cannabidiol y adicionarlo a la mezcla. Mantener la agitación por 10 min.

2.5.Descripción de las variables de respuesta

Después de desarrollar las ocho formulaciones se determinaron las propiedades fisicoquímicas y organolépticas de cada una por medio de las variables de respuesta.

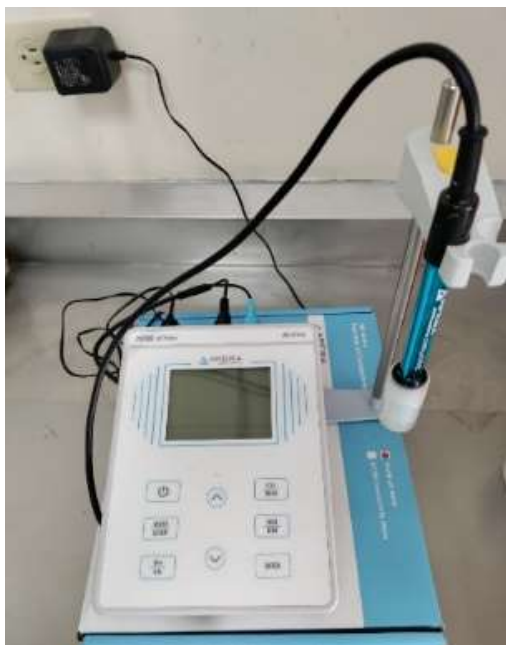
2.5.1. Propiedades fisicoquímicas

2.5.1.1.pH

Los valores registrados de pH se obtuvieron al ingresar el electrodo en una muestra de 5 g del producto, 1 min después se registra el valor obtenido. El potenciómetro utilizado fue *pH 700 Ampera*.

Figura 6.

Potenciómetro pH700 Ampera



2.5.1.2.Densidad

La densidad se midió con el densímetro 30PX Mettler Toledo, el equipo succiona una pequeña cantidad de muestra, después de 30 s marcará el valor de la densidad.

Figura 7.

Densímetro 30PX Mettler Toledo



2.5.1.3. Tiempo de humectación.

Para determinar el tiempo de humectación de una muestra se aplicó la prueba de Drave. Este método consiste en colocar una pequeña cantidad de muestra en una probeta y aforarla con agua. Luego se introduce una mecha de algodón, la cual se encuentra ajustada con una base metálica. Finalmente, se contabiliza el tiempo que le toma a la estructura llegar al fondo de la probeta.

Se define como tiempo de humectación al intervalo existente entre el momento donde la madeja de algodón se introduce en la solución y cuando la base metálica toca el final de la probeta (Brea Hernando et al., 2015). Este análisis permite determinar la capacidad de adhesión del producto en la piel. Para esta prueba se utilizó 0.75 g de muestra, 152.3 g de agua y 15 g de algodón.

Figura 8.

Diagrama de la prueba de Drave



2.5.1.4. Viscosidad

Se midió mediante el reómetro de corte dinámico *Physica MCR 301 Anton Par*. Una muestra del producto se introduce en el vaso medidor, se acciona el equipo configurando la gradiente de velocidad a temperatura constante por un tiempo determinado para obtener una viscosidad promedio. Se utilizó 10 ml de muestra a 20 s^{-1} , a una temperatura de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Estas mediciones se realizaron por triplicado para obtener un promedio de las viscosidades.

Figura 9.

Reómetro Corte Dinámico Physica MCR 301 Anton Par



2.5.2. Propiedades organolépticas

De acuerdo con Anvisa (2018), para productos cosméticos del tipo emulsiones, suspensiones y geles deben analizarse los siguientes parámetros organolépticos: aspecto, olor y color, los cuales establecerán la primera impresión del consumidor por el producto. El análisis de estas propiedades se estableció por medio de los sentidos. El aspecto y color se analizó de forma visual y el olor por medio del olfato.

2.6. Análisis de estabilidad preliminar

Los estudios de estabilidad preliminar inician con una prueba de centrifugado de las muestras, donde se determina la estabilidad de la emulsión. Para esto, una muestra de 1.5 ml se centrifugó a 3000 rpm durante 30 min. Para declarar funcional la formulación, debe ser visualmente estable, es decir, que se observe una sola fase.

Posteriormente, se sometió al producto a cambios de temperatura drásticos por un tiempo determinado. Para este análisis, las muestras se acondicionaron en frascos de vidrio de 50 ml con cierre hermético impidiendo el ingreso de aire. Cumplirán 6 ciclos con las siguientes temperaturas (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2004):

- 45 ± 2 °C por 24 horas.
- -5 ± 2 °C por 24 horas.

La duración de este análisis fue de 12 días, las variables medidas se registraron y monitorearon diariamente, tales datos se observan en el ANEXO A. El proceso se llevó a cabo en la estufa y cámara de refrigeración.

2.7. Análisis reológicos

Este análisis se realizó en tres partes, primero se determinó la variación del índice del comportamiento de flujo en las muestras durante el proceso de estabilidad; tomando estos datos en el día cero y el día doce. A estos valores se les aplicó el análisis estadístico de varianzas, ANOVA, donde se comprobó las siguientes hipótesis con un nivel de significancia 0.05 %.

- H_0 : No hay diferencias entre las medias de los índices de comportamiento de flujo.
- H_a : Al menos un par de medias tienen diferencias estadísticamente significativas entre sí.

Después, se definió el comportamiento reológico de las muestras a la temperatura ambiente (20 °C) y la temperatura corporal (37 °C). Los reogramas obtenidos especificaron los cambios que sufren las muestras frente a la presencia de una fuerza externa, así como también, los cambios provocados por las condiciones térmicas a las que fueron sometidas.

Para estos dos procesos, se tomó una muestra en el vaso del reómetro para homogenizarla a la temperatura seteada por 15 min. La gradiente de velocidad estuvo controlada en un rango de (1-100) min^{-1} y se realizan 200 medidas, en un intervalo de 5 s entre ellas. El proceso es por duplicado para cada fórmula. Finalmente, se determinó la viscosidad aparente de las muestras, a temperatura y velocidad de deformación constante, donde se realizaron 2 repeticiones de ensayo y se promediaron los valores finales. Cinco ml de las formulaciones ingresaron en el reómetro y se estabilizó la temperatura a 20 °C y se aplicó una velocidad de 20 s^{-1} , para obtener 100 puntos de medición.

2.8. Balance de masa

La obtención de suero facial fue plasmada en un diagrama de bloques donde se especifica las operaciones unitarias que intervienen en el proceso, así como también un diagrama de flujo, donde se realizó una aproximación a nivel industrial, considerándose como un proceso batch o por lotes (véase en el ANEXO D). Para fines prácticos, se realizó el balance de masa para las corrientes detalladas en el diagrama de flujo, sin embargo, se toma como base de cálculo los datos obtenidos en la experimentación, 0.40 kg de suero facial, 1000 rpm para el tanque de agitación y las

temperaturas de operación: 20 °C al ingreso de la materia prima, 70 °C durante el mezclado y 30 °C a la salida del producto.

Los flujos de entrada se agruparon de acuerdo con el tipo de sustancia y el tratamiento que requieren para ingresar al tanque B-140. En la Tabla 8 se especifica la composición de cada corriente. La corriente “C” ingresa al tanque B-110 para fundir la materia prima a 70 °C y homogenizarla, el flujo “AD” y “W” se calientan a la misma temperatura para evitar el choque térmico durante el mezclado, posteriormente, las 3 corrientes ingresan al tanque de agitación B-140 donde se mantendrá la velocidad a 1000 rpm durante 45 min. La corriente “PC” ingresará a este equipo cuando la temperatura haya descendido a 30 °C, para obtener finalmente el suero facial.

Tabla 8.

Descripción de las corrientes de entrada

Corriente de Ingreso	Composición	Denominación
Ceras	Ácido esteárico	C
	Ácido cetílico	
	Estearato de glicerilo	
Principio Activo	Aceite de CBD	PC
	Vitamina E	
Aditivos	Benzoato de sodio	AD
	Butilenglicol	
	EDTA	
	Glicerina	
	Propilenglicol	
	Sorbato de potasio	
Agua destilada	Agua	W
Suero Facial	Todas las sustancias	CR

El balance de masa utilizado es integral, donde se analizó dos instantes del proceso: el ingreso de las materias primas y la salida del producto, por lo consiguiente, se define por la siguiente ecuación. (Felder, 2004)

$$Entrada + Generación = Salida + Consumo \quad (3)$$

Como dentro del sistema no se produce ni se consumen sustancias, la ecuación se simplifica de la siguiente forma:

$$Entrada = Salida \quad (4)$$

2.9. Balance de energía

Se realizó el balance de energía para un sistema cerrado, para determinar la cantidad de energía requerida para llevar a cabo el proceso. Las condiciones de operación se eligieron de acuerdo con la presión y temperatura promedio de la ciudad de Quito, 542 mmHg y 20 °C. Las corrientes cambian su temperatura de operación entre 20 °C, 30 °C y 70 °C, por lo tanto, se utilizaron los polinomios para estimar el calor específico de acuerdo con los rangos de temperatura aplicables.

La definición matemática utilizada es la siguiente:

$$\Delta\dot{U} + \Delta E_k + \Delta\dot{E}_p = \dot{Q} - \dot{W} \quad (5)$$

Se considera que

$$\Delta\dot{E}_p = 0 \quad (6)$$

$$\Delta\dot{E}_k = 0 \quad (7)$$

$$\dot{W} = constante \quad (8)$$

De modo que se obtiene la siguiente ecuación

$$\Delta\dot{U} = \dot{Q} \quad (9)$$

Tabla 9.*Calor específico de las materias primas*

Compuestos	Calor específico	Unidades	Temperaturas de Aplicación, (°C)	Referencia Bibliográfica
Ácido esteárico	$C_p = 1.61 \cdot 10^{-3} \cdot T^2 - 5.38 \cdot 10^{-2} \cdot T + 2.89$	$\left(\frac{J}{g \cdot ^\circ C} \right)$	20 – 68	(Ferrer et al., 2017)
	$\Delta H_f = -891.2$	$\left(\frac{kJ}{mol} \right)$	68	(Lebedeva, 1964)
	$C_p = 4.56 \cdot 10^{-5} \cdot T^2 - 4.47 \cdot 10^{-3} \cdot T + 2.739$	$\left(\frac{J}{g \cdot ^\circ C} \right)$	70 – 90	(Ferrer et al., 2017)
Agua	$C_p = 4.183$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K} \right)$	20	Engineering Equation Solver
	$C_p = 4.187$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K} \right)$	70	Engineering Equation Solver
	$C_p = 4.183$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K} \right)$	30	Engineering Equation Solver

Tabla 9.*Calor específico de las materias primas (Continuación)*

Compuestos	Calor específico	Unidades	Temperaturas de Aplicación, (°C)	Referencia Bibliográfica
Alcohol cetílico	$C_p = 360 + 2.5(T - 273.15)$	$\left(\frac{J}{mol \cdot K}\right)$	20 – 47	(Mosselman et al., 1974)
	$\Delta H_f = -686.4$	$\left(\frac{kJ}{mol}\right)$	49	(Mosselman & Dekker, 1975)
	$C_p = 467 + 2.3(T - 273.15)$	$\left(\frac{J}{mol \cdot K}\right)$	50 – 73	(Mosselman et al., 1974)
Benzoato de sodio	$C_p = 156.698 + 76.266X + 6.855X^2 - 0.712X^3 + 0.218X^4$ $X = \frac{(T - 239)}{161}$	$\left(\frac{J}{mol \cdot K}\right)$	-195 – 127	(Kong et al., 2009)
Butilenglicol	$C_p = 3.39350 - 2.00893 \cdot \left(\frac{T}{100}\right)^1 + 9.21286 \cdot \left(\frac{T}{100}\right)^2 - 1.6263 \cdot \left(\frac{T}{100}\right)^3$	$\left(\frac{J}{mol \cdot K}\right)$	11 – 86	(Zorebski & Góralski, 2007)

Tabla 9.*Calor específico de las materias primas (Continuación)*

Compuestos	Calor específico	Unidades	Temperaturas de Aplicación, (°C)	Referencia Bibliográfica
Aceite de CBD	$C_p = 1600$	$\left(\frac{J}{kg \cdot K}\right)$	20 – 30	(Nováková, 2018)
Estearato de glicerilo	$C_p = 0.4977 + 0.00318 \cdot T$	$\left(\frac{cal}{g \cdot K}\right)$	-13 – 55	(Ward et al., 1953)
	$\Delta H_f = -1337.8$	$\left(\frac{kJ}{mol}\right)$	57	(Silbert et al., 1965)
	$C_p = 0.5118 + 0.00182 \cdot T$	$\left(\frac{cal}{g \cdot K}\right)$	60 – 100	(Ward et al., 1953)
Glicerina	$C_p = 2.392$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	20	Engineering Equation Solver
	$C_p = 2.65$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	70	Engineering Equation Solver
	$C_p = 2.444$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	30	Engineering Equation Solver

Tabla 9.*Calor específico de las materias primas (Continuación)*

Compuestos	Calor específico	Unidades	Temperaturas de Aplicación, (°C)	Referencia Bibliográfica
Propilenglicol	$C_p = 3.223$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	20	Engineering Equation Solver
	$C_p = 3.357$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	70	Engineering Equation Solver
	$C_p = 3.249$	$\left(\frac{kJ}{kg \cdot K}\right)$	30	Engineering Equation Solver
Vitamina E	$C_p = 898$	$\left(\frac{J}{mol \cdot K}\right)$	0 – 61	(Baglay et al., 1988)

3. CÁLCULOS Y RESULTADOS

En este capítulo se expondrá la formulación obtenida del suero facial, los cambios a partir del análisis de estabilidad preliminar, el comportamiento reológico de las muestras y las cantidades de las corrientes de ingreso y salida, así como también el gasto energético para el proceso de producción.

3.1. Formulación maestra

De acuerdo con las pruebas de ensayo y error se obtuvo la siguiente composición de las sustancias químicas en el suero facial.

Tabla 10.

Formulación maestra del suero facial

Compuesto	Composición (% p/p)	Función desempeñada
Ácido Esteárico	1	Emulsionante
Benzoato de Sodio	0.1	Conservante
Butilenglicol	0.1	Solvente
EDTA	0.01	Quelante
Estearato de Glicerilo	1	Emulsionante
Glicerina	1	Hidratante
Propilenglicol	0.5	Vehículo - Humectante
Sorbato de Potasio	0.15	Conservante
Vitamina E	0.25	Humectante- Antioxidante
Agua	c.s.p 100	Vehículo

A partir de esta formulación se establecieron los siguientes parámetros fisicoquímicos que permiten la estabilidad del producto.

Tabla 11.*Especificaciones de las propiedades fisicoquímicas*

Propiedad Físico Química	Resultado	Unidades
Aspecto	Líquido viscoso	No aplica
Color	Blanco	No aplica
Aroma	Herbal	No aplica
pH	5.40 – 5.60	Adimensional
Densidad	0.987 – 0.989	$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$
Viscosidad	0.365 – 0.385	$\text{Pa} \cdot \text{s}$
Tiempo de humectación	9.45 – 10.55	s

Para la formulación, era necesario determinar el contenido de CBD y THC en el aceite utilizado, por tanto, el laboratorio de investigación de Facultad de Ingeniería Química realizó una cromatografía de gases para establecer sus composiciones. El cromatograma se muestra en el ANEXO F. Resultados de cromatografía para el aceite de cannabidiol y sus resultados se especifican en la

Tabla 12.**Tabla 12.***Concentración de CBD y THC en el aceite*

Componentes	Concentración ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Muestra total (ml)	Peso del aceite (g)
Cannabidiol	8.56	1.50	0.1584
Tetrahidrocannabinol	N/D	-	-

Para determinar la cantidad de CBD en las muestras con 1.25 % p/p de aceite se realiza el siguiente cálculo:

$$\text{peso de muestra} = 400 \text{ g}$$

$$8.56 \frac{\text{mg CBD}}{\text{ml muestra}} \times 1.5 \text{ ml muestra} = 12.84 \text{ mg CBD}$$

$$\frac{12.84 \text{ mg CBD}}{0.1584 \text{ g aceite}} = 81.06 \frac{\text{mg CBD}}{\text{g aceite}}$$

$$\text{Cantidad de aceite en 400 g de suero facial} = 5 \text{ g}$$

$$81.06 \frac{\text{mg CBD}}{\text{ml aceite}} \times 5 \text{ g aceite} = 405.30 \text{ mg CBD}$$

$$\frac{405.30 \text{ mg CBD}}{400 \text{ g serum}} = 1.014 \frac{\text{mg CBD}}{\text{g serum}}$$

Las concentraciones finales de CBD para cada composición se exponen en la Tabla 13.

