



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## Nanotecnología en cosmética

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor:** Asunción María Pineda Gil

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

# Índice:

## Resumen

1. Introducción y antecedentes a las capas de la piel.
  - 1.1. Nanotecnología en cosméticos: avances en los últimos años.
  - 1.2. La piel: sus capas y anejos.
  - 1.3. Necesidades de la piel que se pueden abordar desde la Dermofarmacia.
  - 1.4. Rutas de acceso de los activos a la piel.
  - 1.5. Limitaciones de la cosmética tradicional.
2. Objetivos.
3. Material y métodos: Criterios de inclusión y exclusión.
4. Resultados y discusión.
  - 4.1. Nanotecnología en cosmética.
  - 4.2. Nanomateriales.
  - 4.3. Ventajas de nanomateriales en formulaciones cosméticas.
  - 4.4. Desafíos.
  - 4.5. Discusión.
  - 4.6. Conclusiones.
5. Bibliografía.
6. Anexos.

## Resumen:

A lo largo de los últimos años, la nanotecnología se ha ido incorporando de manera innovadora a diversos ámbitos científicos como la medicina, farmacia o tecnología. De entre todos estos ámbitos, hemos de destacar que ha tenido una inclusión exitosa en el ámbito de la dermofarmacia, pues cada año se ve un aumento mayor de beneficios y patentes sobre diversos productos cosméticos por parte de las empresas con la finalidad de satisfacer las necesidades de salud y bienestar de los consumidores. Para todo ello, se han tenido en cuenta numerosos aspectos como estudios profundos acerca de las diversas capas de la piel, tejidos diana donde pueda actuar el cosmético y también las limitaciones que podemos encontrar. Estas últimas van a depender tanto del ingrediente activo como de la diana sobre la que queramos actuar.

Para todo ello, se pueden utilizar diversos vehículos a escala nanométrica que nos permitirán encapsular el ingrediente activo para poder llegar al tejido diana y conseguir una liberación de manera sostenida y prolongada. En dermofarmacia esto resulta de gran interés, ya que se pueden utilizar para diversas funciones como corregir imperfecciones, foto protección, regeneración de la piel, antienvjecimiento...

Además, existen numerosos estudios recientes que ponen de manifiesto las ventajas de incluir estos nanomateriales respecto a las formulaciones tradicionales. Se han incluido ensayos *in vivo* e *in vitro* para valorar la capacidad de penetración a través de las diferentes capas de la piel y su liberación de ingrediente. Por normal general, los resultados obtenidos avalan la utilización de estos nanomateriales de manera ventajosa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que hay numerosos desafíos a los que se debe someter su uso en la industria. Se deben seguir realizando estudios de caracterización y compatibilidad, además de ensayos analíticos para corroborar la seguridad al incluirlo en formulaciones cosméticas.

# 1. Introducción y Antecedentes a las capas de la piel:

## 1.1. Nanotecnología en cosméticos: avances en los últimos años.

En los últimos tiempos, el campo de la cosmética ha generado un gran interés en la sociedad por varias razones: una cultura de culto al cuerpo y a la juventud, las campañas de marketing de la industria cosmética, el desarrollo de las redes sociales, interés de los hombres por la cosmética y aumento de la calidad y cantidad de los productos de cuidado de la belleza.

La industria cosmética es una industria efervescente y altamente innovadora, en constante auge, que incrementa sin descanso la producción de nuevas e innovadoras formas cosméticas que cumplan las expectativas del consumidor. El hecho de incorporar la nanotecnología permite que desde la dermofarmacia se puedan tratar diversas afecciones de la piel con éxito. Numerosas patentes avalan su utilización en este campo, puesto que, además de mejorar los cosméticos ya comercializados, se ha conseguido formular de manera exitosa encapsulando diversos ingredientes activos y favorecer su penetración a través de las diversas capas de la piel, consiguiendo una liberación de modo controlado y sostenido.

El mercado y consumo de nano cosmética está creciendo constantemente, y por ello, se ha incrementado notablemente su producción. Los datos muestran que las grandes compañías invierten elevadas cantidades de dinero desarrollando productos de nanotecnología, como es el caso de la empresa L'Oreal, que a nivel mundial es la sexta empresa en cuanto al número de patentes se refiere. Esta sería la gráfica que muestra las 10 empresas que tienen mayor número de patentes de nanocosméticos.

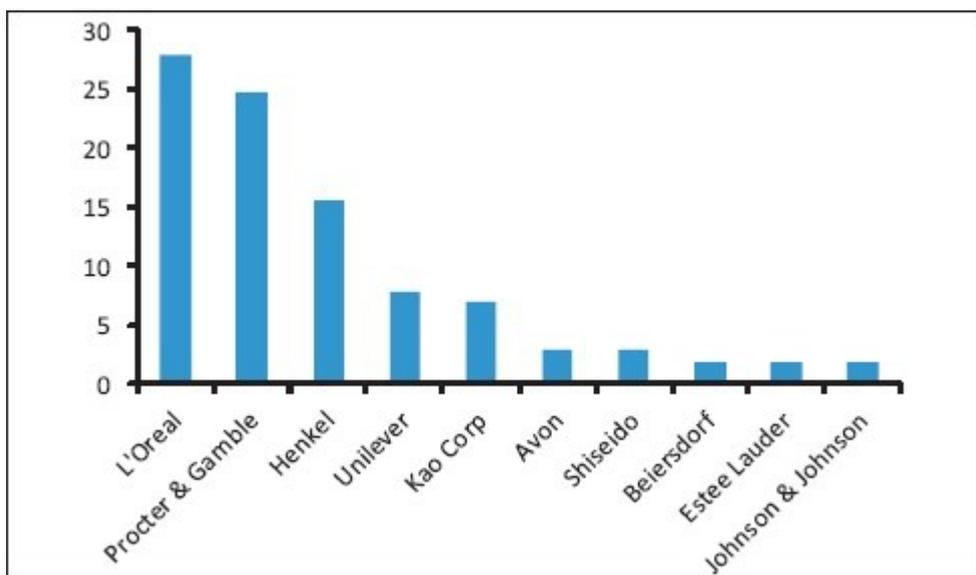


Figura 1. Gráfica que representa las compañías que presentan mayor número de patentes de nanomateriales en base a Espacenet. Tomada de **Raj et al (30)**.

En un estudio llevado a cabo por **Helal et al (28)**, se pone de manifiesto que el mercado global de productos farmacéuticos comercializados será en 2021 aproximadamente de 285 mil millones de dólares con tasas de crecimiento entorno al 7,5%. Incluso, se pone de manifiesto que para 2025 se alcanzarán unos 578,23 mil millones de dólares con una tasa de casi un 9%. Todo ello se debe a la eficacia y seguridad que han demostrado tener además de la conciencia adquirida del cuidado personal y bienestar de los consumidores. En diversos estudios, algunos de los cuales expondremos en los resultados, se ha demostrado una gran mejora de productos cosméticos con vehículos nanométricos frente a formulaciones convencionales. Por ello, este trabajo trata de investigar los principales usos que se le han otorgado en el campo de la industria farmacéutica poniendo de manifiesto diversos ensayos.

## 1.2. La piel: sus capas y anejos

La piel y sus anejos son los tejidos y órganos diana de la mayor parte de productos cosméticos. La piel es el mayor órgano del cuerpo humano y representa entre el 12-15% del peso total del cuerpo, con una superficie entre 1,6-1,9 m<sup>2</sup> en el que se incluyen también sus anejos: pelo, uñas y glándulas

subcutáneas. Las funciones principales son: protección, termorregulación, envolvente y de transmisión de estímulos externos. Se compone de tres capas principales: la epidermis, dermis e hipodermis.

Epidermis: Es la parte más superficial o externa de la piel. Está formada por epitelio estratificado plano o escamoso cuyas células superficiales se cornifican. En ella, se pueden diferenciar varias capas: Estrato basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo.

- El estrato basal o germinativo es una capa única de células en forma de cilindro, entre las cuales se encuentran células madre. Estas células son las únicas capaces de experimentar la mitosis, con lo que se van a dividir y van a producir queratinocitos. Los queratinocitos se van a desplazar hacia la superficie externa y se van a incorporar a capas más superficiales. A medida que estos queratinocitos suben y se alejan de los vasos sanguíneos que los nutren, se produce una pérdida de funcionalidad en sus núcleos y mueren. En el estrato basal hay células de diferentes tipos, con lo que, al migrar al tejido dérmico van a formar las glándulas sudoríparas, sebáceas y los folículos pilosos. En el caso del estrato basal, podemos diferenciar varios tipos de células:

Queratinocitos basales → Son las células que se encuentran en mayor proporción en la epidermis y se agrupan formando un epitelio estratificado plano queratinizado, aunque también forman parte de folículos pilosos. Se mantienen unidos por puentes llamados desmosomas y, en el caso de la membrana, se unen a ella por hemidesmosomas. Esto favorece la cohesión de la epidermis. Producen proteínas fibrosas llamadas queratinas y se encargan de renovar el tejido epidérmico mediante la producción de nuevas células.

Melanocitos → Células en forma de esfera ovoidal y que contienen dendritas, se sitúan también en el estrato basal y folículos pilosos. Su función principal es la producción de melanina que incluyen en los melanosomas, pigmento necesario para la protección contra los rayos ultravioleta. Los melanocitos utilizan las dendritas para mantener contacto con los queratinocitos y poder

transferirle los gránulos de melanina. En este caso, los queratinocitos quedan recubiertos de melanina, que forma una película que va a proteger al núcleo de la célula del daño ocasionado por los rayos UV. El color final de la piel dependerá de la producción de melanosomas y su distribución. Una vez que los queratinocitos captan los melanosomas, se desplazan a capas superiores donde se acumula la melanina. El color de la piel depende de la cantidad de melanosomas formados por melanocitos y a su vez, los melanocitos que contengan los queratinocitos.

Células de Merkel → Situadas en el estrato basal, son células mecanoreceptoras y están en contacto con la terminal de una neurona, por lo que está considerada como una célula receptora y tienen funciones táctiles. Células de Langerhans → Están en contacto con queratinocitos, ya que se intercalan entre ellos. Son células dendríticas derivadas de médula ósea que migran hacia la epidermis, y allí presentan función inmunológica tal como captar un antígeno y presentarlo después al linfocito T. Presentan alta sensibilidad a la luz ultravioleta.

- La capa espinosa está compuesta por varias capas de células poliédricas que se mantienen unidas entre ellas por desmosomas. Poseen una gran cantidad de tonofibrillas respecto al estrato basal y al proyectarse forman los desmosomas en el citoplasma. En el espacio entre las células hay sustancia cementante y en conjunto con las tonofibrillas, tienen capacidad antigénica frente a procesos patológicos en la piel. Sus células son ricas en ARN.
- El estrato granuloso consiste en varias capas de células aplanadas que contienen queratohialina en su citoplasma. Además de fabricar la sustancia precursora de queratina, las células de esta capa se encuentran en vías de degeneración. El núcleo de la célula deja de tener funcionalidad y no se pueden llevar a cabo las funciones básicas de la célula, con lo que muere. Tiene un grosor característico muy similar al del estrato córneo. Los gránulos también contienen material azufrado, lo cual le confiere resistencia a las

células y permite adherirse a las tonofibrillas, con lo cual se van formando las capas córneas de nuevas células.

- El estrato lúcido constituye la porción inferior del estrato córneo y, debido a su grosor, se localiza fundamentalmente en plantas y palmas. Sus células contienen filamentos de queratina y eleidina. La eleidina es una sustancia rica en lipoproteínas y cumple función de impedir pérdida salida de agua.
- El estrato córneo es la capa más superficial y está formada por corneocitos: células queratinizadas escamosas muertas que se van renovando de manera diaria. Una de sus funciones principales es la protección contra la luz, bacterias, pérdidas de líquidos corporales y lesiones por corrientes eléctricas. En el proceso de queratinización, las células con queratina más superficiales se descaman continuamente al exterior y son reemplazadas por células formadas en el estrato basal que van ascendiendo a capas superiores. Estas células elaboran queratina que se va acumulando e invade todo el citoplasma celular, con lo que el núcleo pierde su funcionalidad y la célula muere. Este proceso tiene su origen en la capa basal hasta que se descama hacia el exterior y tarda un periodo comprendido de 2 a 4 semanas.

La epidermis es el tejido diana de cosméticos que ejercen su acción:

En la superficie de la piel:

- Cosmética decorativa: Se utilizan con finalidades de mejora de determinadas imperfecciones, manchas y para dar un aspecto facial más cuidado.
- Protección de la superficie
- Repelentes de insectos
- Antimicrobianos
- Perfumes

En el caso del estrato córneo, los ingredientes se utilizan principalmente con funciones de hidratación y queratolíticas, puesto que se quiere proteger la capa y también favorecer la renovación de células muertas.

Dermis: También llamada corion, es una capa formada por tejido conjuntivo laxo que contiene diversos componentes: sustancia fundamental (tejido conjuntivo), fibras de colágeno de tipo 1, fibras elásticas, fibroblastos, mastocitos, histiocitos, eosinófilos, linfocitos, leucocitos, y también está irrigada por numerosos vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Entre sus funciones, podemos destacar: Inmunológicas, protección mecánica frente a traumatismos, mantenimiento de homeostasis, termorregulación y retención de agua y electrolitos. Respecto a sus proteínas, hemos de destacar que contiene en su mayoría fibras colágenas y pro-colágenas y en menor proporción, elásticas. En el caso del colágeno, es una proteína fundamental estructurada como una triple hélice. La formación de esta estructura se produce en el interior de los fibroblastos, siendo secretado en forma de procolágeno. En el caso de las fibras elásticas, se encuentran en el interior de las de colágeno y participan fundamentalmente en la adhesión del tejido epidérmico a la dermis. Además, están compuestas en su mayoría por elastina, la cual confiere a la piel la capacidad de estirarse y poder volver a su forma inicial.

Además, se divide en 2 regiones fundamentales: capa papilar y capa reticular.

- Capa papilar: Es la más cercana a la epidermis y se caracteriza por fibras delgadas de colágeno y elastina. Se produce un incremento de superficie gracias a que tienen pequeñas papilas que se proyectan en su interior. Todas estas papilas contienen vasos sanguíneos, linfáticos y los corpúsculos de Meissner, unos receptores sensitivos al tacto. Esta zona se encarga de procesos metabólicos. Las papilas se agrupan dando lugar a surcos o crestas como en el caso de las huellas dactilares, que tienen una función de agarre.

- Capa reticular: Es la capa más profunda y ancha de la dermis y está compuesta por fibras de colágeno de un grosor mayor, con lo cual pueden servir de soporte a anexos cutáneos. Las fibras de colágeno y de elastina se entrelazan formando una red y tienen mayor estabilidad que la capa papilar por lo que esta capa de la piel es más resistente al estiramiento. En los espacios entre las fibras podemos encontrar glándulas, vasos sanguíneos, nervios y folículos pilosos. Esta

combinación de fibras en la capa hace que la piel sea más resistente, distensible y elástica.

La dermis es el tejido diana de aquellos activos cuya función va a ser antiarrugas, antioxidante, nutritivo y antiestrías.