Concentraciones de CBD en las muestras de suero facial

Tabla 13.

Concentraciones de CBD en las muestras de suero facial

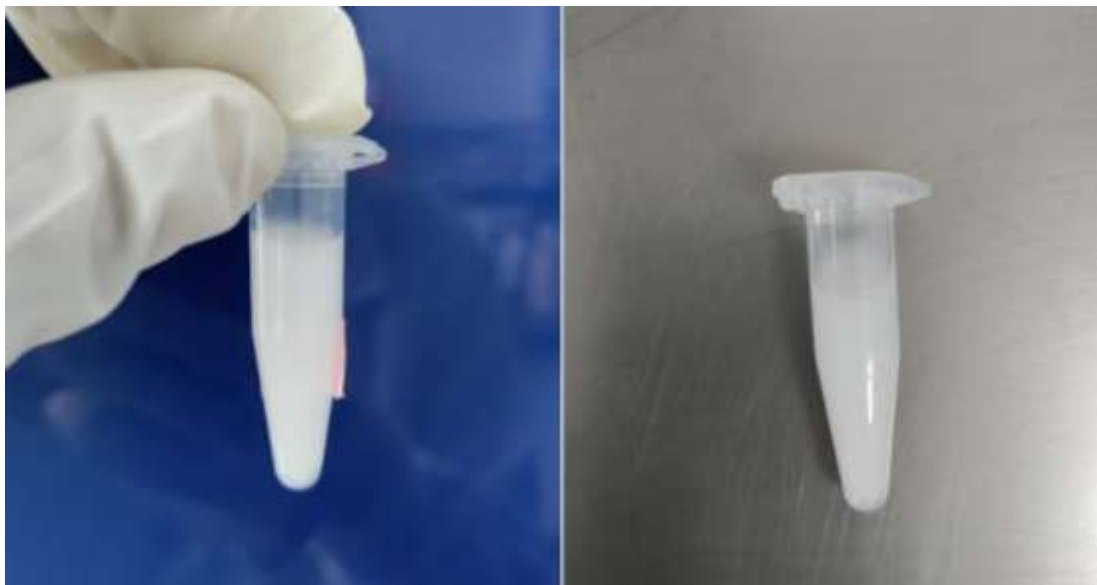
Concentraciones de aceite	Concentración de CBD
1.25 % $\frac{p}{p}$	1.014 $\frac{\text{mg CBD}}{\text{g serum}}$
1.75 % $\frac{p}{p}$	1.418 $\frac{\text{mg CBD}}{\text{g serum}}$

3.2. Análisis de estabilidad

En un principio las muestras obtenidas se sometieron a la prueba de centrifuga, donde se obtuvo homogeneidad en la alícuota tomada para el proceso. En la Figura 10 se observa el comportamiento del suero después de someterse a fuerza centrífuga.

Figura 10.

Resultados del proceso de estabilidad por centrifugación



Después de pasar la primera estabilidad, las muestras se sometieron a estrés térmico, donde se perdieron seis de ellas con sus réplicas como resultado de la separación de fases y variaciones en las propiedades fisicoquímicas medibles, siendo las más estables las fórmulas tres y siete. En el ANEXO C, se exponen los datos medidos de pH, densidad y tiempo de humectación por cada fórmula.

Tabla 14.

Observaciones de las muestras elaboradas en el proceso de estabilidad.

Muestras	Análisis de centrífuga	Análisis de estabilidad
Fórmula 1	Homogénea.	Variación de pH desde el día 1, separación de fases en el día 8.
Fórmula 2	Homogénea.	Poca variación de pH, se observan partículas en el fluido. La separación de fases es en el día 6.
Fórmula 3	Homogénea.	Se mantienen constante las propiedades fisicoquímicas. Las dos muestras son estables durante todo el análisis.
Fórmula 4	Homogénea.	Poca variación de pH, no se ven homogéneas las muestras desde el día 1. Se observan separación de fases en el día 8.
Fórmula 5	Homogénea.	Variación de densidad en las muestras desde el día 8. Separación de fases desde el día 8.
Fórmula 6	Homogénea.	Tiempos de humectación altos en comparación con las demás muestras. Separación de fases en el día 8.
Fórmula 7	Homogénea.	Se mantienen constante las propiedades fisicoquímicas. Las dos muestras son estables durante todo el análisis.
Fórmula 8	Homogénea.	Tiempos de humectación altos en comparación con las demás muestras. Se evidencia separación de fases en el día 7.

3.3. Análisis reológico

El primer paso del análisis reológico consiste en medir las viscosidades de las muestras en el día 0 y el día 12 de la estabilidad. A partir de los datos del ANEXO C se obtuvo el modelo reológico de cada muestra y su réplica, y con ello el índice de comportamiento de flujo, el cual se consiguió a través de la regresión matemática potencial. El análisis de varianzas ANOVA se aplicó para determinar la variación entre las medias de este parámetro.

Tabla 15.

Modelos reológicos para las formulaciones tres y siete en estabilidad.

Fórmula	Día de estabilidad	Modelo	Coefficiente de determinación
Día 0	Fórmula 3.1.	$\eta = 2.481 \dot{\gamma}^{-0.689}$	$R^2 = 0.977$
	Fórmula 3.2.	$\eta = 2.407 \dot{\gamma}^{-0.684}$	$R^2 = 0.977$
Día 12	Fórmula 3.1.	$\eta = 1.635 \dot{\gamma}^{-0.593}$	$R^2 = 0.985$
	Fórmula 3.2.	$\eta = 2.168 \dot{\gamma}^{-0.659}$	$R^2 = 0.978$
Día 0	Fórmula 7.1.	$\eta = 2.179 \dot{\gamma}^{-0.655}$	$R^2 = 0.977$
	Fórmula 7.2.	$\eta = 2.134 \dot{\gamma}^{-0.651}$	$R^2 = 0.977$
Día 12	Fórmula 7.1.	$\eta = 2.138 \dot{\gamma}^{-0.653}$	$R^2 = 0.977$
	Fórmula 7.2.	$\eta = 2.0864 \dot{\gamma}^{-0.645}$	$R^2 = 0.977$

En el

ANEXO B se muestra el cumplimiento de los supuestos del análisis ANOVA. Los resultados para la fórmula 3 se observa en la Tabla 16 y para la fórmula 7 en la

Tabla 17 .

Tabla 16.*Resultados del análisis de varianzas para la fórmula tres.*

Efectos	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.0036	1	0.0036	3.34	0.2090
Intra grupos	0.0021	2	0.0010	-	-
Total	0.0058	3	-	-	-

Tabla 17.*Resultados del análisis de varianzas para la fórmula siete.*

Efectos	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.0000	1	0.0000	0.80	0.4655
Intra grupos	0.0000	2	0.000	-	-
Total	0.0000	3	-	-	-

Como segundo punto del análisis reológico, se establece el comportamiento reológico de las formulaciones tres y siete por medio de reogramas obtenidos a temperatura ambiente (20 °C) y temperatura corporal (37 °C).

Figura 11.

Diagrama gradiente de velocidad vs esfuerzo de cizalla para la formulación 3 a 20 °C

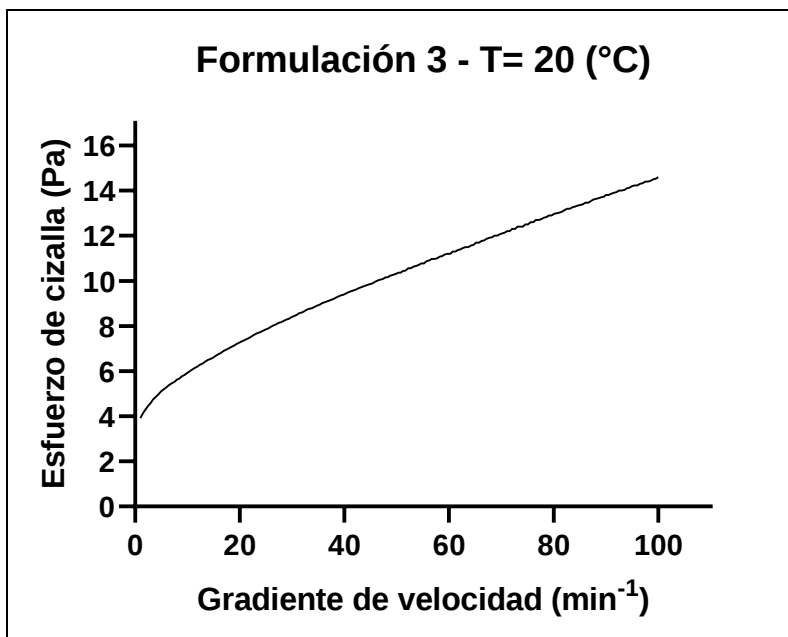
**Figura 12.**

Diagrama gradiente de velocidad vs viscosidad para la formulación 3 a 20 °C

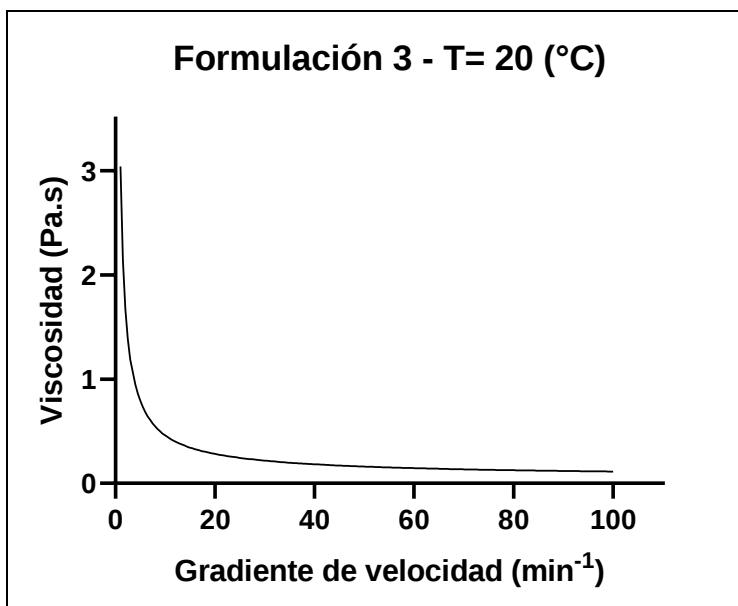


Figura 13.

Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 3 a 37 °C

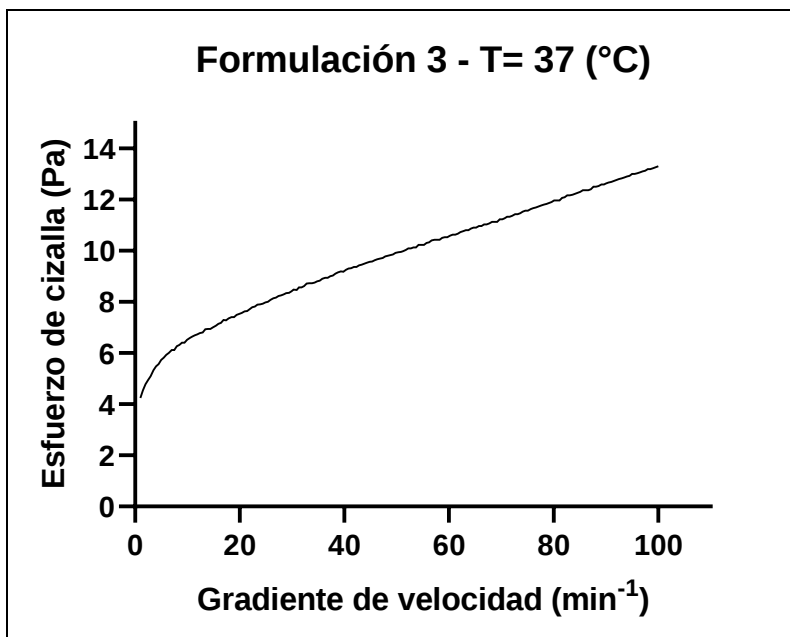
**Figura 14.**

Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 3 a 37 °C

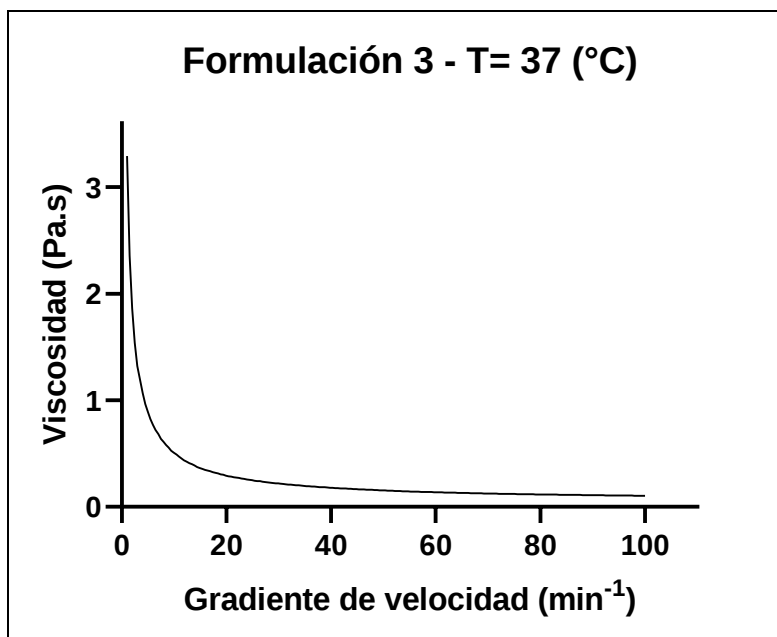


Figura 15.

Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 7 a 20 °C

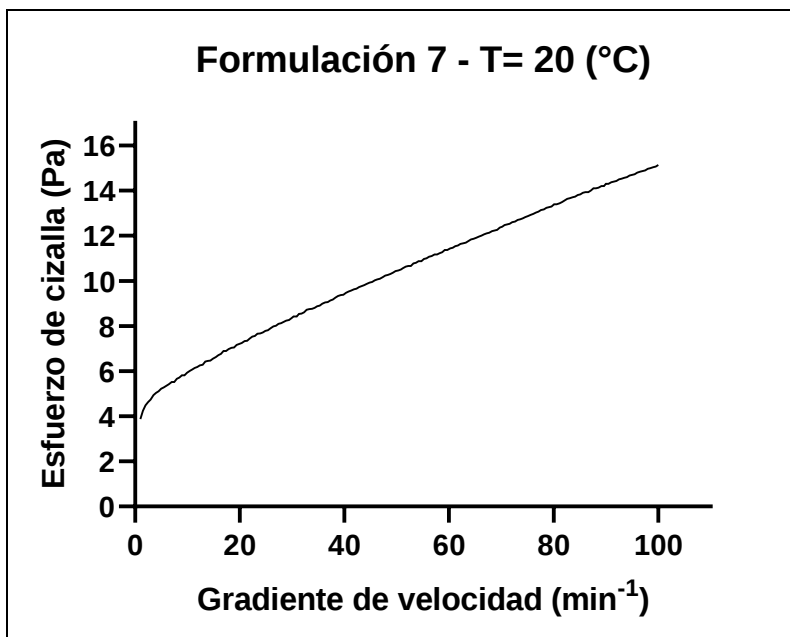
**Figura 16.**

Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 7 a 20 °C

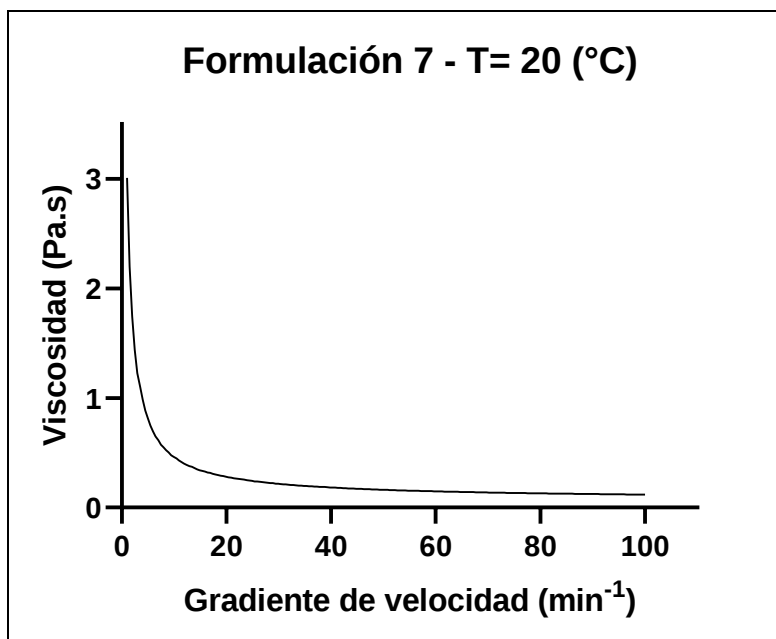


Figura 17.