Hipodermis: Conocida como capa subcutánea, está formada por tejido areolar y adiposo y se encuentra separado mediante tabiques formados por fibras colágenas y en menor medida, fibras elásticas. Contiene gran cantidad de células grasas redondeadas, cuya función principal es la protección de sistemas nervioso, linfático y sanguíneo. Entre sus funciones también podemos destacar la termorregulación, reservorio de grasas, amortiguación y participación de manera directa en metabolismo de grasas y agua. Respecto a la estructura de la hipodermis, podemos diferenciar:

- Red vascular profunda
- Porciones inferiores de algunos folículos pilosos, glándulas eccrinas y apocrinas.
- Corpúsculos de Paccini → Relacionados principalmente con cambios de presión.
- Corpúsculos de Ruffini → Relacionados fundamentalmente con cambios en relación con la temperatura corporal.

Los cosméticos con efecto corrector como los anticelulíticos o quemagrasas son los indicados para este tipo de capas, puesto que se pueden incluir ingredientes activos específicos para atravesar la capa de la epidermis. Un ejemplo de ello es incluir la cafeína en los anticelulíticos.

Anexos cutáneos de la piel: glándulas cutáneas, pelo y uñas. En el caso de las glándulas cutáneas, podemos distinguir entre: sebáceas y sudoríparas.

Glándulas sebáceas: Son glándulas simples ramificadas que conectan con los folículos pilosos formando el folículo pilosebáceo. Se encuentran

fundamentalmente en cara, cuero cabelludo y parte del tórax. Secretan una sustancia oleosa llamada sebo, que se compone de una mezcla de proteínas, triglicéridos, colesterol y sales inorgánicas. El sebo reviste la superficie del pelo y previene su deshidratación y que se vuelva quebradizo. También presenta otras funciones: evita evaporación excesiva del agua en piel, la mantiene suave y flexible y tiene un efecto antimicrobiano ya que inhibe el crecimiento de algunas bacterias.

Glándulas sudoríparas: En función de la base de su estructura y su secreción, se clasifican en ecrinas y apocrinas. Las ecrinas conectan directamente con la superficie cutánea mediante un poro. El sudor producido por las glándulas ecrinas se compone de agua, iones, urea, ácido úrico, amoníaco, aminoácidos, glucosa y ácido láctico y forma un líquido de apariencia clara hipotónica cuyo ph ronda entre 4.2-5.5. La función principal es la de regular la temperatura corporal a través de la evaporación del sudor.

- Glándulas sudoríparas apocrinas: Son de estructura tubular simple enrollada y tienen una porción secretora localizada en la porción inferior de la dermis y su conducto excretor comunica con el folículo piloso. El producto de secreción tiene un color amarillento y de aspecto lechoso. El sudor tiene los mismos componentes que el ecrino, pero con agregado de lípidos y proteínas. Es inodoro, pero cuando se produce una interacción con bacterias, el sudor da lugar al olor corporal.

Pelo: Se divide en 3 partes fundamentales, una inferior denominada bulbo, intermedia denominada Itsmo y una superior denominada tallo. Su color depende de la cantidad y tipo de melanina presente en sus células queratinizadas. Esta melanina se sintetiza en melanocitos dispersos por el bulbo piloso y se va desplazando a las células de la corteza y médula del pelo. El color oscuro procede del pigmento eumelanina (de color marrón o negro); mientras que pelos rubios y rojizos contienen feomelanina. El pelo se va tornando a un color grisáceo debido a una disminución de producción y por ende, presencia de melanina. Cuando el pelo se torna blanco es debido a ausencia total de melanina y una acumulación de burbujas de aire en el tallo. Hay varios tipos de cabello:

- El pelo lanugo se forma entorno a las 12 semanas después de la fecundación y que cubre el cuerpo del feto. Se llama así porque tiene una estructura fina y larga. Antes del nacimiento, éstos se sustituyen por pelos largos y gruesos denominados pelos terminales. El pelo terminal es el que sale en ciertas zonas corporales como cejas, cuero cabelludo y pestañas. El segundo pelo terminal aparece en la pubertad con el crecimiento del pelo sexual. El lanugo del resto del cuerpo se reemplaza por pelos cortos, delgados y pálidos denominados vellos y son difíciles de observar a simple vista.
- Uñas: Son placas de células epidérmicas queratinizadas muertas que forman una cubierta sólida y pálida sobre la superficie de porciones distales de los dedos. Las uñas se componen de 3 partes: cuerpo, extremo libre y raíz. Las cutículas constituyen una prolongación de la piel que sujeta la uña a medida que va creciendo. Si se produce un desprendimiento, la uña vuelve a renovarse y tomará su tamaño normal en seis meses. Su función principal, es de protección, de soporte para mejorar percepción de tacto y manipulación y también permiten manipular objetos.

En el caso de las glándulas anejas a la piel, podemos destacar que la cosmética se emplea para funciones como:

- Disminuir la transpiración: Se elaboran cosméticos para disminuir la sudoración.
- Depilatorias: Para reducir la cantidad de vello.
- Antibióticas.
- Lociones capilares: Se incorporan en diversos productos de higiene capilar puesto que hay problemas que se pueden tratar desde la dermofarmacia como puede ser la caída del cabello o también para su cuidado e higiene (champú, acondicionadores...)
- Esmaltes de uñas para su cuidado: Se elaboran diversos esmaltes para dar resistencia y protección a la uña; además de cosmética decorativa en la que se realizan esmaltes con color.

### 1.3. Necesidades de la piel que se pueden abordar desde la Dermofarmacia.

Foto protección → La exposición a los rayos UV produce un envejecimiento temprano en nuestras células de la dermis y de la epidermis. Las radiaciones UV provenientes del sol causan diversos daños en la piel de modo directo e indirecto, como las quemaduras, inflamación de tejidos, rupturas de cadenas de ADN y cánceres de tipo melanoma y no melanoma. Los protectores solares se clasifican en químicos y físicos. Los químicos son de tipo orgánico y absorben radiación UV y los físicos la reflejan y la dispersan. Los filtros solares físicos incluyen principios activos como dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>), óxido de zinc (ZnO), vitaminas C, B, E y son de gran uso en dermofarmacia puesto que, además de mejorar sus propiedades organolépticas, se consigue una disminución del blanqueamiento de la piel y mayor reflejo de los rayos UV. Su acción se ejerce directamente en la superficie de la piel y hay numerosos cosméticos de uso tópico que los incorporan como protectores solares.

Antienvjecimiento → Se sabe que la piel va envejeciendo por diversos factores tanto a nivel externo como interno. En el caso del nivel externo, se da por situaciones sobre todo ambientales y en el caso del interno, a nivel genético e incluso hormonal. Todo ello ocurre a nivel de dermis y epidermis. Los productos elaborados para el cuidado de la piel tienen tendencias a mejorar su textura y funcionamiento. Todo ello se produce porque se utilizan principios activos destinados a detener la oxidación que se va produciendo. Como principios activos a destacar tenemos la vitamina C, E, carotenos y oligoelementos como cobre y selenio. También es muy utilizado el ácido hialurónico para la corrección de signos y arrugas de expresión. Estos principios activos se utilizan de manera tópica en diversas cremas, cuya estrategia se basa en disminuir la degradación del colágeno y favorecer un aumento en la producción de nuevas fibras tanto de colágeno como proteicas.

Hidratación → Se emplean activos que favorezcan un equilibrio acuoso en las diferentes capas de la piel. El cosmético se elabora para que actúe a nivel del estrato córneo (aumentando la cantidad de agua) y también de modo que

disminuya la pérdida de agua vía transepidérmica. Se incorporan diversos humectantes a la formulación de cosméticos como la glicerina y también se incorporan sustancias activas que favorecen una renovación del estrato córneo como es el caso del ácido linoleico, que puede regular la descamación. Otro ejemplo de sustancia activa son las ceramidas, implicadas de manera directa en la unión de la capa córnea, ya que llenan el Inter espacio de los corneocitos.