Diagrama gradiente de velocidad vs. esfuerzo de cizalla para la formulación 7 a 37 °C

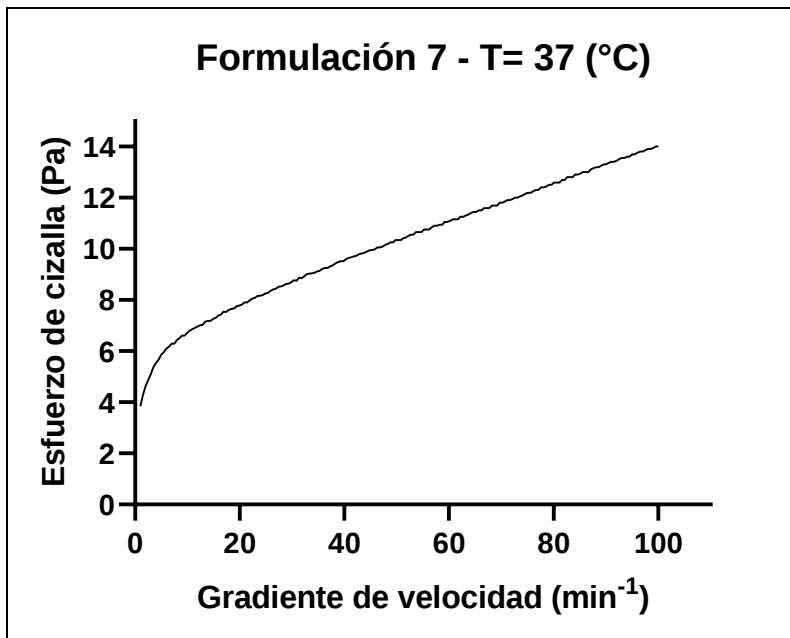
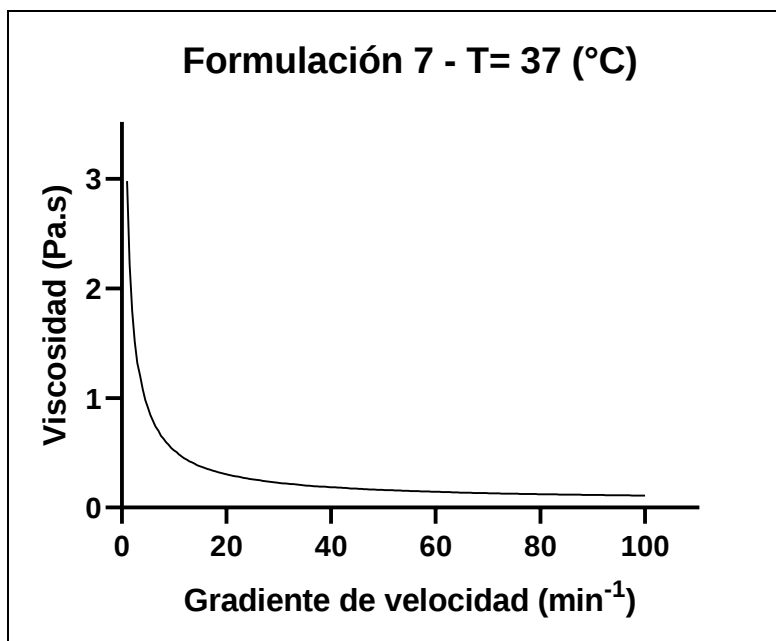
**Figura 18.**

Diagrama gradiente de velocidad vs. viscosidad para la formulación 7 a 37 °C



Los modelos reológicos de las fórmulas tres y siete se obtuvieron mediante una regresión matemática potencial, así también sus coeficientes de determinación.

Tabla 18.

Modelos reológicos de las fórmulas tres y siete.

Fórmula	Temperatura (°C)	Ecuación¹	Coefficiente de determinación
Fórmula 3	20	$\tau = 2.7957\dot{\gamma}^{0.3409}$	$R^2 = 0.975$
		$\eta = 2.1681\dot{\gamma}^{-0.6559}$	$R^2 = 0.978$
	37	$\tau = 3.4824\dot{\gamma}^{0.2743}$	$R^2 = 0.971$
		$\eta = 2.701\dot{\gamma}^{-0.725}$	$R^2 = 0.994$
Fórmula 7	20	$\tau = 2.7153\dot{\gamma}^{0.3491}$	$R^2 = 0.965$
		$\eta = 2.134\dot{\gamma}^{-0.651}$	$R^2 = 0.977$
	37	$\tau = 3.4204\dot{\gamma}^{0.29}$	$R^2 = 0.973$
		$\eta = 2.653\dot{\gamma}^{-0.71}$	$R^2 = 0.997$

Finalmente, se midieron las viscosidades aparentes de las fórmulas tres y siete.

Tabla 19.

Viscosidades aparentes para las fórmulas tres y siete.

Muestra	Viscosidad Aparente (Pa·s)	Temperatura (°C)	Gradiente de velocidad (min⁻¹)
Fórmula 3	0.384	20	0.33
Fórmula 7	0.425	20	0.33

¹ El esfuerzo cortante (τ) está en unidades de Pa y la viscosidad (η) está en Pa · s

3.4. Balance de masa

En el balance de masa se utilizó la ecuación (3) para determinar las entradas de las sustancias químicas al proceso, los resultados especificados. En la tabla fueron obtenidos del software Engineering Equation Solver (EES).

Análisis de grados de libertad

Tabla 20.

Análisis de grados de libertad global

Parámetros	Análisis global
Número de incógnitas	4
Número de ecuaciones independientes	4
Grados de libertad total	0

Balance global

$$C + PC + AD + W = CR$$

Balance por componentes

$$x_C \times C = x_{CR} \times CR$$

$$x_{PC} \times PC = x_{PC} \times CR$$

$$x_{AD} \times AD = x_{AD} \times CR$$

Tabla 21.*Balance de masa para el proceso de obtención de suero facial con CBD*

Composición	Corrientes de proceso a 0.72 atmósferas							
	Corriente 1	Corriente 2	Corriente 3	Corriente 4	Corriente 5	Corriente 6	Corriente 7	Corriente 8
Ceras (kg)	0.012	-	-	0.012	-	-	-	0.012
Principio Activo (kg)	-	-	-	-	0.002	-	-	0.002
Aditivos (kg)	-	0.007	-	-	-	0.007	-	0.007
Agua Destilada (kg)	-	-	0.379	-	-	-	0.379	0.379
Total (kg)	0.012	0.007	0.379	0.012	0.002	0.007	0.379	0.400

3.5. Balance de energía

El balance de energía se especificó de acuerdo con la ecuación (9) donde se redujeron los términos, obteniendo lo siguiente:

$$\Delta \dot{U} = \sum_{i=1}^n \Delta H_i$$

Donde:

$$\Delta H_i = m \int_{T_1}^{T_2} C_{pi}(T) dT$$

Dado que las corrientes se agruparon de acuerdo con el proceso que necesita antes de ingresar al tanque B-140, se debe especificar el cambio de entalpía para cada compuesto y después para el flujo. Los resultados expuestos en la Tabla 26 se calcularon para la producción de 0.40 kg de suero facial. Por cuestiones didácticas, el calor se obtuvo para cada equipo presente.

3.5.1. Calor del tanque de agitación B-110

Tabla 22.

Condiciones de temperatura para el tanque de agitación B-110

Parámetros	Temperatura
Corriente de entrada (T₁)	20 °C
Corriente de salida (T₂)	70 °C
Temperatura de fusión del ácido esteárico (T_{fAe})	68 °C
Temperatura de fusión del alcohol cetílico (T_{fAc})	49 °C
Temperatura de fusión del estearato de glicerilo (T_{feg})	57 °C

Entalpía para el ácido esteárico

$$\Delta H_{ae} = n_{ae} \left(\int_{T_1}^{T_{fae}} C_{pae}(T) dT + Hf_{ae} + \int_{T_{fae}}^{T_2} C_{pae}(T) dT \right)$$

Entalpía para el alcohol cetílico

$$\Delta H_{ac} = n_{ac} \left(\int_{T_1}^{38^\circ\text{C}} C_{pac}(T) dT + Hf_{ac} + \int_{T_{fac}}^{T_2} C_{pac}(T) dT \right)$$

Entalpía para el estearato de glicerilo

$$\Delta H_{eg} = n_{eg} \left(\int_{T_1}^{40^\circ\text{C}} C_{peg}(T) dT + Hf_{eg} + \int_{T_{feg}}^{T_2} C_{pac}(T) dT \right)$$

Entalpía de la corriente “C”

$$\Delta H_C = \Delta H_{ae} + \Delta H_{ac} + \Delta H_{eg}$$

$$Q_{B110} = \Delta H_C$$

3.5.2. Calor para el intercambiador de calor E-120

Tabla 23.

Condiciones de temperatura para el intercambiador de calor E-120

Parámetros	Temperatura
Corriente de entrada (T ₁)	20 °C
Corriente de salida (T ₂)	70 °C

Entalpía para la glicerina

$$\Delta H_g = n_g (C_{pg}(T_2) - C_{pg}(T_1))$$

Entalpía para el benzoato de sodio

$$\Delta H_{bs} = n_{bs} \left(\int_{T_1}^{T_2} C_{pbs}(T) dT \right)$$

Entalpía para el butilenglicol

$$\Delta H_b = n_b \left(\int_{T_1}^{T_2} C_{pb}(T) dT \right)$$

Entalpía para el propilenglicol

$$\Delta H_{pr} = n_{pr} \left(C_{ppr}(T_2) - C_{ppr}(T_1) \right)$$

Entalpía para la corriente “AD”

$$\Delta H_{AD} = \Delta H_g + \Delta H_{bs} + \Delta H_b + \Delta H_{pr}$$

$$Q_{E120} = \Delta H_{AD}$$

3.5.3. Calor para el intercambiador de calor E-130

Tabla 24.

Condiciones de temperatura para el intercambiador E-130

Parámetros	Temperatura
Corriente de entrada (T ₁)	20 °C
Corriente de salida (T ₂)	70 °C

Entalpía para el agua “W”

$$\Delta H_W = n_W \left(C_{pW}(T_2) - C_{pW}(T_1) \right)$$

$$Q_{E130} = \Delta H_W$$

3.5.4. Calor para el tanque de agitación B-140

Tabla 25.

Condiciones de temperatura para el intercambiador B-140

Parámetros	Temperatura
Corriente de entrada (T ₂)	70 °C
Corriente de salida (T ₃)	30 °C

Entalpía para el ácido esteárico

$$\Delta H_{ae} = n_{ae} \left(\int_{T_2}^{T_{fae}} C_{pae}(T) dT + \int_{T_{fae}}^{T_3} C_{pae}(T) dT \right)$$

Entalpía para el alcohol cetílico

$$\Delta H_{ac} = n_{ac} \left(\int_{T_2}^{50^\circ\text{C}} C_{pac}(T) dT + \int_{38^\circ\text{C}}^{T_3} C_{pac}(T) dT \right)$$

Entalpía para el estearato de glicerilo

$$\Delta H_{eg} = n_{eg} \left(\int_{T_2}^{57^\circ\text{C}} C_{peg}(T) dT + \int_{40^\circ\text{C}}^{T_3} C_{pac}(T) dT \right)$$

Entalpía para la corriente de ceras

$$\Delta H_C = \Delta H_{ae} + \Delta H_{ac} + \Delta H_{eg}$$

Entalpía para la glicerina

$$\Delta H_g = n_g (C_{pg}(T_3) - C_{pg}(T_2))$$

Entalpía para el benzoato de sodio

$$\Delta H_{bs} = n_{bs} \left(\int_{T_2}^{T_3} C_{pbs}(T) dT \right)$$

Entalpía para el butilenglicol

$$\Delta H_b = n_b \left(\int_{T_2}^{T_3} C_{pb}(T) dT \right)$$

Entalpía para el propilenglicol

$$\Delta H_{pr} = n_{pr} \left(C_{ppr}(T_3) - C_{ppr}(T_2) \right)$$

Entalpía para la corriente de excipientes

$$\Delta H_W = \Delta H_g + \Delta H_{bs} + \Delta H_b + \Delta H_{pr}$$

Entalpía del agua

$$\Delta H_W = n_W \left(C_{pW}(T_3) - C_{pW}(T_2) \right)$$

Entalpía de la vitamina E

$$\Delta H_v = n_v \left(C_{pv}(T_3 - T_1) \right)$$

Entalpía del Aceite de cannabidiol

$$\Delta H_{CBD} = n_{CBD} \left(C_{pCBD}(T_3 - T_1) \right)$$

Entalpía para la corriente de principios activos

$$\Delta H_{PC} = \Delta H_{CBD} + \Delta H_v$$

$$Q_{B140} = \Delta H_C + \Delta H_{AD} + \Delta H_W + \Delta H_{PC}$$

Por lo tanto, se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 26.*Resultados del balance de energía*

Parámetro	Proceso de producción de suero facial a 0.72 atmósferas			
	Tanque de Calentamiento B-110	Intercambiador de Calor E-120	Intercambiador de Calor E-130	Tanque de Agitación B-140
Entalpías de Ceras (kJ/kg)	2575	-	-	-116.80
Entalpías del Principio Activo (kJ/kg)	-	-	-	18.42
Entalpías de Aditivos (kJ/kg)	-	105.70	-	-85.58
Entalpías de Agua Destilada (kJ/kg)	-	-	209.30	-167.50
Temperatura (°C)	20 - 70	20-70	20-70	70-30
Calor Total (kJ)	30.90	0.7269	79.37	-65.45

4. DISCUSIÓN

4.1. Formulación maestra

Para obtener la formulación maestra, se mantuvo constantes los factores externos que influyen en la producción del suero, es decir, se controla los tiempos de agitación y la temperatura de mezclado durante la adición de los componentes, por tanto, se disminuye la variación en los factores de estudio.

Las materias primas presentes en la formulación fueron seleccionadas por su presencia en varios productos cosméticos, la afinidad química entre el cannabidiol y la emulsión y el modo de acción sobre la piel. El estearato de glicerilo y el ácido esteárico son compuestos oleosos utilizados ampliamente para espesar productos con baja afinidad química, formando bases estables para las emulsiones, además, acondiciona y mejora el aspecto físico de la piel (Ramírez Suárez & Ramírez Calderón, 2018). Se optó por especificar como factor de estudio la concentración del alcohol cetílico debido a sus propiedades para mejorar la apariencia reológica del fluido y estabilizar la emulsión, también actúa sobre la piel para prevenir la resequedad por pérdida excesiva de agua (American College of Toxicology, 1988). El uso de los tres compuestos evita la separación en fases de la emulsión provocado por la concentración de aceite de cannabidiol en el producto.

Las concentraciones de CBD presente en el aceite utilizado se obtuvo a partir de un análisis de cromatografía de gases, los resultados se especifican en la Tabla 7. De acuerdo con investigaciones realizadas, los cosméticos con base de cannabis tienen una concentración entre 0.87 y 4.61 mg CBD/g de producto (Huber et al., 2020b). Tomando en consideración lo anterior, en la Tabla 13 se especifican las cantidades de cannabidiol presente en las formulaciones iniciales y estos valores se encuentran en el rango establecido, lo que valida el uso de estos niveles de estudio.

La concentración de THC en el aceite utilizado no fue detectado por cromatografía, debido a que las cantidades de este compuesto en la materia prima son muy bajas y no se encuentra dentro del rango de aplicación de la curva de calibración utilizada, por consiguiente, la cantidad de tetrahidrocannabinol presente en el suero es imperceptible por la cantidad de aceite utilizado. (Normativa Técnica Sanitaria Para La Regulación y Control de Productos Terminados de Uso y Consumo Humano Que Contengan Cannabis No Psicoactivo o Cáñamo - RESOLUCIÓN ARCSA-DE-002-2021-MAFG, 2021).

Durante el proceso de agitación el ingreso de aire era inminente, sin embargo, se observó con mayor intensidad cuando las velocidades se mantenían en 1500 rpm. Al ser un líquido más fluido, las burbujas de aire generaban una apariencia espumosa que se perdía después de varios días desde su elaboración.

Los sueros normalmente tienen un aspecto líquido, poco viscoso y con altas concentraciones del principio activo (Benítez & Povedano, 2020), de modo que, para determinar las especificaciones técnicas como se observan en la Tabla 11, se utilizaron los resultados del análisis de estabilidad. Las propiedades organolépticas están basadas en los ensayos de prueba y error de la formulación principal, además se tomó en consideración las variables que afectan el direccionamiento del producto para un amplio grupo de personas, es decir, se evitaron aromas fuertes, aspectos grumosos y colores poco atractivos. También, las propiedades fisicoquímicas se establecieron por medio de análisis bibliográfico y resultados de laboratorio. En relación con el pH, se conoce que el correcto funcionamiento de la piel como barrera natural se da únicamente en condiciones ácidas de pH, 4.2 y 6.9, (Mancilla, 2017), por lo cual se estableció un punto medio para evitar cambios significativos en la composición química de la piel. La densidad del producto se estableció de acuerdo con los datos del estudio realizado por Huber, (2020) a los cosméticos con cannabidiol, donde especifica que los productos con consistencia viscosa tienen en promedio $0.9 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ como valor de densidad. La viscosidad y tiempo de humectación fueron establecidas de acuerdo con el comportamiento promedio de las formulaciones de prueba.

Los tiempos de humectación ayudan a acercar el comportamiento de absorción del producto sobre la piel. Para esto, se realizó un ensayo únicamente con agua, donde se observa que la humectación demora más del doble de tiempo en comparación con la dilución del producto, lo que valida su futuro desempeño. Esto se da debido a que las pruebas de draves permiten al formulador simular la capacidad del producto para adherirse a la piel y los bellos de la misma por medio de fibras de algodón (Brea Hernando et al., 2015).

4.2. Análisis de estabilidad preliminar

A pesar de que seis de las ocho muestras y sus réplicas mostraron signos de separación durante el estrés térmico, no se obtienen los mismos resultados para la centrifugación (véase en Tabla 14), sin embargo, los resultados de la centrifugación únicamente cuentan como un paso inicial para

determinar emulsiones altamente incompatibles, pero no sustituye a un análisis de estabilidad (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2004)

La separación de fases en las muestras en estabilidad no fue inmediata, lo que puede entenderse como la existencia de cierta cohesión entre las sustancias químicas, no obstante, los cambios de temperatura afectaron la funcionalidad del compuesto estabilizante.

Después del tiempo asignado para el proceso de estabilidad preliminar únicamente se obtuvieron dos muestras estables, fórmulas 3 y 7, estas soportaron el estrés térmico sin presentar variaciones en su aspecto.

4.3. Análisis reológico

El modelo reológico establecido con las variables, gradiente de velocidad y viscosidad (Tabla 15) permitió especificar si existen diferencias significativas en los datos obtenidos de una muestra en el día 0, antes de ingresar a estabilidad, y en el día 12, a su salida del análisis. A través del análisis de varianzas (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05, los valores - p son mayores que este para ambas formulaciones, lo que demuestra que no existe diferencia significativa entre las medias con un nivel de confianza del 95 % sobre la variable de respuesta (Pulido & de la Vara, 2008).

Los reogramas obtenidos de las dos formulaciones,

Figura 11, nos muestra un aumento en el esfuerzo cortante cuando la gradiente de velocidad aumenta, lo que no sucede con la viscosidad, donde se visualiza una disminución en sus valores frente al mismo comportamiento de la velocidad. Con esto se especifica que el suero presenta un comportamiento potencial, ajustándose al modelo de Ostwald de Waele o Ley de la Potencia (Rojas et al., 2012).

En la

Figura 13, se observa los diagramas de viscosidad y esfuerzo cortante versus la gradiente de velocidad a temperatura corporal (37 °C) para la formulación 3, donde las variables dependientes disminuyen frente a los mismos valores en la variable independiente en comparación con los reogramas obtenidos a 20 °C, es decir que el producto tiene mayor fluidez cuando existe un aumento de temperatura. Este comportamiento también se puede evidenciar en la formulación 7, véase en la Figura 17, (Ocampo, 2018).

Las ecuaciones de los modelos reológicos fueron obtenidas por medio de regresión matemática potencial y los resultados se pueden ver en la Tabla 18. Los coeficientes de determinación de estas ecuaciones presentan valores mayores al 0.97, con lo que se afirma el ajuste de los datos a cada modelo. (Pulido & de la Vara, 2008).

El comportamiento reológico se asocia con los parámetros de las ecuaciones obtenidas en los reogramas, (Tabla 17), siendo el coeficiente de viscosidad “k” mayor a cero y el índice de comportamiento reológico “n” menor a 1, lo que caracteriza a un fluido pseudoplástico, lo cual confirma la disminución de la viscosidad frente a la gradiente de velocidad (Ocampo, 2018).

4.4. Balance de masa

El balance de masa se realizó para las cantidades de materia prima utilizadas en la formulación 3, debido a que se tomó en consideración que es una composición más sencilla por contener menor cantidad de activo.

En la

Tabla 20, se realizó el cálculo de grados de libertad del sistema global, donde las cinco incógnitas son: los flujos másicos de los compuestos de ingreso y el flujo másico de salida; mientras que las ecuaciones independientes constituyen el balance de los cuatro componentes, dando como resultado un grado de libertad. Para eliminarlo, se especificó una base de cálculo para el flujo másico de salida de 0.4 kg de suero facial, siendo esta la cantidad producida durante los ensayos en el laboratorio.

De acuerdo con la Tabla 21, el componente con mayor concentración utilizado es el agua, debido a que es el vehículo de las demás materias primas y en menor cantidad se utiliza el principio activo, ya que al ser una sustancia con altas concentraciones se necesitará en menor cantidad.

4.5. Balance de energía

Las materias primas se separaron en cuatro corrientes de entrada debido al tratamiento previo para ingresar al tanque de agitación B-170 que requiere cada una, es decir, las ceras deben fundirse a 70 °C, mientras que los excipientes y el agua únicamente deben calentarse a la misma temperatura para evitar choque térmico durante el mezclado. El proceso de agitación debe realizarse a estas condiciones porque las ceras se vuelven nuevamente sólidas frente a temperaturas inferiores a la de fusión (American College of Toxicology, 1988).

Los fitocannabinoides presentes en el aceite de cannabis deben ingresarse en condiciones ambientales para evitar la descarboxilación de estos compuestos (Lewis-Bakker et al., 2019), lo que provoca cambios en su función sobre la piel. A pesar de que esta reacción ocurre a altas temperaturas, es conveniente cuidar el principio activo frente a un potencial daño o restructuración de la formulación.

Para el balance de energía se considera que la energía potencial es igual a cero por que no existe una distancia vertical que influya en las corrientes de entrada y salida, la energía cinética también es cero, porque no hay cambio en las velocidades, ni en el volumen del tanque, por ende, la cantidad de masa de ingreso y salida es igual. El trabajo aportado por el agitador se lo desprecia porque no está asociado a la masa y se mantiene constante durante el proceso (Felder, 2004).

Las materias primas utilizadas son líquidas y sólidas, por tanto, existe una igualdad entre los valores de C_v y C_p (Felder, 2004), como consecuencia se obtienen valores semejantes de la energía interna y la entalpía de los compuestos, debido a esto se utilizaron las ecuaciones polinómicas de los calores específicos para ajustarlos a las temperaturas de operación.

En la Tabla 26, se exponen los resultados del balance de energía del proceso, donde se puede observar que los equipos con mayor gasto energético son el intercambiador de calor E-130 y el tanque de calentamiento B-110, con valores de 79.39 kJ y 30.97 kJ respectivamente. Esto se da debido a que, la cantidad de sustancias que procesan contempla casi al 90% de la cantidad total de materia prima presente en la formulación y durante esto aumentan la temperatura de estas sustancias en 50°C.

5. CONCLUSIONES

- A través de los ensayos de prueba y error, se obtuvo una formulación maestra donde se determinó las materias primas y las concentraciones óptimas para ser compatibles con el principio activo, así también de forma experimental se establecieron las propiedades organolépticas y fisicoquímicas compatibles para su uso como cosmético facial.
- Mediante los ensayos estadísticos, reológicos y de estabilidad preliminar, se encontraron las condiciones de producción del suero facial, así también la composición óptima para su formulación, indicando que es necesario 1000 rpm para crear una emulsión de aceite de CBD al 1,5% y 0.5% de alcohol cetílico.
- La diferencia entre las dos muestras finales se da únicamente en la cantidad de aceite que contiene, como consecuencia, se establece la formulación 3 como óptima para este proceso, debido a que contiene menor cantidad de activo de la cual se podrá obtener 1.014 mg de cannabidiol por cada gota del producto.
- Por medio de los análisis de estabilidad se identificó que las muestras realizadas a mayor velocidad de agitación presentan menor estabilidad en el tiempo frente al estrés térmico, debido al ingreso de burbujas de aire que influyen negativamente en el tiempo de vida, aspecto y estabilidad del producto (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, 2004).
- Los resultados obtenidos del ANOVA determinan que una emulsión realizada a 1000 rpm de velocidad y una concentración de alcohol cetílico al 1 %, soporta una cantidad de CBD entre 1.013 y 1.418 mg y no muestra diferencias significativas en su viscosidad después de su proceso de estabilidad preliminar.
- El análisis reológico determinó que el suero facial es un fluido pseudoplástico, el cual, por acción de una fuerza externa provoca que la viscosidad del fluido disminuya. Este comportamiento se intensifica cuando la temperatura del producto aumenta, lo que es deseado para este tipo de cosméticos, ya que ayuda a extenderlo sobre la piel con menor desgaste por fricción (Lavaselli & Rasia, 2004).
- Los resultados obtenidos del balance de masa establecen que a partir de 0.4 kg de suero facial producido se necesitan 0.012 kg de ceras, 0.002 kg de principio activo, 0.007 kg de aditivos y 0.379 kg de agua.

- El balance de energía determinó que para producir 0.40 kg de suero facial hidratante, la cantidad de calor necesaria para el tanque de agitación B-110 es 30.9 kJ, el intercambiador de calor E-120 es 0.727 kJ, el intercambiador de calor E-130 es 79.37 kJ y para el tanque de agitación B-170 es -65.45 kJ.

6. RECOMENDACIONES

- Los datos obtenidos de la estabilidad preliminar de cada formulación permiten determinar la capacidad de la emulsión para mantenerse estable frente a cambios ambientales, sin embargo, se recomienda realizar el proceso de estabilidad natural en condiciones reales de comercialización para determinar la vida útil del producto.
- Con los datos obtenidos en el balance de masa y energía para el proceso de producción, se recomienda realizar el diseño del tanque de mezclado B-170 y establecer las condiciones de operación óptimas, así también el escalado de las experimentaciones en laboratorio.
- Realizar pruebas de sensibilidad y funcionalidad in vivo de las muestras, de tal forma que pueda dirigirse la formulación para un público específico de acuerdo con su desempeño en la piel, dado que estas formulaciones bases fueron obtenidas únicamente por análisis bibliográficos y pruebas in vitro.
- Se recomienda aplicar los análisis microbiológicos establecidos por el Servicio Ecuatoriano de Normalización en la Norma Técnica Ecuatoriana NTE INEN 2867.
- En esta investigación se analizó el comportamiento de un estabilizador de emulsiones, con ayuda de estos datos, se recomienda aplicar un nuevo diseño experimental donde se analice el comportamiento de otros emulsionantes frente a la presencia del cannabidiol.
- Se recomienda realizar el análisis del costo y beneficio de la producción de suero facial para las dos muestras estables obtenidas, de tal forma se pueda establecer un nuevo factor para la selección de la formulación óptima.

7. CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta, X., Amiguet, P., Arana, X., Arnoso, A., Bernabeu, J., Bouso, J., Brotons, H., Casals, O., Cebrián, J., Cerezo, M., Wlgorriaga, E., Feliu, J., Gálvez, M., Hinojosa, M., Levayer, L., Llor, A., Madera, H., Manjón- Cabeza, A., Marín- Gutiérrez, I., ... Val, I. (2017). *Las sendas de la regulación del cannabis en España* (D. P. Martínez Oró, Ed.). Edicions Bellaterra.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (2004). *Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos*. ANVISA.
- Alpert, B., & Farris, P. (2018). *Adiós al azúcar: Pierde peso, siéntete bien y luce más joven - Brooke Alpert, Patricia Farris - Google Libros* (Segunda, Vol. 1). Océano Expres. https://books.google.com.ec/books?id=PMiLDwAAQBAJ&pg=PT86&dq=HUMECTANTES&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigko_Th6XyAhV6JzQIHZz3BV4Q6AEwAHoECAsQAg#v=onepage&q=HUMECTANTES&f=false
- American College of Toxicology. (1988). Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. *Journal of the American College of Toxicology*, 7(3), 359–413. <https://doi.org/10.3109/10915818809023137>
- Arias, W., Aguilar, M., Ramírez, M., & Quintana-Zavala, D. (2020). El papel de la reología en la caracterización de fluidos: Análisis reológico de dispersiones de almidón de distintas fuentes. *Latin-American Journal of Physics Education*, 14(4). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7840899>
- Avello, M. L., Pastene, E. N., Fernández, P. R., & Códova, P. M. (2017). Potencial uso terapéutico de cannabis. *Revista Medica de Chile*, 145(3), 360–367. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>
- Baglay, A. K., Gurariy, L. L., & Kuleshov, G. G. (1988). Physical properties of compounds used in vitamin synthesis. *J. Chem. Eng. Data*, 33, 512–518.
- Benitez, M., & Povedano, M. (2020). Principios activos utilizados en la formulación de cosméticos antiejecimiento para el contorno de ojos. *Universidad Católica de Córdoba*. http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/2814/1/TF_Benitez_Povedano.pdf