Nutrición → Se elaboran cosméticos que incluyen principios activos nutritivos con la finalidad de favorecer la acción barrera de la piel frente a agentes externos, regulación fisiológica y mantenerla en buenas condiciones. Actúan a nivel de las capas de la dermis y epidermis sobre todo para favorecer la regeneración de las células y mantener así la función barrera de la piel. Por ello se aplican en cosmética principios activos como el colágeno hidrolizado de pequeño tamaño molecular para lograr efectos regeneradores en las fibras, prevenir el envejecimiento, nutrir e hidratar.

Cuidado del cabello → En este caso está implicado el tejido epidérmico y se incluyen en este grupo champús, acondicionadores, estimulantes de su crecimiento, colorantes... El folículo piloso y una gran cantidad de principios activos se logran por propiedades intrínsecas. Los cosméticos se incluyen con la finalidad de sellar la humedad dentro de las cutículas formando una película de protección. En relación con los acondicionadores, tienen la función de dar otras propiedades al pelo como: sedosidad, brillo, desenredar, suavidad... Todo ello se consigue con principios activos como el aceite de argán, que se incorporan a estos productos con la finalidad de reparar las cutículas dañadas, dando al cuero cabelludo otra textura más suave y con brillo. Con ello evitamos que se vuelva quebradizo o se engrase con facilidad. Cabe destacar que se utilizan para la disfunción capilar y de mejora de la caída del cabello, en este caso el minoxidil es un principio activo muy utilizado e incorporado en formulaciones como champús.

Cuidado de labios → Respecto al cuidado de los labios, se han elaborado diversos productos para dar más volumen, labiales, bálsamos, cuya función

principal es proporcionar suavidad al impedir una pérdida de agua transepidérmica. También evitan que el pigmento de los labios migre y ayuda a que permanezca en los labios por un tiempo más prolongado. Con el uso de estos productos se pretende hidratar y rellenar las arrugas que se forman en los labios con el paso del tiempo. Para ello se incorporan principios activos como aceites de argán y almendras o diversas vitaminas como el tocoferol.

Cuidado de uñas → Se incorporan a cosméticos como esmaltes de uñas porque pueden aportar propiedades como: secado más rápido de esmaltes, resistencia, durabilidad, facilidad de aplicación debido a una mejora de la elasticidad... Para ello se utilizan muchos principios activos, como es el caso de sales metálicas astringentes como ayuda para endurecer el cuerpo de la uña. También se utilizan distintos hidratantes para recubrir la uña y así protegerla como urea, alantoína... En el caso de regenerar la uña se incorporan como sustancias activas aceites como el de rosa mosqueta o germen de trigo, puesto que actúan a nivel de la epidermis al contribuir a regenerar el estrato córneo.

Disfunciones de las glándulas → En el caso de las glándulas sebáceas se puede producir un exceso de producción de sebo (seborrea), una disminución de la producción de este sebo que se da sobre todo en pieles secas y también otros trastornos como el acné. En el caso del acné ocurre por varios procesos: Al incrementarse la grasa producida en el folículo piloso, se genera una acumulación y por tanto una obstrucción del poro. Como el poro está bloqueado se va generando inflamación y aparecen los puntos negros o blancos en la superficie de la piel. Al acumularse, las bacterias hacen que se produzca el proceso infeccioso. En este tipo de casos, desde la dermatofarmacia se utilizan numerosos ingredientes activos en cosmética, pero uno de los más comunes es el aceite de árbol del té con abundantes propiedades antibacterianas. Por otro lado, las glándulas sudoríparas hay numerosos casos en los cuales se puede producir disfunciones como pérdida de agua y electrolitos, aumento de la sudoración o disminución de esos electrolitos y agua. Para ayudar en este tipo de problemas se incorporan sustancias activas como las sales de aluminio,

puesto que disminuyen la cantidad de sudor al obstruir el poro de las glándulas sudoríparas.

Correctoras → La función principal es la de mejora del aspecto de la piel, por ello, se utilizan numerosos ingredientes para su cuidado. Es el caso de la celulitis, las estrías o flacidez. La celulitis corresponde a un almacenamiento de manera anormal de grasa en adipocitos. Una vez van creciendo, las membranas se van deformando y salen a la superficie unos bultos. Para tratarla, podemos utilizar cosméticos para mejorar la plasticidad y elasticidad de la piel. Respecto a las estrías, se corresponden con lesiones en forma lineal y de anchura variable que aparecen en el cuerpo debido a ciertos cambios como la obesidad, embarazo o pubertad. Son difíciles de tratar para que desaparezcan, pero la cosmética puede ejercer acción preventiva, por ello, se han incorporado numerosos ingredientes como vitaminas o aceite de rosa Mosqueda. Por último, en el caso de la flacidez, aparece por disfunción de los fibroblastos con el paso del tiempo. Por ello, se elaboran cosméticos con finalidad de regeneración del tejido conjuntivo y se incluyen en ellos ingredientes nutritivos como vitamina E, que posee funciones contra la oxidación, antiestrías, cicatrizante, entre otras.

Decorativas → Son productos elaborados a partir de un pigmento y un excipiente para dar coloración a una determinada zona o modificarla con la finalidad de embellecer, corregir imperfecciones y mejorar el aspecto superficial de la piel. Se utilizan diversos colorantes tanto sintéticos como vegetales. Es el caso de maquillaje, colorete, pintalabios, rímel, etc.

#### 1.4. Rutas de acceso de los activos a la piel

Cuando se administran activos a través de la piel, estos deben llegar a su tejido diana lo cual, en ocasiones no es sencillo debido a la función barrera de la misma. Hay dos vías fundamentales de entrada de principio activo: vía transepidérmica y transapendicular.

Vía transepidérmica: A través del estrato córneo, las sustancias pueden penetrar a su vez de manera intracelular o intercelular.

- Vía intracelular: por los poros formados en membranas de las propias células. La sustancia va descendiendo por las diferentes capas y entrando a su vez en las células que se va encontrando por el camino. Las moléculas polares se difunden a través del agua inmóvil, que se forma en función de lo hidratado que se mantiene el estrato córneo y que se acumula próximo a las proteínas. Las moléculas grasas se difunden disolviéndose a través de la matriz lipídica que existe en las proteínas.
- Vía intercelular: Se da atravesando los lípidos del cemento que se encuentra entre las células. La disposición de las células en forma de ladrillo rodeadas por el cemento hace que sustancias lipófilas puedan atravesarlas. Entre las capas de corneocitos se halla el factor natural de hidratación que les permite absorber agua e incorporarla a la que ya tienen por procesos humectantes. Así se facilita la difusión de sustancias lipófilas a través de las bicapas que rodean a esos corneocitos. Estas bicapas están formadas por una parte hidrófila y otra lipófila. En el caso de penetrar sustancias polares, lo hacen a través de zonas acuosas que están en contacto con regiones hidrófilas de esos lípidos.

Uno de los obstáculos que se encuentra el principio activo en su absorción es la Barrera de Rein. Situada en el espacio medio entre los estratos córneo y espinoso, tiene gran resistencia eléctrica y su función es impedir el paso de agua y electrolitos. Depende de la carga eléctrica que presente ejercerá función de barrera para impedir el paso de los ingredientes activos. El estrato córneo también presenta características lipófilas, mientras que el resto de las capas mantienen propiedades hidrófilas, lo cual hace que dificulte el paso de los ingredientes. En este sentido, los nanocarriers pueden favorecer la penetración del ingrediente a través de todas estas capas para que llegue al tejido diana donde ejercerán su acción.

Vía transapendicular: Se corresponde a las vías de penetración por anexos de la piel como son: glándulas sudoríparas y sebáceas.

- Vía transfolicular: Proporciona gran absorción cutánea, ya que es fácil penetrar la capa basal del folículo pilosebáceo, puesto que la epidermis se va reduciendo en la base del folículo formando una única capa de células no queratinizadas.
- Vía de la glándula sudorípara: Mismo mecanismo de penetración a la dermis, difunde muy bien aquellas sustancias polares, hidrófilas y de bajo peso molecular. Esto puede ocurrir porque la base de la glándula sudorípara no está formada por células queratinizadas, con lo cual no hay ningún tipo de barrera a atravesar y se absorberá muy bien el ingrediente activo.