- Bielsa, I. (2005). Indicaciones y contraindicaciones de los cosméticos en las distintas etapas de la vida. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 33(3), 137–138.
- Brea Hernando, I., Luisa Crespo Arcilla, M., Rivas Recio, P., & Denia Lafuente, R. (2015). Módulo I Introducción a La Cosmética Y Dermofarmacia. *Universidad Nacional de Educación a Distancia*, 1–128.
- Campos, D. (2019). *Joven para siempre: Descubre la llave del antienviejecimiento* - Daniel Campos - Google Libros. Penguin Random House Grupo Editorial USA. https://books.google.com.ec/books?id=Da0DwAAQBAJ&pg=PT92&dq=HUMECTANTES&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigko_Th6XyAhV6JzQIHZz3BV4Q6AEwAXoECAUQAg#v=onepage&q=HUMECTANTES&f=false
- Cuevas, A. S. (2015). *Cosméticos y equipos para los cuidados estéticos de higiene ...* - Ana Sánchez Cuevas - Google Libros (A. Sánchez Cueva, Ed.; 5.0, p. 17). Editorial Elearning S.L. https://books.google.com.ec/books?id=27RWDwAAQBAJ&pg=PA17&dq=cosmetico&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwiz8e_CqpryAhWcVTABHYb8BBkQ6AEwAHoECAoQAg#v=onepage&q=cosmetico&f=false
- Eagelston, L. R. M., Yazd, N. K. K., Patel, R. R., Flaten, H. K., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2018). Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology Online Journal*, 24(6). <https://doi.org/10.5070/d3246040706>
- Embelton, F. (2020, June 30). *The Best Face Serum To Transform Your Skin* | Marie Claire. <https://www.marieclaire.co.uk/beauty/skincare/best-face-serum-24325>
- Escutia, M., Roldán, M., Zarcos, A., Errejón, N., Redondo, L., Lavado, B., & LastNameGavaldá, N. (2013). *Cosmética econatural para profesionales* (M. Escutia & M. Roldán, Eds.; Tercera, Vol. 1). Asociación Vida Sana. https://ecoestetica.org/wp-content/uploads/2017/08/guia_cosmetica30-08-17def.pdf
- *Normativa Técnica Sanitaria para la regulación y control de productos terminados de uso y consumo humano que contengan Cannabis No Psicoactivo o Cañamo* - RESOLUCIÓN ARCSA-DE-002-2021-MAFG, (2021) (testimony of Mauro Antonio Falconí García). https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/02/Resolucion-ARCSA-DE-002-2021-MAFG_Normativa-Tecnica-Sanitaria-para-la-regulacion-y-control-

de-productos-terminados-de-uso-y-consumo-humano-que-contengan-Cannabis-No-Psicoactivo-o-Canamo.pdf

- Felder, R. (2004). *Principios elementales de los procesos químicos* (Tercera). Limusa Wiley.
- Ferrer, G., Barreneche, C., Palacios, A., Solé, A., Fernández, A. I., & Cabeza, L. F. (2017). Empirical equations for viscosity and specific heat capacity determination of fatty acids. *Journal of Energy Storage*, 10, 20–27. <https://doi.org/10.1016/J.EST.2016.11.007>
- Fiorini, D., Molle, A., Nabissi, M., Santini, G., Benelli, G., & Maggi, F. (2019). Valorizing industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) by-products: Cannabidiol enrichment in the inflorescence essential oil optimizing sample pre-treatment prior to distillation. *Industrial Crops and Products*, 128, 581–589. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.10.045>
- Fiume, M. M., Bergfeld, W. F., Belsito, D. v., Hill, R. A., Klaassen, C. D., Liebler, D., Marks, J. G., Shank, R. C., Slaga, T. J., Snyder, P. W., & Andersen, F. A. (2012). Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 31(5_suppl), 245S-260S. <https://doi.org/10.1177/1091581812461381>
- Galindo, I. S., & Mosqueira, L. M. (2013). *Cosmetología para estética y belleza*.
- Gea, M. J. (2020, April 9). *El cannabidiol o CBD como materia prima en cosmética natural*. <https://www.mentactiva.com/cbd-en-cosmetica-natural/>
- Gómez- Arias, E., Andaverde, J., Santoyo, E., & Urquiza, G. (2009). Determinación de la viscosidad y su incertidumbre en fluidos de perforación usados en la construcción de pozos geotérmicos: aplicación en el campo de Los Humeros, Puebla, México. *SciELO*. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1026-87742009000200018
- Huber, S., Harder, M., Funck, K., Erharter, K., Popp, M., Bonn, G. K., & Rainer, M. (2020a). Novel Room Temperature Ionic Liquid for Liquid-Phase Microextraction of Cannabidiol from Natural Cosmetics. *Separations*. <https://doi.org/10.3390/separations7030045>
- Huber, S., Harder, M., Funck, K., Erharter, K., Popp, M., Bonn, G. K., & Rainer, M. (2020b). Novel Room Temperature Ionic Liquid for Liquid-Phase Microextraction of Cannabidiol from Natural Cosmetics. *Separations* 2020, Vol. 7, Page 45, 7(3), 45. <https://doi.org/10.3390/SEPARATIONS7030045>
- Kong, Y. X., Di, Y. Y., Qi, Y. D., Yang, W. W., & Tan, Z. C. (2009). Low temperature heat capacities and standard molar enthalpy of formation of sodium benzoate C₆H₅COONa (s). *Thermochimica Acta*, 488(1–2), 27–32. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2008.12.029>

- Lavaselli, S. A., & Rasia, R. J. (2004). Reología y Estabilidad de Excipientes para Productos Dermatológicos, elaborados con Concentraciones Variables del mismo Emulgente. *Acta Farm. Bonaerense*, 23(1), 59–66.
- Lebedeva, N. D. (1964). Heats of combustion of monocarboxylic acids. *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)*, 38, 1435–1437.
- León Soria, N. (2017). Aspectos químicos y farmacológicos de los componentes de Cannabis sativa “marihuana” . *UV SCIENTIA*, 9(1).
- Lewis-Bakker, M. M., Yang, Y., Vyawahare, R., & Kotra, L. P. (2019). Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(3), 183–194. https://doi.org/10.1089/CAN.2018.0067/SUPPL_FILE/SUPP_FIG6.PDF
- Mancilla, M. (2017). *Cosmetología y patologías de la piel* (Areandina, Ed.). Fundación Universitaria del Área Andina. <https://digitk.areandina.edu.co/handle/areandina/1248>
- Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(5), 471–474. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000334>
- Mosselman, C., & Dekker, H. (1975). Enthalpies of formation of n-alkan-1-ols. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 71, 417–424. <https://doi.org/10.1039/F19757100417>
- Mosselman, C., Mourik, J., & Dekker, H. (1974). Enthalpies of phase change and heat capacities of some long-chain alcohols. Adiabatic semi-microcalorimeter for studies of polymorphism. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 6(5), 477–487. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(74\)90009-3](https://doi.org/10.1016/0021-9614(74)90009-3)
- Nazish, N. (2019). *Everything You Need To Know About CBD Skincare*. Forbes. <https://www.forbes.com/sites/nomanazish/2020/12/30/everything-you-need-to-know-about-cbd-skincare/#357976733abf>
- Nováková, P. (2018). *Use of technical hemp in the construction industry*. <https://doi.org/10.1051/mateconf/201814603011>
- Ocampo, R. D. (2018). Reología aplicada a sistemas alimentarios. *Editorial Grupo Compás*. <http://142.93.18.15:8080/jspui/bitstream/123456789/270/1/CORRECCIONES-ilovepdf-compressed.pdf>

- Pérez, T., Rodríguez, Y., Morales, I., Soler, D. M., & Martín, N. de la P. (2011). Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de *Rhizophora mangle* L. Rheological behavior and extensibility of a semi-solid formulation of the aqueous extract of *Rhizophora mangle* L. *Tecnología, Ciencia, Educación*, 26(2), 75–79. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48221175003%0ACómo>
- Pulido, H., & de la Vara, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos* (2nd ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Ramírez Navas, J. S. (2006). *Introducción a la Reología de Alimentos* (Vol. 1). Recitela. <http://revistareciteia.es.tl/>
- Ramírez Suárez, T., & Ramírez Calderón, I. (2018). *OBTENCIÓN Y PROPUESTA DE PRODUCCIÓN POR LOTES DE UN REPELENTE NATURAL A BASE DE ACEITE DE NEEM*. https://pirhua.udep.edu.pe/bitstream/handle/11042/3456/ING_600.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Riera, E. (2015). *El gran libro del cannabis*. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=j__NDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT3&dq=cannabidiol+cremas+para+cabello+&ots=9dAmaeakEX&sig=kdblx9TJ7Jl59koiwInhGaWKI WY#v=onepage&q&f=false
- Rodríguez, A. (2020, August 3). *CBD: ¿Cuáles son los mejores productos del 2021?* https://www.guiadesuplementos.es/cbd/#El_aceite_CBD_de_canamo_5
- Rodríguez Ruíz, R. (2021). Lo que tu piel dice de ti: Los secretos de un dermatólogo sobre los remedios ... - Ricardo Ruiz Rodríguez - Google Libros. In *Lo que tu piel dice de ti: Los secretos de un dermatólogo sobre los remedios, tratamientos y avances para un resultado 10* (1st ed., Vol. 1). La Esfera de los Libros. <https://books.google.com.ec/books?id=CxEoEAAAQBAJ&pg=PT118&dq=conservantes+cosmeticos&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwitpPG89ZryAhUOWa0KHWamBo0Q6AEwBnoECAgQAg#v=onepage&q=conservantes%20cosmeticos&f=false>
- Rojas, O., Briceño, M. B., & Avendaño, J. (2012). Fundamentos de reología. *Fundamentos de Reología*, 3.

- Salazar Palomo, C. (2016). *Asesoramiento y venta de productos y servicios para la imagen ...* - Cristina Salazar Palomo - Google Libros (Vol. 1). Editorial Elearning, S.L. . <https://books.google.com.ec/books?id=m7FWDwAAQBAJ&pg=PA30&dq=controlador+de+ph&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjT1cPwjqXyAhV1JDQIHg0BZoQ6AEwCHoECAoQAg#v=onepage&q=controlador%20de%20ph&f=false>
- Silbert, L. S., Daubert, B. F., & Mason, L. S. (1965). The heats of combustion, formation, and isomerization of isomeric monoglycerides. *J. Phys. Chem.*, 69, 2887–2894.
- Solares Ramírez, A. D. (2020). *Formulación de productos cosméticos a partir de aceite esencial de hojas y frutos de la pimienta dioica (Pimenta dioica (L.) Merrill), proveniente de tres niveles altitudinales de alta verapaz y petén.* [http://www.repositorio.usac.edu.gt/13564/1/Astrid Dinora Solares Ramírez.pdf](http://www.repositorio.usac.edu.gt/13564/1/Astrid%20Dinora%20Solares%20Ram%C3%ADrez.pdf)
- Solymosi, K., & Kofalvi, A. (2016). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(13). <https://doi.org/10.2174/1389557516666161004162133>
- Tóth, K. F., Ádám, D., Bíró, T., & Oláh, A. (2019). Cannabinoid signaling in the skin: Therapeutic potential of the “c(ut)annabinoid” system. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24050918>
- Ward, T. L., Vicknair, E. J., Singleton, W. S., & Feuge, R. O. (1953). Some thermal properties of 1-moxostearin, 1-aceto-3-stearin and 1,2-diaceto-3-stearin. *Journal of Physical Chemistry*, 59(1), 4–7. <https://doi.org/10.1021/J150523A002>
- Zorebski, E., & Góralski, P. (2007). Molar heat capacities for (1-butanol + 1,4-butanediol, 2,3-butanediol, 1,2-butanediol, and 2-methyl-2,4-pentanediol) as function of temperature. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 39(12), 1601–1607. <https://doi.org/10.1016/J.JCT.2007.04.011>

8. BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, X., Amiguet, P., Arana, X., Arnoso, A., Bernabeu, J., Bouso, J., Brotons, H., Casals, O., Cebrián, J., Cerezo, M., Wlgorriaga, E., Feliu, J., Gálvez, M., Hinojosa, M., Levayer, L., Llort, A., Madera, H., Manjón- Cabeza, A., Marín- Gutiérrez, I., ... Val, I. (2017). *Las sendas de la regulación del cannabis en España* (D. P. Martínez Oró, Ed.). Edicions Bellaterra.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (2004). *Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos*. ANVISA.
- Alpert, B., & Farris, P. (2018). *Adiós al azúcar: Pierde peso, siéntete bien y luce más joven* - Brooke Alpert, Patricia Farris - Google Libros (Segunda, Vol. 1). Océano Expres. https://books.google.com.ec/books?id=PMiLDwAAQBAJ&pg=PT86&dq=HUMECTANTES&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigko_Th6XyAhV6JzQIHZz3BV4Q6AEwAHoECAsQA#v=onepage&q=HUMECTANTES&f=false
- American College of Toxicology. (1988). Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. *Journal of the American College of Toxicology*, 7(3), 359–413. <https://doi.org/10.3109/10915818809023137>
- Andueza, I., Cabrera, A., & Padilla, F. de J. (2015). Evaluación del comportamiento reológico y pH de una crema exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (Theobroma cacao) nacional. *Revista de La Facultad de Farmacia*, 77(1y2), 40–45. <https://doi.org/10.54305/RFF.V77I1Y2.8178>
- Arias, W., Aguilar, M., Ramírez, M., & Quintana-Zavala, D. (2020). El papel de la reología en la caracterización de fluidos: Análisis reológico de dispersiones de almidón de distintas fuentes. *Latin-American Journal of Physics Education*, 14(4). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7840899>
- Avello, M. L., Pastene, E. N., Fernández, P. R., & Códova, P. M. (2017). Potencial uso terapéutico de cannabis. *Revista Médica de Chile*, 145(3), 360–367. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>

- Baglay, A. K., Gurariy, L. L., & Kuleshov, G. G. (1988). Physical properties of compounds used in vitamin synthesis. *J. Chem. Eng. Data*, 33, 512–518.
- Benitez, M., & Povedano, M. (2020). Principios activos utilizados en la formulación de cosméticos antiejejecimiento para el contorno de ojos. *Universidad Católica de Córdoba*. http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/2814/1/TF_Benitez_Povedano.pdf
- Bielsa, I. (2005). Indicaciones y contraindicaciones de los cosméticos en las distintas etapas de la vida. *Medicina Cutanea Ibero-Latinoamericana*, 33(3), 137–138.
- Brea Hernando, I., Luisa Crespo Arcilla, M., Rivas Recio, P., & Denia Lafuente, R. (2015). Módulo I Introducción a La Cosmética Y Dermofarmacia. *Universidad Nacional de Educación a Distancia*, 1–128.
- Bocanegra, O. (2012). *Aplicación de los sistemas de emulsión múltiple W/O/W y O/W/O en la industria cosmética*.
- Campos, D. (2019). *Joven para siempre: Descubre la llame del antienvjecimiento - Daniel Campos - Google Libros*. Penguin Random House Grupo Editorial USA. https://books.google.com.ec/books?id=-Da0DwAAQBAJ&pg=PT92&dq=HUMECTANTES&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigko_Th6XyAhV6JzQIHZz3BV4Q6AEwAXoECAUQAg#v=onepage&q=HUMECTANTES&f=false
- Cuevas, A. S. (2015). *Cosméticos y equipos para los cuidados estéticos de higiene ... - Ana Sánchez Cuevas - Google Libros* (A. Sánchez Cueva, Ed.; 5.0, p. 17). Editorial Elearning S.L.
- Eageleston, L. R. M., Yazd, N. K. K., Patel, R. R., Flaten, H. K., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2018). Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology Online Journal*, 24(6). <https://doi.org/10.5070/d3246040706>
- Embelton, F. (2020, June 30). *The Best Face Serum To Transform Your Skin | Marie Claire*. <https://www.marieclaire.co.uk/beauty/skincare/best-face-serum-24325>
- Escutia, M., Roldán, M., Zarcos, A., Errejón, N., Redondo, L., Lavado, B., & LastNameGavaldá, N. (2013). *Cosmética econatural para profesionales* (M. Escutia & M. Roldán, Eds.; Tercera, Vol. 1). Asociación Vida Sana. https://ecoestetica.org/wp-content/uploads/2017/08/guia_cosmetica30-08-17def.pdf

- Figuerola, C. (2019). *ANÁLISIS Y ESTUDIO DE COSMÉTICOS CON PRODUCTOS NATURALES*.
- Fiume, M. M., Bergfeld, W. F., Belsito, D. v, Hill, R. A., Klaassen, C. D., Liebler, D., Marks, J. G., Shank, R. C., Slaga, T. J., Snyder, P. W., & Andersen, F. A. (2012). Safety Assessment of Propylene Glycol, Tripropylene Glycol, and PPGs as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*. <https://doi.org/10.1177/1091581812461381>
- *Normativa Técnica Sanitaria para la regulación y control de productos terminados de uso y consumo humano que contengan Cannabis No Psicoactivo o Cañamo - RESOLUCIÓN ARCSA-DE-002-2021-MAFG*, (2021) (testimony of Mauro Antonio Falconí García). https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/02/Resolucion-ARCSA-DE-002-2021-MAFG_Normativa-Tecnica-Sanitaria-para-la-regulacion-y-control-de-productos-terminados-de-uso-y-consumo-humano-que-contengan-Cannabis-No-Psicoactivo-o-Canamo.pdf
- Felder, R. (2004). *Principios elementales de los procesos químicos* (Tercera). Limusa Wiley.
- Ferrer, G., Barreneche, C., Palacios, A., Solé, A., Fernández, A. I., & Cabeza, L. F. (2017). Empirical equations for viscosity and specific heat capacity determination of fatty acids. *Journal of Energy Storage*, 10, 20–27. <https://doi.org/10.1016/J.EST.2016.11.007>
- Fiorini, D., Molle, A., Nabissi, M., Santini, G., Benelli, G., & Maggi, F. (2019). Valorizing industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) by-products: Cannabidiol enrichment in the inflorescence essential oil optimizing sample pre-treatment prior to distillation. *Industrial Crops and Products*, 128, 581–589. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.10.045>
- Galindo, I. S., & Mosqueira, L. M. (2013). *Cosmetología para estética y belleza*.
- Gea, M. J. (2020, April 9). *El cannabidiol o CBD como materia prima en cosmética natural*. <https://www.mentactiva.com/cbd-en-cosmetica-natural/>
- Gómez- Arias, E., Andaverde, J., Santoyo, E., & Urquiza, G. (2009). Determinación de la viscosidad y su incertidumbre en fluidos de perforación usados en la construcción de pozos geotérmicos: aplicación en el campo de Los Humeros, Puebla, México. *SciELO*. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1026-87742009000200018

- Huber, S., Harder, M., Funck, K., Erharter, K., Popp, M., Bonn, G. K., & Rainer, M. (2020a). Novel Room Temperature Ionic Liquid for Liquid-Phase Microextraction of Cannabidiol from Natural Cosmetics. *Separations*. <https://doi.org/10.3390/separations7030045>
- Huber, S., Harder, M., Funck, K., Erharter, K., Popp, M., Bonn, G. K., & Rainer, M. (2020b). Novel Room Temperature Ionic Liquid for Liquid-Phase Microextraction of Cannabidiol from Natural Cosmetics. *Separations* 2020, Vol. 7, Page 45, 7(3), 45. <https://doi.org/10.3390/SEPARATIONS7030045>
- Journal of the American College of Toxicology. (1982). Final Report on the Safety Assessment of Glyceryl Stearate and Glyceryl Stearate/SE. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF TOXICOLOGY*, 1(4).
- Journal of the American College of Toxicology. (1985). Final Report on the Safety Assessment of Butylene Glycol, Hexylene Glycol, Ethoxydiglycol, and Dipropylene Glycol. *Journal of the American College of Toxicology*, 4(5).
- Journal of the American College of Toxicology. (1988). Final Report on the Safety Assessment of Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Isostearyl Alcohol, Myristyl Alcohol, and Behenyl Alcohol. *Journal of the American College of Toxicology*, 7(3).
- Kong, Y. X., Di, Y. Y., Qi, Y. D., Yang, W. W., & Tan, Z. C. (2009). Low temperature heat capacities and standard molar enthalpy of formation of sodium benzoate C_6H_5COONa (s). *Thermochimica Acta*, 488(1–2), 27–32. <https://doi.org/10.1016/J.TCA.2008.12.029>
- Lavaselli, S. A., & Rasia, R. J. (2004). Reología y Estabilidad de Excipientes para Productos Dermatológicos, elaborados con Concentraciones Variables del mismo Emulgente. *Acta Farm. Bonaerense*, 23(1), 59–66.
- Lebedeva, N. D. (1964). Heats of combustion of monocarboxylic acids. *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)*, 38, 1435–1437.
- Lewis-Bakker, M. M., Yang, Y., Vyawahare, R., & Kotra, L. P. (2019). Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 4(3), 183–194. https://doi.org/10.1089/CAN.2018.0067/SUPPL_FILE/SUPP_FIG6.PDF

- Mancilla, M. (2017). *Cosmetología y patologías de la piel* (Areandina, Ed.). Fundación Universitaria del Área Andina. <https://digitz.areandina.edu.co/handle/areandina/1248>
- Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems. Their use and controversies. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(5), 471–474. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000334>
- Mosselman, C., & Dekker, H. (1975). Enthalpies of formation of n-alkan-1-ols. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 71, 417–424. <https://doi.org/10.1039/F19757100417>
- Mosselman, C., Mourik, J., & Dekker, H. (1974). Enthalpies of phase change and heat capacities of some long-chain alcohols. Adiabatic semi-microcalorimeter for studies of polymorphism. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 6(5), 477–487. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(74\)90009-3](https://doi.org/10.1016/0021-9614(74)90009-3)
- Morés, M., & Silva, J. (2010). *IMPLEMENTACIÓN DE UNA METODOLOGÍA PARA LA DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES REOLÓGICAS*.
- Nagarkatti, P., Pandey, R., Amcaoglu, S., Hegde, V. L., & Nagarkatti, M. (2009). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*, 1(7), 1333–1349. <https://doi.org/10.4155/FMC.09.93>
- Nazish, N. (2019). *Everything You Need To Know About CBD Skincare*. Forbes. <https://www.forbes.com/sites/nomanazish/2020/12/30/everything-you-need-to-know-about-cbd-skincare/#357976733abf>
- Nováková, P. (2018). *Use of technical hemp in the construction industry*. <https://doi.org/10.1051/mateconf/201814603011>
- Ocampo, R. D. (2018). Reología aplicada a sistemas alimentarios. *Editorial Grupo Compás*. <http://142.93.18.15:8080/jspui/bitstream/123456789/270/1/CORRECCIONES-ilovepdf-compressed.pdf>
- Pérez, T., Rodríguez, Y., Morales, I., Soler, D. M., & Martín, N. de la P. (2011). Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de *Rhizophora mangle* L. *Tecnología, Ciencia, Educación*, 26(2), 75–79. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48221175003%0ACómo>
- Ramírez Navas, J. S. (2006). *Introducción a la Reología de Alimentos* (Vol. 1). Recitela. <http://revistareciteia.es.tl/>

- Ramírez Suárez, T., & Ramírez Calderón, I. (2018). *OBTENCIÓN Y PROPUESTA DE PRODUCCIÓN POR LOTES DE UN REPELENTE NATURAL A BASE DE ACEITE DE NEEM*.
https://pirhua.udep.edu.pe/bitstream/handle/11042/3456/ING_600.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Riera, E. (2015). *El gran libro del cannabis*. Editorial RBA Libros S.A.
- Rodríguez, A. (2020, August 3). *CBD: ¿Cuáles son los mejores productos del 2021?*
- Rodríguez Ruíz, R. (2021). Lo que tu piel dice de ti: Los secretos de un dermatólogo sobre los remedios ... - Ricardo Ruiz Rodríguez - Google Libros. In *Lo que tu piel dice de ti: Los secretos de un dermatólogo sobre los remedios, tratamientos y avances para un resultado 10* (1st ed., Vol. 1). La Esfera de los Libros.
- Rojas, O., Briceño, M. B., & Avendaño, J. (2012). Fundamentos de reología. *Fundamentos de Reología*, 3.
- Salazar Palomo, C. (2016). *Asesoramiento y venta de productos y servicios para la imagen ...* - Cristina Salazar Palomo - Google Libros (Vol. 1). Editorial Elearning, S.L.
- Silbert, L. S., Daubert, B. F., & Mason, L. S. (1965). The heats of combustion, formation, and isomerization of isomeric monoglycerides. *J. Phys. Chem.*, 69, 2887–2894.
- Solares Ramírez, A. D. (2020). *Formulación de productos cosméticos a partir de aceite esencial de hojas y frutos de la pimienta dioica (Pimenta dioica (L.) Merrill), proveniente de tres niveles altitudinales de alta verapaz y petén*.
- Solymosi, K., & Kofalvi, A. (2016). Cannabis: A Treasure Trove or Pandora's Box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(13).
<https://doi.org/10.2174/1389557516666161004162133>
- Oláh, A., Tóth, B. I., Borbíró, I., Sugawara, K., Szöllösi, A. G., Czifra, G., Pál, B., Ambrus, L., Kloepper, J., Camera, E., Ludovici, M., Picardo, M., Voets, T., Zouboulis, C. C., Paus, R., & Bíró, T. (2014). Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 3713.
<https://doi.org/10.1172/JCI64628>
- Tóth, K. F., Ádám, D., Bíró, T., & Oláh, A. (2019). Cannabinoid signaling in the skin: Therapeutic potential of the “c(ut)annabinoid” system. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24050918>

- Ward, T. L., Vicknair, E. J., Singleton, W. S., & Feuge, R. O. (1953). Some thermal properties of 1-moxostearin, 1-aceto-3-stearin and 1,2-diaceto-3-stearin. *Journal of Physical Chemistry*, 59(1), 4–7. <https://doi.org/10.1021/J150523A002>
- Whittle, B., Hill, C., Downs, D. V., Gibson, P., & Wheatley, G. W. (2008). *Extraction of pharmaceutically active components from plant materials*.
- World Health Organization. (2018). *CANNABIDIOL (CBD) Critical Review Report* .
- Yao, M. L., & Patel, J. C. (2001). Rheological characterization of body lotions. *Applied Rheology*, 11(2), 83–88. <https://doi.org/10.1515/ARH-2001-0005/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Zorebski, E., & Góralski, P. (2007). Molar heat capacities for (1-butanol + 1,4-butanediol, 2,3-butanediol, 1,2-butanediol, and 2-methyl-2,4-pentanediol) as function of temperature. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 39(12), 1601–1607. <https://doi.org/10.1016/J.JCT.2007.04.011>

ANEXOS

ANEXO A. Resultados de los análisis de estabilidad preliminar

TABLA A. 1.

Datos de los análisis de estabilidad preliminar - Parte A

		Muestra 1.1.	Muestra 1.2.	Muestra 2.1.	Muestra 2.2.
Día 1	pH	5.6	5.6	5.62	5.58
	Densidad	0.992	0.996	0.874	0.873
	Tiempo	16.78	14.23	10.66	12.34
Día 2	pH	5.64	5.61	5.62	5.6
	Densidad	0.99	0.999	0.878	0.873
	Tiempo	14.25	14.98	10.36	12.02
Día 3	pH	5.6	5.58	5.6	5.59
	Densidad	0.99	0.998	0.871	0.877
	Tiempo	15.15	14.39	11.25	12.74
Día 4	pH	5.67	5.58	5.63	5.6
	Densidad	0.998	0.996	0.87	0.875
	Tiempo	15.21	15.11	12.04	11.25
Día 5	pH	5.66	5.52	5.58	5.63
	Densidad	0.995	0.996	0.869	0.874
	Tiempo	14.24	15.88	11.69	12.01
Día 6	pH	5.62	5.6	5.6	5.58
	Densidad	0.992	0.996	0.866	0.872
	Tiempo	16.82	14.23	11.36	11.45
Día 7	pH	5.71	5.65	-	-
	Densidad	0.996	0.999	-	-
	Tiempo	13.98	15.96	-	-
Día 8	pH	5.71	5.63	-	-
	Densidad	0.996	0.999	-	-
	Tiempo	15.32	14.59	-	-
Día 9	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 10	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 11	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 12	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-

TABLA A. 2.

Datos de los análisis de estabilidad preliminar - Parte B

		Muestra 3.1.	Muestra 3.2.	Muestra 4.1.	Muestra 4.2.
Día 1	pH	5.54	5.55	5.69	5.6
	Densidad	0.985	0.988	0.855	0.857
	Tiempo	9.27	10.09	16.45	17.5
Día 2	pH	5.55	5.55	5.69	5.63
	Densidad	0.986	0.988	0.855	0.855
	Tiempo	8.79	9.35	15.55	17.39
Día 3	pH	5.56	5.55	5.64	5.65
	Densidad	0.985	0.987	0.853	0.858
	Tiempo	10.21	8.54	17.36	17.51
Día 4	pH	5.54	5.54	5.67	5.62
	Densidad	0.985	0.986	0.856	0.855
	Tiempo	9.32	9.16	15.36	16.22
Día 5	pH	5.55	5.56	5.67	5.66
	Densidad	0.985	0.987	0.854	0.856
	Tiempo	9.45	10.99	16.57	17.14
Día 6	pH	5.53	5.55	5.68	5.65
	Densidad	0.986	0.988	0.856	0.854
	Tiempo	10.11	9.42	17.32	15.24
Día 7	pH	5.54	5.55	5.67	5.65
	Densidad	0.987	0.988	0.854	0.858
	Tiempo	9.41	10	16.47	15.34
Día 8	pH	5.54	5.55	5.65	5.66
	Densidad	0.986	0.988	0.856	0.854
	Tiempo	10.47	10.22	16.29	17.36
Día 9	pH	5.57	5.56	-	-
	Densidad	0.988	0.988	-	-
	Tiempo	9.65	10.33	-	-
Día 10	pH	5.54	5.55	-	-
	Densidad	0.987	0.988	-	-
	Tiempo	10.02	9.57	-	-
Día 11	pH	5.53	5.54	-	-
	Densidad	0.987	0.986	-	-
	Tiempo	10.21	9.67	-	-
Día 12	pH	5.54	5.53	-	-
	Densidad	0.987	0.987	-	-
	Tiempo	10.24	9.43	-	-

TABLA A. 3.*Datos de los análisis de estabilidad preliminar - Parte C*

		Muestra 5.1.	Muestra 5.2.	Muestra 6.1.	Muestra 6.2.
Día 1	pH	5.7	5.68	5.64	5.62
	Densidad	0.986	0.986	0.871	0.872
	Tiempo	14.98	16.45	19.15	22.36
Día 2	pH	5.71	5.68	5.64	5.62
	Densidad	0.985	0.989	0.869	0.866
	Tiempo	15.21	16.32	20.01	21.56
Día 3	pH	5.72	5.7	5.63	5.63
	Densidad	0.986	0.985	0.871	0.871
	Tiempo	16.45	15.24	21.36	20.47
Día 4	pH	5.72	5.67	5.63	5.62
	Densidad	0.985	0.987	0.865	0.866
	Tiempo	16.32	16.57	21.11	22.36
Día 5	pH	5.67	5.66	5.62	5.61
	Densidad	0.854	0.856	0.872	0.877
	Tiempo	16.57	17.14	22.04	21.54
Día 6	pH	5.68	5.65	5.62	5.62
	Densidad	0.856	0.854	0.865	0.863
	Tiempo	17.32	15.24	20.37	21.38
Día 7	pH	5.67	5.65	5.61	5.63
	Densidad	0.854	0.858	0.877	0.879
	Tiempo	16.47	15.34	22.16	20.22
Día 8	pH	5.65	5.66	5.62	5.6
	Densidad	0.856	0.854	0.872	0.869
	Tiempo	16.29	17.36	19.59	20.31
Día 9	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 10	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 11	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-
Día 12	pH	-	-	-	-
	Densidad	-	-	-	-
	Tiempo	-	-	-	-

TABLA A. 4.*Datos de los análisis de estabilidad preliminar - Parte D*

		Muestra 7.1.	Muestra 7.2.	Muestra 8.1.	Muestra 8.2.
Día 1	pH	5.54	5.53	5.67	5.62
	Densidad	0.996	0.992	0.87	0.873
	Tiempo	14.17	12.7	57.48	58.29
Día 2	pH	5.55	5.53	5.66	5.64
	Densidad	0.996	0.994	0.87	0.874
	Tiempo	14.57	13.65	57.69	58.31
Día 3	pH	5.55	5.53	5.66	5.63
	Densidad	0.996	0.994	0.871	0.873
	Tiempo	14.98	12.89	58.07	57.68
Día 4	pH	5.55	5.53	5.65	5.62
	Densidad	0.996	0.994	0.871	0.876
	Tiempo	14.39	13.43	57.96	57.16
Día 5	pH	5.55	5.53	5.66	5.62
	Densidad	0.996	0.995	0.871	0.874
	Tiempo	13	14.73	56.68	57.85
Día 6	pH	5.53	5.53	5.65	5.63
	Densidad	0.996	0.994	0.87	0.873
	Tiempo	14.11	13.67	57.14	56.37
Día 7	pH	5.55	5.53	5.66	5.64
	Densidad	0.995	0.994	0.87	0.871
	Tiempo	13.61	14.29	57.96	57.48
Día 8	pH	5.56	5.53	-	-
	Densidad	0.995	0.994	-	-
	Tiempo	14.19	13.24	-	-
Día 9	pH	5.54	5.51	-	-
	Densidad	0.995	0.994	-	-
	Tiempo	13.98	13.63	-	-
Día 10	pH	5.54	5.53	-	-
	Densidad	0.995	0.994	-	-
	Tiempo	12.71	14.23	-	-
Día 11	pH	5.54	5.52	-	-
	Densidad	0.995	0.994	-	-
	Tiempo	14.66	12.64	-	-
Día 12	pH	5.554	5.56	-	-
	Densidad	0.995	0.994	-	-
	Tiempo	14.78	12.89	-	-

ANEXO B. Resultados del cálculo de los supuestos de ANOVA

Hipótesis para la prueba de Shapiro – Wilks.