#### 1.5. Limitaciones de la cosmética tradicional

La cosmética tradicional presenta algunas limitaciones que se pueden abordar al incluir la nanotecnología. Respecto a estas limitaciones, podemos destacar:

- Están constituidas por moléculas de un tamaño superior, con lo cual el ingrediente activo presenta penetración reducida o nula a través de las capas por lo que no siempre llega al tejido diana específico para su función.
- Se eliminan rápido los activos incorporados a la formulación.
- Son productos de bajo coste, con lo cual, las propiedades organolépticas no están muy cuidadas.
- Menor estabilidad.

## 2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es analizar el papel que tiene y puede tener la nanotecnología en el campo de la Dermofarmacia y cosmética.

Respecto a los objetivos concretos, éstos son:

- Demostrar la utilidad de la nanotecnología en el campo de la Dermofarmacia mediante su incorporación a formulaciones cosméticas.

- Analizar los distintos tipos de nanomateriales que se utilizan para proteger el ingrediente activo y los cosméticos que lo incluyen.
- Determinar las ventajas que posee la utilización de la nanotecnología en este campo.
- Concretar los desafíos a los que se enfrenta la nanotecnología en el campo de la Dermofarmacia y cosmética.

### 3. Materiales y métodos

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una revisión sistemática de artículos que ponen de manifiesto la utilización de la nano tecnología en el campo de la dermofarmacia. Se encontró la información utilizando las siguientes bases de datos:

- Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Pubmed con la combinación de los siguientes términos en inglés: Nanotecnología, Nanotecnologia y cosmética, Nanopartículas y cosmética, Liposomas y nanotecnología, Nanotecnología y piel, Nanopartículas y piel, Nanopartículas de oro y cosmética, Nanopartículas de plata y cosmética.
- Revisión bibliográfica también en revistas de ámbito científico como [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es) para conocer información acerca de los ámbitos cosméticos en los que se emplean los diferentes nanomateriales y las sustancias activas.
- Google Académico.

En cuanto a los artículos, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión mediante la revisión de los resúmenes, tal como:

- Criterios de inclusión:
  - ❖ Artículos sobre nanotecnología desde 2010.
  - ❖ Artículos en idioma inglés.
  - ❖ Disponer del texto completo.
  - ❖ Artículos sobre la función ejercida en capas de la piel o las ventajas de utilizar la nanotecnología.
- Criterios de exclusión:
  - ❖ Artículos anteriores a 2010.

- ❖ Artículos en idiomas diferentes de inglés.
- ❖ No disponer del texto completo.
- ❖ Artículos que contienen aplicaciones que no son las cosméticas o para beneficio de las diferentes capas de la piel.
- ❖ Artículos con información referida a fármacos con nanotecnología para el tratamiento de enfermedades.

## 4. Resultados y Discusión

### 4.1. Nanotecnología en cosmética

En primer lugar, la nanotecnología se define como la ciencia o métodos que comprenden la utilización de átomos o moléculas a escala nano (1 a 100 nm). Si lo aplicamos a la cosmética, surge el término de nano cosmética, puesto que estos materiales se incorporaron al campo de la cosmética con el fin de mejorar propiedades de tratamiento y también organolépticas. Contienen numerosas sustancias activas incluidas en vehículos específicos para lograr un mayor aprovechamiento, ya que permiten atravesar mejor las diferentes capas de la dermis y ejercer un efecto de manera más profunda y eficaz. Estos productos se sitúan a un nivel entre el cosmético, que actúa a niveles más superficiales y un medicamento dermatológico, que se utilizará para tratar una disfunción.

La nano cosmética parte con la ventaja de que gran parte de los materiales y tipos de nano vehículos ya se han diseñado para otras aplicaciones entre ellas las farmacéuticas. De entre la amplia gama de posibilidades los nanosistemas que parecen más prometedores en cosmética serían los siguientes:

### 4.2. Nanomateriales

Entre los materiales y su utilización en estudios más recientes, podemos destacar:

#### - Liposomas

El término liposoma deriva de “lipo” (grasa) y “soma” (cuerpo celular), son vesículas de doble fase en las cuales la fase acuosa está rodeada por una capa compuesta por lípidos, cuyo material también es de tipo GRAS (considerados

seguros por la FDA). Uno de los componentes de los liposomas son los tensioactivos iónicos, y cuando estas vesículas se disuelven en soluciones acuosas, las moléculas se disponen de modo que los componentes hidrofílicos se orientan hacia la fase acuosa y los lipofílicos orientan hacia la fase de aceite. Los liposomas tienen un perfil de actuación eficaz gracias a que presentan una elevada permeabilidad y acumulación en la capa córnea de la piel. Numerosos estudios ponen de manifiesto las utilidades en la actualidad de diversos ingredientes activos englobados en liposomas. Según el estudio realizado por **Kapoor et al. (1)** se incorporó a liposomas los ingredientes fosfatidilcolina de soja y ácido oleico, puesto que se mantienen constantes a temperatura ambiente. Las sustancias derivadas del ácido fólico tienen un papel fundamental en cuanto al desarrollo de células eritrocíticas y al correcto funcionamiento de las cadenas de ADN. Para ello, se incorporaron liposomas a cosméticos de administración tópica que se utilizan de modo frecuente, como mascarilla, loción corporal y colorante de la piel. En los estudios de permeabilidad se evaluó la entrada *in vivo* en la piel de los activos contenidos en las diferentes formulaciones y se comprobó que una gran cantidad de ácido fólico atravesaba la piel, consiguiendo una penetración 8 veces mayor que las formulaciones sin liposomas. Los resultados en cuanto a permeabilidad corroboran que las formulaciones liposomadas contenían mayor cantidad de ácido fólico disponible respecto a la loción y mascarilla.

En un estudio realizado por **Serrano et al (2)**, se elaboraron liposomas cuyo ingrediente activo es el ascorbato fosfatidilcolina (PC) y con la finalidad de penetrar el estrato córneo como antioxidante. El estudio se realizó vía piel entera, epidermis y dermis usando el medio de fluorescencia y ascorbato de sodio y se compararon como vesículas y soluciones. Se observó que los liposomas que contenían PC eran capaces de englobar tanto ingredientes lipófilos como hidrófilos. Los liposomas que contienen fluoresceína difunden a una velocidad más alta que el ascorbato en epidermis porque se trata de una molécula lipófila. Sin embargo, las vesículas de ascorbato tienen gran capacidad hidrofílica, con lo que, penetran capas como dermis o hipodermis. Se observó mayor penetración en liposomas de PC en las distintas capas como un valor positivo a

la hora de prevenir la oxidación y el daño celular. Dentro del estudio, también se realizó una exposición de las distintas formulaciones a rayos UVA/ UVB para comprobar su capacidad antioxidante y se observó que emplear liposomas de PC aportaba mayores beneficios cutáneos en cuanto al envejecimiento de la piel. El equipo de **Campani et al (3)** realizó un estudio en el cual se incluía en una formulación liposomada el ingrediente activo vitamínico K1 (VK1) y se pretendía su administración por nebulización. Se utilizó este ingrediente por sus propiedades beneficiosas en cuanto a la oxidación celular. En el estudio se comprobó que los liposomas eran un buen vehículo de transporte para moléculas que presentaban características lipofílicas como la VK1 y se pueden hacer formulaciones aptas para vía tópica en aerosol sin que se alteren sus propiedades fisicoquímicas. Mantenían una buena estabilidad si se almacenaban a unos 4°C en la oscuridad. En consecuencia, al aplicarlo de manera tópica se pudo constatar que una mayor cantidad de ingrediente activo atravesaba las diferentes capas hasta la dermis. Por ello, estos resultados demuestran que puede ser una vía muy prometedora en comparación con formulaciones tradicionales grasas para la administración de VK1. En la tabla del **Anexo Tabla 1:** se recoge una relación de los liposomas diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

- **Etosomas:**

Formados por etanol, diversos fosfolípidos y agua, son nano vesículas flexibles pertenecientes al grupo de liposomas, que se utilizan con la finalidad de poder administrar diversos compuestos a través de las capas de la piel. Son vesículas que permiten una penetración a través del estrato córneo por la alta concentración de etanol.