- H_0 : Los datos proceden de una distribución normal.
- H_a : Los datos no proceden de una distribución normal.

Hipótesis para la prueba de Bartlett.

- H_0 : Las varianzas de los datos son iguales.
- H_a : Al menos una de las varianzas es diferente.

Hipótesis para la prueba de Durbin – Watson.

- H_0 : No existe correlación entre los residuos consecutivos de los datos.
- H_a : Al menos unos de los residuos consecutivos tienen relación.

ANEXO B 1.

Resultados del análisis de los supuestos de ANOVA

Muestras	Prueba de Shapiro-Wilks	Prueba de Bartlett	Prueba de Durbin-Watson	Observaciones
	Normalidad	Varianza constante	Independencia	
Muestra 3	Valor – P: 0.348.	Valor – P: 0.112.	Valor – P: 0.570.	No existe evidencia estadísticamente relevante para rechazar las hipótesis nulas.
Muestra 7	Valor – P: 0.562.	Valor – P: 0.585.	Valor – P: 0.133.	No existe evidencia estadísticamente relevante para rechazar las hipótesis nulas.

Datos calculados en el software STATGRAPHICS Centurion®

ANEXO C. Resultados de viscosidad para fórmulas seleccionadas

Tabla B. 1.

Resultados de viscosidad para Fórmula 3 – Parte A

Nº	Muestra día 0		Muestra día 12		Nº	Muestra día 0		Muestra día 12	
	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)		Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)
1	3.550	3.450	2.12	3.040	26	0.391	0.383	0.34	0.371
2	2.510	2.450	1.46	2.140	27	0.379	0.371	0.335	0.362
3	1.940	1.900	1.18	1.673	28	0.366	0.359	0.33	0.352
4	1.590	1.550	1.02	1.387	29	0.358	0.350	0.321	0.343
5	1.340	1.310	0.913	1.188	30	0.350	0.343	0.315	0.336
6	1.190	1.170	0.819	1.060	31	0.343	0.336	0.308	0.329
7	1.060	1.040	0.742	0.947	32	0.335	0.329	0.302	0.322
8	0.956	0.936	0.696	0.863	33	0.331	0.324	0.294	0.316
9	0.879	0.861	0.646	0.795	34	0.321	0.315	0.292	0.309
10	0.808	0.792	0.61	0.737	35	0.316	0.310	0.285	0.304
11	0.750	0.737	0.573	0.687	36	0.310	0.304	0.282	0.299
12	0.699	0.686	0.548	0.644	37	0.302	0.297	0.278	0.292
13	0.659	0.648	0.517	0.608	38	0.299	0.293	0.272	0.288
14	0.615	0.603	0.504	0.574	39	0.293	0.288	0.269	0.283
15	0.590	0.577	0.477	0.548	40	0.287	0.282	0.265	0.278
16	0.559	0.547	0.457	0.521	41	0.284	0.278	0.26	0.274
17	0.536	0.524	0.441	0.500	42	0.277	0.272	0.258	0.269
18	0.508	0.496	0.431	0.478	43	0.274	0.270	0.253	0.266
19	0.491	0.480	0.414	0.462	44	0.271	0.266	0.249	0.262
20	0.474	0.464	0.398	0.445	45	0.266	0.262	0.247	0.258
21	0.457	0.447	0.388	0.431	46	0.264	0.259	0.242	0.255
22	0.441	0.432	0.376	0.416	47	0.259	0.254	0.241	0.251
23	0.425	0.416	0.368	0.403	48	0.254	0.250	0.239	0.248
24	0.412	0.404	0.359	0.392	49	0.251	0.247	0.235	0.244
25	0.398	0.390	0.353	0.380	50	0.247	0.243	0.233	0.241

Tabla B. 2.

Resultados de viscosidad para Fórmula 3 – Parte B

Nº	Muestra día 0		Muestra día 12		Nº	Muestra día 0		Muestra día 12	
	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)		Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)
51	0.245	0.241	0.229	0.238	76	0.191	0.189	0.183	0.188
52	0.243	0.239	0.226	0.236	77	0.190	0.187	0.181	0.186
53	0.239	0.236	0.225	0.233	78	0.188	0.186	0.18	0.185
54	0.237	0.233	0.222	0.231	79	0.186	0.184	0.179	0.183
55	0.234	0.230	0.22	0.228	80	0.185	0.183	0.178	0.182
56	0.231	0.227	0.218	0.225	81	0.184	0.182	0.177	0.181
57	0.228	0.225	0.215	0.223	82	0.182	0.180	0.175	0.179
58	0.225	0.222	0.213	0.220	83	0.181	0.179	0.174	0.178
59	0.223	0.220	0.211	0.218	84	0.179	0.177	0.173	0.176
60	0.221	0.218	0.208	0.216	85	0.179	0.176	0.172	0.176
61	0.218	0.215	0.208	0.214	86	0.177	0.175	0.171	0.174
62	0.217	0.214	0.205	0.212	87	0.176	0.174	0.17	0.173
63	0.214	0.211	0.204	0.210	88	0.175	0.173	0.169	0.172
64	0.212	0.209	0.202	0.208	89	0.174	0.172	0.168	0.171
65	0.211	0.208	0.199	0.206	90	0.172	0.170	0.167	0.170
66	0.209	0.206	0.197	0.204	91	0.171	0.169	0.166	0.169
67	0.206	0.203	0.196	0.202	92	0.170	0.168	0.165	0.168
68	0.204	0.201	0.196	0.200	93	0.169	0.167	0.164	0.167
69	0.202	0.199	0.194	0.198	94	0.168	0.166	0.163	0.166
70	0.200	0.197	0.193	0.197	95	0.167	0.165	0.162	0.165
71	0.199	0.196	0.19	0.195	96	0.166	0.164	0.161	0.164
72	0.197	0.195	0.189	0.194	97	0.165	0.163	0.16	0.163
73	0.195	0.192	0.188	0.192	98	0.164	0.162	0.159	0.162
74	0.194	0.191	0.186	0.190	99	0.163	0.161	0.158	0.161
75	0.192	0.189	0.185	0.189	100	0.162	0.160	0.157	0.160

Tabla B. 3.*Resultados de viscosidad para Fórmula 3 – Parte C*

Nº	Muestra día 0		Muestra día 12		Nº	Muestra día 0		Muestra día 12	
	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)		Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)
101	0.161	0.159	0.157	0.159	126	0.143	0.141	0.14	0.141
102	0.160	0.158	0.156	0.158	127	0.142	0.141	0.139	0.141
103	0.160	0.158	0.155	0.158	128	0.142	0.140	0.138	0.140
104	0.159	0.157	0.154	0.157	129	0.141	0.140	0.138	0.140
105	0.158	0.156	0.153	0.156	130	0.140	0.139	0.138	0.139
106	0.157	0.155	0.153	0.155	131	0.140	0.139	0.137	0.139
107	0.156	0.154	0.152	0.154	132	0.139	0.138	0.137	0.138
108	0.156	0.154	0.151	0.154	133	0.139	0.138	0.136	0.138
109	0.154	0.153	0.15	0.152	134	0.138	0.137	0.135	0.137
110	0.154	0.152	0.15	0.152	135	0.137	0.136	0.135	0.136
111	0.153	0.151	0.149	0.151	136	0.137	0.136	0.134	0.136
112	0.152	0.150	0.148	0.150	137	0.136	0.135	0.134	0.135
113	0.152	0.150	0.147	0.150	138	0.136	0.135	0.134	0.135
114	0.151	0.149	0.147	0.149	139	0.136	0.135	0.133	0.135
115	0.150	0.148	0.146	0.148	140	0.135	0.134	0.133	0.134
116	0.149	0.147	0.146	0.147	141	0.135	0.134	0.132	0.134
117	0.149	0.147	0.145	0.147	142	0.134	0.133	0.132	0.133
118	0.148	0.146	0.144	0.146	143	0.134	0.133	0.131	0.133
119	0.147	0.146	0.144	0.146	144	0.133	0.132	0.131	0.132
120	0.146	0.145	0.143	0.145	145	0.133	0.132	0.131	0.132
121	0.146	0.144	0.143	0.144	146	0.132	0.131	0.13	0.131
122	0.145	0.144	0.142	0.144	147	0.132	0.131	0.13	0.131
123	0.144	0.143	0.141	0.143	148	0.131	0.130	0.129	0.130
124	0.144	0.143	0.141	0.143	149	0.131	0.130	0.129	0.130
125	0.143	0.142	0.14	0.142	150	0.131	0.129	0.129	0.130

Tabla B. 4.*Resultados de viscosidad para Fórmula 3 – Parte D*

N°	Muestra día 0		Muestra día 12		N°	Muestra día 0		Muestra día 12	
	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)		Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)	Viscosidad 1 (Pa·s)	Viscosidad 2 (Pa·s)
151	0.130	0.129	0.128	0.129	176	0.121	0.120	0.12	0.120
152	0.130	0.129	0.128	0.129	177	0.121	0.119	0.119	0.120
153	0.129	0.128	0.127	0.128	178	0.120	0.119	0.119	0.119
154	0.129	0.128	0.127	0.128	179	0.120	0.119	0.118	0.119
155	0.129	0.127	0.126	0.127	180	0.120	0.119	0.118	0.119
156	0.128	0.127	0.126	0.127	181	0.119	0.118	0.118	0.118
157	0.128	0.127	0.126	0.127	182	0.119	0.118	0.118	0.118
158	0.127	0.126	0.125	0.126	183	0.119	0.118	0.117	0.118
159	0.127	0.126	0.125	0.126	184	0.118	0.117	0.117	0.117
160	0.127	0.125	0.125	0.126	185	0.118	0.117	0.117	0.117
161	0.126	0.125	0.124	0.125	186	0.118	0.117	0.116	0.117
162	0.126	0.124	0.124	0.125	187	0.117	0.116	0.116	0.116
163	0.126	0.124	0.124	0.125	188	0.117	0.116	0.116	0.116
164	0.125	0.124	0.123	0.124	189	0.117	0.116	0.116	0.116
165	0.125	0.124	0.123	0.124	190	0.117	0.116	0.115	0.116
166	0.125	0.123	0.122	0.123	191	0.116	0.115	0.115	0.115
167	0.124	0.123	0.122	0.123	192	0.116	0.115	0.115	0.115
168	0.124	0.122	0.122	0.123	193	0.116	0.115	0.114	0.115
169	0.123	0.122	0.121	0.122	194	0.115	0.114	0.114	0.114
170	0.123	0.122	0.121	0.122	195	0.115	0.114	0.114	0.114
171	0.123	0.121	0.121	0.122	196	0.115	0.114	0.114	0.114
172	0.122	0.121	0.121	0.121	197	0.115	0.114	0.113	0.114
173	0.122	0.121	0.121	0.121	198	0.114	0.113	0.113	0.113
174	0.121	0.120	0.12	0.120	199	0.114	0.113	0.113	0.113
175	0.121	0.120	0.12	0.120	200	0.114	0.113	0.113	0.113

Tabla B. 5.

Resultados de viscosidad para Fórmula 7 – Parte A

N°	Muestra día 0		Muestra día 12		N°	Muestra día 0		Muestra día 12	
	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)		η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)
1	3.020	2.930	3.080	3.010	26	0.370	0.368	0.375	0.371
2	2.200	2.150	2.240	2.197	27	0.358	0.357	0.364	0.360
3	1.750	1.710	1.780	1.747	28	0.346	0.345	0.352	0.348
4	1.440	1.410	1.470	1.440	29	0.339	0.338	0.344	0.340
5	1.230	1.200	1.250	1.227	30	0.331	0.331	0.336	0.333
6	1.100	1.080	1.120	1.100	31	0.326	0.325	0.331	0.327
7	0.982	0.966	1.000	0.983	32	0.318	0.318	0.323	0.320
8	0.883	0.871	0.899	0.884	33	0.314	0.314	0.319	0.316
9	0.812	0.804	0.827	0.814	34	0.306	0.306	0.310	0.307
10	0.748	0.738	0.760	0.749	35	0.300	0.301	0.305	0.302
11	0.695	0.686	0.705	0.695	36	0.295	0.295	0.300	0.297
12	0.650	0.640	0.659	0.650	37	0.288	0.288	0.292	0.289
13	0.613	0.606	0.623	0.614	38	0.285	0.285	0.289	0.286
14	0.573	0.567	0.582	0.574	39	0.279	0.280	0.283	0.281
15	0.550	0.544	0.559	0.551	40	0.274	0.275	0.278	0.276
16	0.523	0.518	0.531	0.524	41	0.271	0.271	0.275	0.272
17	0.502	0.498	0.510	0.503	42	0.265	0.266	0.269	0.267
18	0.476	0.472	0.483	0.477	43	0.262	0.263	0.266	0.264
19	0.461	0.458	0.468	0.462	44	0.259	0.260	0.263	0.261
20	0.446	0.443	0.453	0.447	45	0.255	0.256	0.259	0.257
21	0.430	0.427	0.436	0.431	46	0.253	0.253	0.256	0.254
22	0.415	0.413	0.421	0.416	47	0.248	0.249	0.251	0.249
23	0.401	0.399	0.407	0.402	48	0.244	0.245	0.247	0.245
24	0.389	0.387	0.395	0.390	49	0.241	0.242	0.245	0.243
25	0.376	0.374	0.381	0.377	50	0.238	0.238	0.241	0.239