Hay numerosos estudios que ponen de manifiesto su utilidad en formulaciones cosméticas. En un estudio publicado se evaluó la eficacia en el blanqueamiento de la piel utilizando etosomas de fenietil resorcinol. Este ingrediente activo es de gran interés en el cuidado de la piel, puesto que tiene la capacidad de bloquear la actividad de la tirosina, y, por tanto, su posterior transformación a L-Dopa. Al inhibir este proceso, se bloquea la formación de melanina, pigmento que da

coloración a la piel, y, por ende, se blanquea la piel. Según el estudio de **Limsuwan et al. (4)**, se utilizaron etosomas como medio vehicular para contener el fenietil retinol y se aplicaron a muestras de donante, membrana de difusión de la piel, y receptor. Además, se comparó la capacidad de penetración del fenietil retinol con otras formulaciones: liposoma, solución PG y solución hidroetanólica al 30%, con el objetivo de analizar en cual, de ellas, tras los distintos ensayos, habría una cantidad mayor de fenietil retinol. Según los resultados, se comprobó que la acumulación en las capas de la piel era mayor en el caso de utilizar etosomas. Todo ello conlleva que las formulaciones que contienen etosomas permiten atravesar mejor las capas de la piel e incluso favorecen la formación de un depósito. También se pudo comprobar que eran más eficaces en cuando al bloqueo de la actividad de la tirosina y por ello, disminuye la producción de melanina. Respecto a permeabilidad se puede concluir con que los estudios indicaron que los etosomas garantizaban el transporte de fenietil retinol y produjo un depósito de este en la piel, lo cual puede resultar útil para una actividad inhibitoria de la tirosina de manera sostenida.

En otro trabajo, realizado por **Verma et al (5)**, se utilizaron etosomas como vehículo para administración de formulaciones cosmecéuticas y se demostró que este tipo de formulación tiene numerosas ventajas a la hora de atravesar las distintas capas de la piel, tales como:

- Facilitan que la formulación cosmética atraviese las distintas capas de la piel.
- Sirven para transportar diversas moléculas como, por ejemplo, moléculas proteicas.
- Presentan mayor eficiencia en cuanto a la cantidad de ingrediente activo que se administra y en cuanto a penetración.
- Bajo riesgo toxicológico.
- Facilitan que la administración por parte del paciente.
- Sencillo de fabricar y atractivo en cuando a industrias farmacéuticas.
- Pueden ser administrados de manera pasiva y no pasiva, y tiene numerosas aplicaciones en ámbitos científicos, como la industria farmacéutica e incluso veterinaria.

También se han publicado estudios comparativos de la penetración transdérmica de distintos tipos de vesículas como los etosomas, transferosomas y transetosomas. En el caso de **Ascenso et al. (6)**, se elaboraron las distintas vesículas incorporándoles como ingredientes activos la cafeína y vitamina E, y en los estudios de liberación se comprobó el resultado esperado: que los transetosomas, en el caso de la vitamina E, penetraban mejor que los etosomas y a su vez que los transferomas debido a que presentan mayor flexibilidad cambiando su forma y permitiendo así una liberación de las sustancias activas de manera sostenida. En el caso de la cafeína, la liberación ocurrió en el orden justamente inverso, de modo que se observó que los transferomas difundían mejor que los etosomas y a su vez, con los transetosomas. Esto podría deberse a que la cafeína presenta propiedades que la hacen muy soluble en las distintas vesículas y una gran actividad termodinámica. En conclusión, se obtuvo que las vesículas llamadas transetosomas presentaban mayor penetración a través de los distintos estratos de la piel.

**Anexo Tabla 2:** se recoge una relación de los etosomas diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

#### - Niosomas

Son vesículas de doble capa y tamaño hasta 100 nm que se forman por medio de combinar tensioactivos no iónicos e incluso, pueden contener moléculas de colesterol. Se clasifican atendiendo a tamaño y número de capas. El tamaño es un factor de gran importancia a tener en cuenta cuando se quieren administrar niosomas a través de los distintos estratos de la piel. Además, es interesante destacar que hay varios subtipos: proniosomas, niosomas elásticos y transferosomas. Los **proniosomas** son vesículas formadas por tensioactivos no iónicos incorporados a un vehículo acuoso. Los ingredientes que sean incorporados a la fase acuosa deben cumplir con los requisitos de ser solubles y presentar baja toxicidad. Poseen algunas ventajas frente a los niosomas tradicionales, como una mayor estabilidad, mayor protección del ingrediente activo y también disminución en la agregación. Seguidamente, los **niosomas elásticos** son vesículas formadas por fosfolípidos, agua, etanol y tensioactivos.

Poseen propiedades como la flexibilidad, y son capaces de atravesar un poro más pequeño que ellos sin romper su estructura. Gracias a esta característica, son de gran utilidad en formulaciones tópicas puesto que atraviesan mejor las distintas barreras de la piel. Por último, los **transferosomas** son vesículas formadas por una capa de lípidos ensamblada en medio acuoso. La diferencia es que contienen un componente de suavidad llamado activador de borde. El activador de borde está compuesto por un tensioactivo no iónico que permite que la vesícula se deforme, lo cual va a hacer que presente mayor elasticidad. Se caracterizan por ser flexibles hasta llegar al punto de deformidad de su estructura.

En un estudio reciente de 2019, **Wu et al (7)** valoraron la viabilidad de integrar resverastrol (RVS) como potente ingrediente antienvjecimiento en un tipo de niosomas llamados transferosomas. Mediante los diferentes ensayos de penetración, se observó que el RVS atravesaba mejor las capas de la piel hasta llegar al estrato córneo.

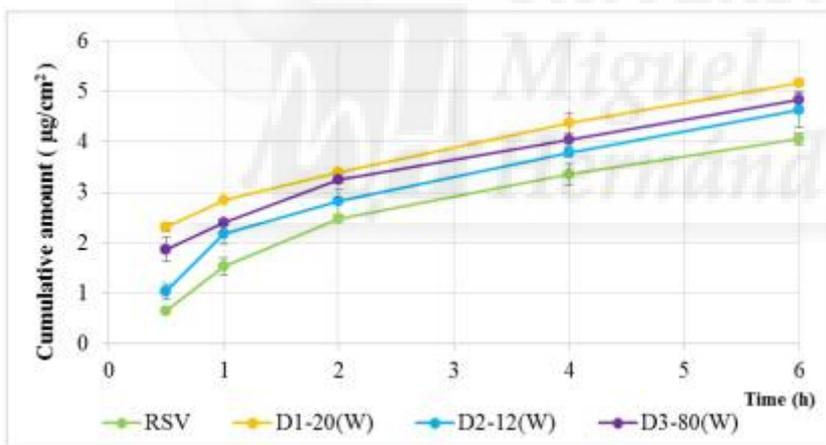


Figura 2. Concentraciones de resverastrol acumuladas en el compartimento receptor en un ensayo de permeabilidad *in vitro*. Siendo RVS el ingrediente sin encapsular y D1-20 (W), D2-12 (W) y D3-80 (W) transferosomas cargados con el ingrediente. Gráfica tomada de **Wu et al (7)**.

Como se muestra en la gráfica el resverastrol sin encapsular (RVS) presentaba menor penetración respecto al resto de preparaciones.

Se destaca que se incorporó al transferosoma activadores de borde para permitir mayor flexibilidad de la vesícula, y, por tanto, mejor penetración. Se observó una disminución de propiedades tóxicas del RVS al ser incluido en el vehículo.

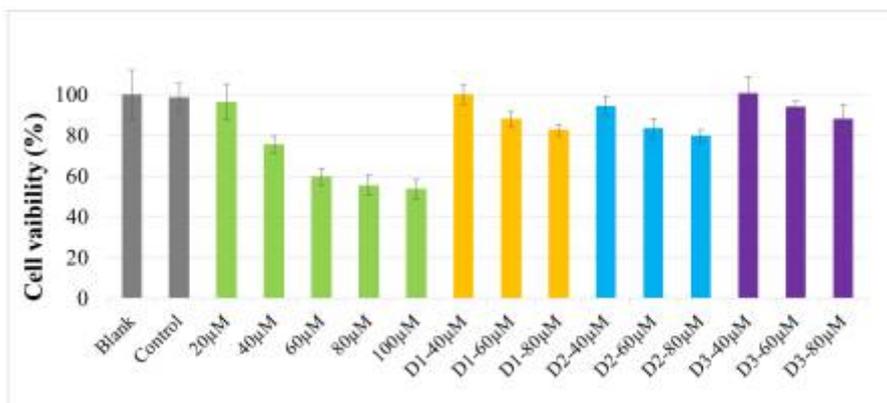


Figura 3. Viabilidad celular de los transferosomas RVS y RVS (grupos D1-20 (W), D2-12 (W) y D3-80 (W)). La viabilidad de las células B16-F10 se analizó mediante ensayo MTT después de 24 h de tratamiento. Tomada de **Wu et al (7)**.

En la figura se compara la viabilidad celular de RVS encapsulado y sin encapsular y, como se puede observar la viabilidad asciende hasta un 83% en el caso de utilizar transferosomas. Como resultado de este estudio se concluyó que la encapsulación de RVS era una alternativa muy prometedora en el campo de la cosmética ya que el ingrediente activo persé no presenta propiedades fisicoquímicas favorables, pero al ser incluido en las vesículas se logró una penetración y mayor estabilidad de las moléculas, así como una mayor seguridad.

En otro estudio llevado a cabo por **Chinembiri et al (13)**, se sintetizaron niosomas y nanopartículas lipídicas sólidas que contenían conferina A y etanolida A, obtenidas de extractos crudos de *Withania Somnifera* con fines beneficiosos para la piel ya que pueden ejercer efecto antioxidante, anticancerígeno, antimicrobiano... Los ensayos de liberación permitieron constatar que ambos vehículos liberaban los ingredientes activos de manera sostenida y prolongada, pero a distinto nivel. El grado de liberación se debió a que tanto las muestras de tejidos como las formulaciones eran diferentes. En los distintos ensayos, se pone de manifiesto que las características lipófilas del ingrediente encapsulado favorecen su difusión a través de las barreras de la piel.

Por lo tanto, mediante este estudio se corrobora la utilización de liposomas y niosomas para atravesar las capas de la piel hasta llegar a la dermis y liberar los compuestos marcadores.

**Anexo Tabla 3:** se recoge una relación de los niosomas diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

#### **- Nano emulsiones:**

Son dispersiones de fase acuosa en fase oleosa y viceversa, en las cuales el tamaño de gota es fundamental para mejorar su estabilidad y la función posterior, pues varían desde 10 nm hasta los 500 nm. Presentan estabilidad cinética pero no termodinámica y para elaborarlas, se pueden realizar procesos de alta energía o de baja energía. En la elaboración de alta energía se utiliza maquinaria capaz de realizar fuerzas que dispersan la emulsión generando las diminutas gotas. Respecto a la de baja energía se realiza mediante procesos que generen pequeñas gotas pero de manera espontánea. Dependiendo del tamaño de gota, pueden ser transparentes (tamaño hasta 200 nm) o aspecto lechoso (alrededor de 500 nm). Las sustancias activas se van a incorporar a una u otra fase en función de su afinidad.

**Sungpud et al (8)** y su grupo de investigación elaboraron nano emulsiones y nano emulsiones en forma de gel con extractos de mangostina y utilizando aceite de coco virgen con la finalidad de prevenir la oxidación y el daño celular y contra agentes microbianos. En el estudio se puso de manifiesto que, al tener un menor tamaño de gotas, las nanoemulsiones presentaban mayor estabilidad durante su almacenamiento que las emulsiones convencionales. En cuanto a la liberación de mangostina, los estudios *in vitro* demostraron que el ingrediente activado encapsulado se liberaba de manera controlada hasta unos valores de 87-92% respecto a las nano emulsiones tradicionales (74-78%). Estos valores se deben a que el nanoemulgel presentaba adherencia significativa a las capas de la piel y solubilización, con lo que aumenta el transporte del ingrediente activo. Se observó que las nano emulsiones (forma de gel) potenciaban la liberación de mangostina *in vitro* y por sus propiedades fisicoquímicas, se planteó como un buen vehículo para incluirlos de manera novedosa en formulaciones cosméticas

en el campo de la dermofarmacia. En otro estudio realizado por **Ribeiro et al (9)**, se incluyó el ingrediente activo *Opuntia ficus-indica* en una nanoemulsión y se le realizaron diversos estudios de estabilidad y permeabilidad que revelaron que la utilización de esta nano emulsión aumentaba el contenido acuoso de la capa córnea en unas 5 horas después de su aplicación en comparación con la formulación sin el ingrediente activo. También se observó que la formulación permanecía estable durante al menos 60 días. Presentaba unas buenas propiedades humectantes debido a la composición del ingrediente activo, formado fundamentalmente por carbohidratos. Este estudio demostró que las nano emulsiones que incorporaran este aceite vegetal podrían tener un futuro prometedor por su estabilidad e hidratación.

**Anexo Tabla 4:** se recoge una relación de las nanoemulsiones diseñadas recientemente para aplicaciones cosméticas.

#### **- Nanocápsulas:**

Son partículas que se componen de una capsula que envuelve al ingrediente activo, el cual puede ser oleoso o acuoso y son de gran utilidad en administración transdérmica, pues permiten una liberación sostenida y controlada del principio activo.

En un estudio realizado por **de Araújo Lopes et al (10)**, se utilizaron nanocápsulas como vehículo para contener eugenol (EUG) y comprobar su eficacia frente a la dermatitis. Actualmente, se elaboran numerosas formulaciones cosméticas con la finalidad de tratar estos desórdenes, pero el hecho de incluir EUG fue de gran interés por varias razones. En primer lugar, presenta propiedades beneficiosas frente a patógenos, hongos y alergias aunque se debe tener precaución debido a que también puede ocasionar efectos tóxicos. Todo ello hizo que el grupo de estudio se interesara por este compuesto y se realizaron varios estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Por ello, tras realizar el estudio y comparar el EUG encapsulado con EUG sin encapsular se comprobó que aportaba mayores beneficios cuando era encapsulado. Esto es así porque al utilizar este vehículo se redujo significativamente la toxicidad celular queratinocítica y también la producción de citoquinas inflamatorias propias de

procesos alérgicos. Por tanto, aunque se necesitan más estudios al respecto, puede ser una buena opción para elaborar formulaciones cosméticas que lo contengan y se puedan aplicar para dermatitis.

**Anexo Tabla 5:** se recoge una relación de las nano cápsulas diseñadas recientemente para aplicaciones cosméticas.

- **Nanopartículas lipídicas sólidas:** Son nano materiales formados por fase oleosa con lípidos que se solidifican cuando se aplican corporalmente. Se mantienen estables porque contienen tensioactivos y encapsulan el ingrediente activo proporcionando una liberación de manera controlada y sostenida, presentando mayor penetración en capa córnea.