Tabla B. 6.*Resultados de viscosidad para Fórmula 7 – Parte B*

N°	Muestra día 0		Muestra día 12		N°	Muestra día 0		Muestra día 12	
	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)		η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)
51	0.236	0.237	0.239	0.237	76	0.187	0.188	0.189	0.188
52	0.234	0.234	0.237	0.235	77	0.185	0.187	0.188	0.187
53	0.230	0.231	0.233	0.231	78	0.184	0.185	0.186	0.185
54	0.228	0.229	0.231	0.229	79	0.182	0.183	0.184	0.183
55	0.225	0.226	0.228	0.226	80	0.181	0.183	0.183	0.182
56	0.223	0.223	0.225	0.224	81	0.180	0.182	0.182	0.181
57	0.221	0.221	0.223	0.222	82	0.179	0.180	0.181	0.180
58	0.217	0.218	0.220	0.218	83	0.178	0.179	0.180	0.179
59	0.216	0.217	0.218	0.217	84	0.176	0.177	0.178	0.177
60	0.214	0.215	0.217	0.215	85	0.175	0.177	0.177	0.176
61	0.211	0.212	0.213	0.212	86	0.174	0.175	0.176	0.175
62	0.210	0.211	0.213	0.211	87	0.173	0.174	0.175	0.174
63	0.207	0.208	0.210	0.208	88	0.172	0.173	0.174	0.173
64	0.206	0.207	0.208	0.207	89	0.171	0.172	0.173	0.172
65	0.205	0.206	0.207	0.206	90	0.169	0.171	0.171	0.170
66	0.203	0.204	0.205	0.204	91	0.169	0.170	0.171	0.170
67	0.200	0.201	0.202	0.201	92	0.168	0.169	0.170	0.169
68	0.198	0.199	0.200	0.199	93	0.167	0.168	0.169	0.168
69	0.196	0.198	0.199	0.198	94	0.166	0.167	0.168	0.167
70	0.195	0.196	0.197	0.196	95	0.165	0.166	0.167	0.166
71	0.194	0.195	0.196	0.195	96	0.164	0.165	0.166	0.165
72	0.192	0.193	0.194	0.193	97	0.163	0.164	0.165	0.164
73	0.190	0.191	0.192	0.191	98	0.162	0.163	0.164	0.163
74	0.189	0.190	0.191	0.190	99	0.162	0.163	0.163	0.163
75	0.187	0.188	0.189	0.188	100	0.161	0.162	0.163	0.162

Tabla B. 7.*Resultados de viscosidad para Fórmula 7 – Parte C*

Nº	Muestra día 0		Muestra día 12		Nº	Muestra día 0		Muestra día 12	
	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)		η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)
101	0.160	0.161	0.161	0.161	126	0.143	0.144	0.145	0.144
102	0.159	0.160	0.160	0.160	127	0.142	0.144	0.144	0.143
103	0.158	0.160	0.160	0.159	128	0.142	0.143	0.144	0.143
104	0.157	0.159	0.159	0.158	129	0.141	0.143	0.143	0.142
105	0.156	0.158	0.158	0.157	130	0.141	0.142	0.142	0.142
106	0.156	0.157	0.158	0.157	131	0.141	0.142	0.142	0.142
107	0.155	0.156	0.157	0.156	132	0.140	0.141	0.141	0.141
108	0.155	0.156	0.156	0.156	133	0.140	0.141	0.141	0.141
109	0.153	0.155	0.155	0.154	134	0.139	0.140	0.141	0.140
110	0.153	0.154	0.155	0.154	135	0.138	0.140	0.140	0.139
111	0.152	0.154	0.154	0.153	136	0.138	0.139	0.140	0.139
112	0.151	0.153	0.153	0.152	137	0.137	0.139	0.139	0.138
113	0.151	0.153	0.153	0.152	138	0.137	0.138	0.138	0.138
114	0.150	0.152	0.152	0.151	139	0.137	0.138	0.138	0.138
115	0.150	0.151	0.151	0.151	140	0.136	0.138	0.138	0.137
116	0.149	0.150	0.150	0.150	141	0.136	0.137	0.137	0.137
117	0.148	0.150	0.150	0.149	142	0.135	0.137	0.137	0.136
118	0.148	0.149	0.149	0.149	143	0.135	0.136	0.137	0.136
119	0.147	0.148	0.149	0.148	144	0.134	0.136	0.136	0.135
120	0.146	0.148	0.148	0.147	145	0.134	0.135	0.136	0.135
121	0.146	0.147	0.147	0.147	146	0.134	0.135	0.135	0.135
122	0.145	0.147	0.147	0.146	147	0.133	0.135	0.135	0.134
123	0.144	0.146	0.146	0.145	148	0.133	0.134	0.135	0.134
124	0.144	0.146	0.146	0.145	149	0.133	0.134	0.134	0.134
125	0.144	0.145	0.145	0.145	150	0.132	0.133	0.134	0.133

Tabla B. 8.*Resultados de viscosidad para Fórmula 7 – Parte D*

N°	Muestra día 0		Muestra día 12		N°	Muestra día 0		Muestra día 12	
	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)		η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)	η_1 (Pa · s)	η_2 (Pa · s)
151	0.132	0.133	0.133	0.133	176	0.123	0.124	0.125	0.124
152	0.131	0.133	0.133	0.132	177	0.123	0.124	0.125	0.124
153	0.131	0.132	0.133	0.132	178	0.123	0.124	0.124	0.124
154	0.131	0.132	0.132	0.132	179	0.122	0.124	0.124	0.123
155	0.130	0.132	0.132	0.131	180	0.122	0.123	0.124	0.123
156	0.130	0.131	0.131	0.131	181	0.122	0.123	0.123	0.123
157	0.130	0.131	0.131	0.131	182	0.122	0.123	0.123	0.123
158	0.129	0.130	0.131	0.130	183	0.121	0.122	0.123	0.122
159	0.129	0.130	0.130	0.130	184	0.121	0.122	0.122	0.122
160	0.129	0.130	0.130	0.130	185	0.121	0.122	0.122	0.122
161	0.128	0.129	0.130	0.129	186	0.120	0.122	0.122	0.121
162	0.128	0.129	0.129	0.129	187	0.120	0.121	0.121	0.121
163	0.127	0.129	0.129	0.128	188	0.120	0.121	0.121	0.121
164	0.127	0.129	0.129	0.128	189	0.120	0.121	0.121	0.121
165	0.127	0.128	0.129	0.128	190	0.119	0.120	0.121	0.120
166	0.127	0.128	0.128	0.128	191	0.119	0.120	0.120	0.120
167	0.126	0.128	0.128	0.127	192	0.119	0.120	0.120	0.120
168	0.126	0.127	0.128	0.127	193	0.118	0.119	0.120	0.119
169	0.126	0.127	0.127	0.127	194	0.118	0.119	0.119	0.119
170	0.125	0.127	0.127	0.126	195	0.118	0.119	0.119	0.119
171	0.125	0.126	0.127	0.126	196	0.118	0.119	0.119	0.119
172	0.125	0.126	0.126	0.126	197	0.117	0.118	0.119	0.118
173	0.124	0.125	0.126	0.125	198	0.117	0.118	0.118	0.118
174	0.124	0.125	0.125	0.125	199	0.117	0.118	0.118	0.118
175	0.124	0.125	0.125	0.125	200	0.117	0.118	0.118	0.118

ANEXO D. Diagramas del proceso de obtención de suero facial

Figura C. 1.
Diagrama de flujo de proceso

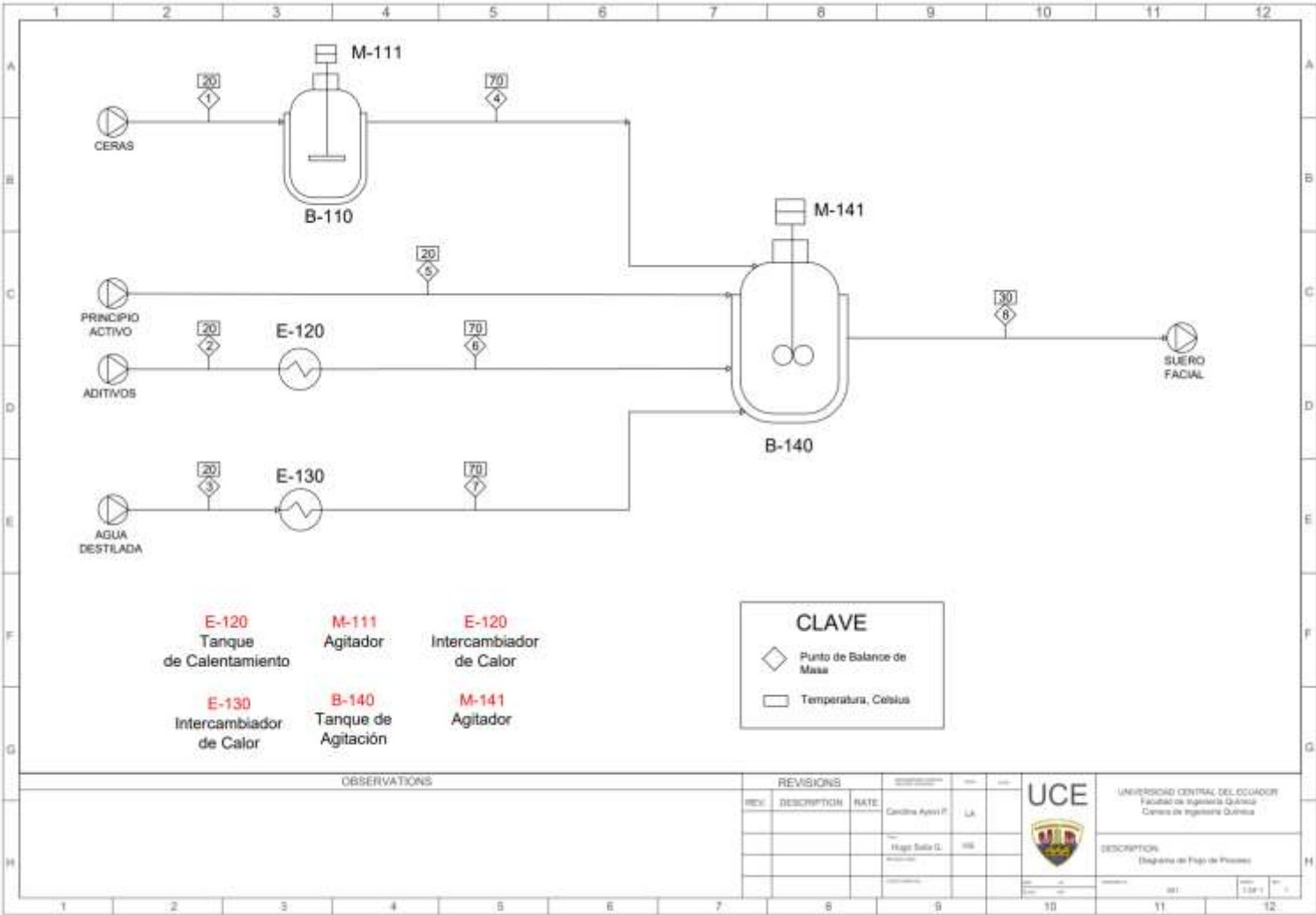
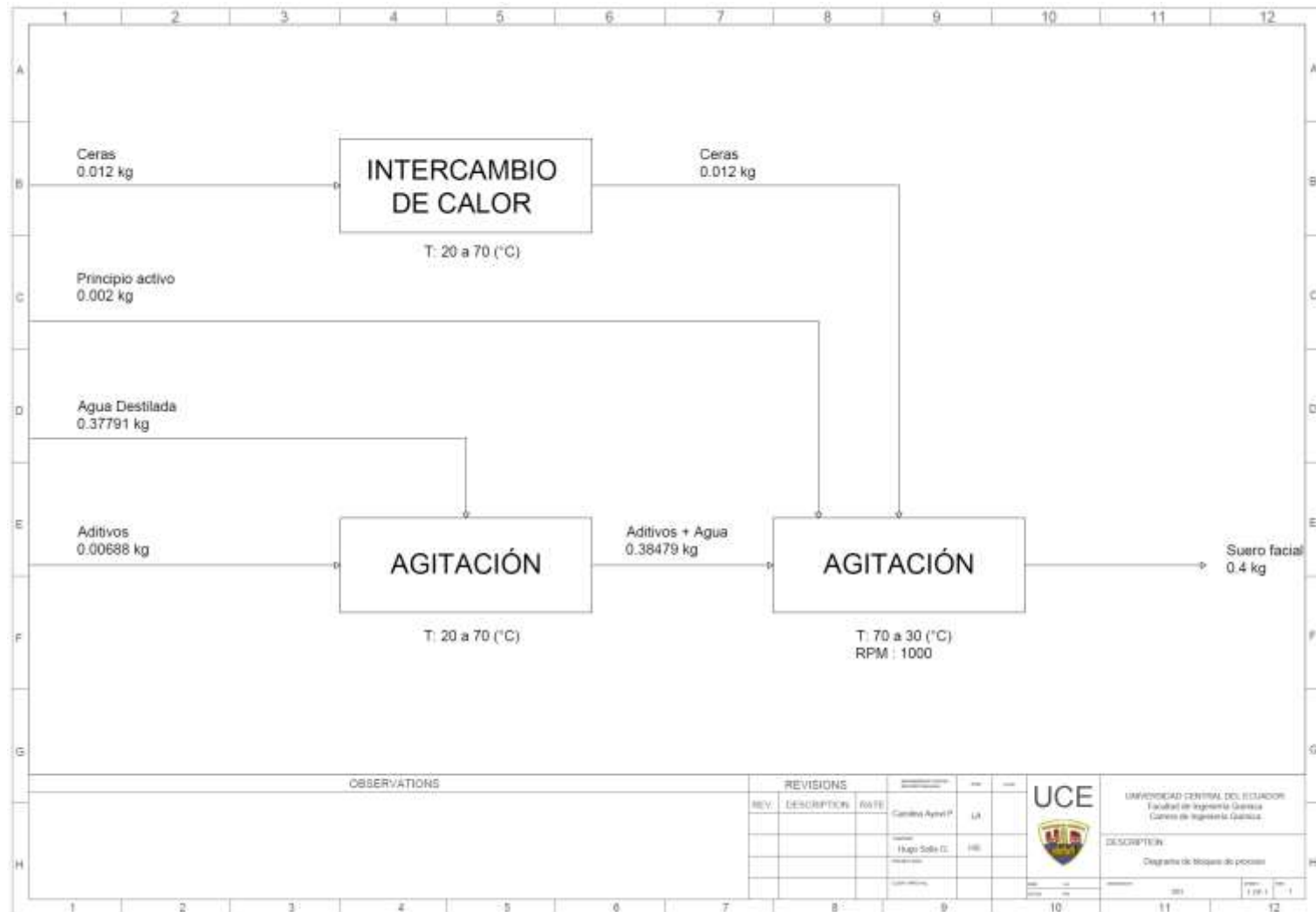


Figura C. 2.*Diagrama de bloques de proceso*

ANEXO E. Registro fotográfico de los ensayos de estabilidad preliminar

Figura D. 1.

Estabilidad preliminar para la fórmula 1



Figura D. 2.

Estabilidad preliminar para la fórmula 2



Figura D. 3.

Estabilidad preliminar para la fórmula 4



Figura D. 4.

Estabilidad preliminar para la fórmula 5



Figura D. 5.

Estabilidad preliminar para la fórmula 6



Figura D. 6.

Estabilidad preliminar para fórmula 8



ANEXO F. Resultados de cromatografía para el aceite de cannabidiol

TABLA E. 1.

Reporte de resultados del análisis de cromatografía de gases

```

Quantitation Report      (Not Reviewed)

Data Path : D:\MassHunter\GCMS\1\data\CANNABINOIDES\Muestras\
Data File : HY M1.D
Acq On    : 14 Mar 2022  12:52
Operator  :
Sample    : HY M1
Misc      :
ALS Vial  : 1      Sample Multiplier: 1

Quant Time: Mar 17 11:21:07 2022
Quant Method : D:\MassHunter\GCMS\1\methods\CANNABINOIDESPM.M
Quant Title  : CBD
QLast Update : Tue Mar 15 09:42:03 2022
Response via : Initial Calibration

  Compound                R.T. QIon  Response  Conc Units Dev(Min)
-----
Target Compounds
1) CBD                    6.925  TIC    10776    8.56 mg/ml  100
2) THC                    7.193  TIC     1957     N.D.
-----

( # ) = qualifier out of range (m) = manual integration (+) = signals summed
CANNABINOIDESPM.M Thu Mar 17 11:21:08 2022

```

Figura E. 1.

Cromatograma del aceite de cannabidiol