Entre las numerosas aplicaciones que tienen estas nano partículas, podemos destacar que en el estudio de **Saporito et al (11)** se elaboraron nanopartículas lipídicas que contenían como ingrediente activo aceite esencial de eucalipto y romero para comprobar sus beneficios en cuanto a regeneración de las distintas capas de la piel para la cicatrización. Tras la realización de estudios *in vivo* e *in vitro* en piel de rata, se pudo comprobar que las nano partículas a base de cacao y aceite de oliva y con aceite de eucalipto eran eficaces puesto que presentaban grandes propiedades biocompatibles con la piel, y por ello, proliferaban hacia los fibroblastos para favorecer la cura de heridas. Todo ello se debió a que, en los resultados se observa una reorganización de las fibras colágenas y las células de la dermis empezaron a regenerarse.

En el estudio realizado por **Montenegro et al (12)**, se valoró la capacidad de encapsular un derivado de Idebenona extraído de ácido piroglutámico en nanopartículas de lípidos sólidos y se les comparó con la encapsulación de Idebenona. En un principio la idebenona se utiliza con fines de prevención de oxidación celular y para combatir los radicales libres. Sin embargo, su administración por vía tópica conlleva precauciones ya que sus propiedades fisicoquímicas le confieren una disminución de disponibilidad de principio activo. Por ello se realizó el estudio, para ver si vehiculizando el componente activo se lograban mayor penetración a la piel. Se realizó un ensayo *in vivo* evaluando las propiedades hidratantes en voluntarios humanos. Respecto a los ensayos *in*

*vitro*, fueron para evaluar la capacidad oxidante y antiglicación. Se realizó un ensayo que incluía su capacidad para disminuir la oxidación captando radicales libres y se puso de manifiesto que ambas nanopartículas tenían un comportamiento similar, pero se destaca que la nanopartícula que contenía el derivado de ácido piroglutámico presentaba grandes capacidades para eliminar el óxido nítrico. Por todo ello, se puede decir que dentro de la industria farmacéutica puede tener un futuro prometedor la incorporación de los derivados del ácido piroglutámico a formulaciones cosméticas de administración tópica.

En otro trabajo realizado por **Montenegro et al (14)**, se realizaron diversos estudios encapsulando aceite esencial de romero cuya finalidad es comprobar las propiedades beneficiosas en cuanto a elasticidad e hidratación del aceite de romero. Para ello, se utilizó como vehículo nanopartículas lipídicas sólidas cargadas de ingrediente activo y también sin el ingrediente activo y se incorporó a formulaciones de tipo gel para administración vía tópica. Respecto a las pruebas de estabilidad, se consiguió que el vehículo se mantuviera estable tras hacer diversos análisis alrededor de dos meses con diversas pruebas. Se observó que en el estudio *in vivo* tras la administración de geles aumentó considerablemente la hidratación en el ingrediente encapsulado frente al vehículo sin el ingrediente (A), el cual no demostró ningún tipo de cambio en este aspecto en la piel.

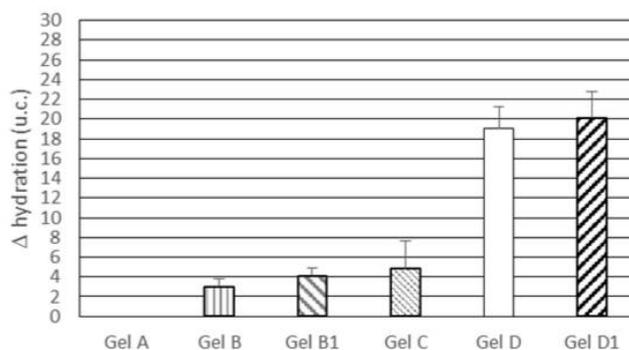


Figura 4. Diferencia de hidratación en la piel (hidratación  $\Delta$ ) entre los valores basales y los valores registrados después de una semana de tratamiento con los geles bajo investigación. El gel A es vehículo, geles B y B1 contienen aceite esencial de romero en proporción 1,5% y 3 % p/p. El gel C contienen nanopartículas lipídicas sólidas sin carga y los geles D y D1 contienen

nanopartículas lipídicas sólidas cargadas de aceite esencial de romero. Gráfica tomada de **Montenegro et al (14)**.

Como se puede observar, el gel A no tiene propiedades hidratantes al ser vehículo. Respecto al resto de geles, se observa un aumento de hidratación significativo ya que, en el caso de los geles B y B1 contienen el ingrediente activo; en el caso de C contiene las nanopartículas lipídicas sólidas (esto confirma que producen hidratación por sí solas) y los geles D y D1 producen mayor hidratación al tener el ingrediente y las NSL vehiculizándolo. Este estudio corrobora que encapsular diversos aceites esenciales e incluirlos en diferentes formulaciones puede tener un futuro prometedor para poder obtener beneficios hidratantes y de flexibilidad en las diversas capas de la piel.

**Anexo Tabla 6:** se recoge una relación de NLS diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

- **Nanopartículas de oro y plata:** Son materiales de gran interés en cuanto su utilización como vehículos ya que tienen numerosas propiedades. En concreto, las nanopartículas de plata se han incorporado a lo largo del tiempo a diversas formulaciones como desodorantes por sus propiedades bactericidas. En el caso de las nanopartículas de oro, que presentan grandes capacidades antifúngicas, antibacterianas, antiinflamatorias, activación sanguínea. Se realizó un estudio muy interesante sobre la actividad bactericida de la plata, **Salvioni et al (15)** y su equipo elaboraron nanopartículas que contenían plata con carga negativa y las compararon con formulaciones con plata convencionales. En los resultados del estudio, se puso de manifiesto que las nanopartículas de plata eran muy eficaces contra bacterias y por ello se podían incluir en formulaciones farmacéuticas, ya que además presentaban una buena estabilidad tanto en medios acuosos como oleosos. Además, eran más eficientes también respecto a formulaciones tradicionales que contenían la misma cantidad de plata y presentaban menor toxicidad celular (la viabilidad celular fue de 85.5% y 77,1% para las células cultivadas con 10 y 1 ng /ml de AgNP en comparación con formulaciones de plata comerciales). Por todas estas razones, podría esperarse que tuvieran un papel importante como alternativa en cuanto a conservantes ya que presentan buen perfil microbiológico. En otro estudio se pone de manifiesto

la producción de nanopartículas de plata y de oro utilizando bayas de ginseng y su comparación con el extracto de baya de ginseng. **Jiménez Pérez et al (16)** realizaron este estudio para evaluar las múltiples utilidades en el campo de la cosmética de estas nanopartículas. Tras los ensayos *in vitro*, se observó que las nanopartículas de plata eran más eficientes en cuanto a la disminución de radicales libres y que también poseen una alta actividad antitirosinasa, bactericida y antioxidante. En cuanto a las de oro, se vio que son potentes agentes preventivos de la oxidación y que cumplen funciones barreras con la piel, lo cual les confiere unas buenas características para formar parte de las formulaciones cosméticas. En otro estudio realizado por **Abbas et al (17)**, se elaboraron nanopartículas de plata a partir de extracto de *Bidens frondosa* y se compararon con un vehículo control para investigar sus aplicaciones en dermatofarmacia como actividad bactericida y tirosinasa. La actividad tirosinasa es fundamental en la síntesis de melanina. La melanina es el pigmento que da color a la piel y por tanto, elaborar formulaciones que contengan compuestos antitirosinasa puede resultar muy útil para tratar disfunciones en pigmentación de la piel. Mediante diversos ensayos se puso de manifiesto que estas nanopartículas presentaban gran eficacia en cuanto a inhibir la tirosinasa y por tanto podrían tener un futuro prometedor en el campo de la industria cosmetológica.

En un estudio reciente, **Keijok et al (18)** elaboraron nanopartículas de oro a partir de extractos de *Coffea Arabica*, las cuales tenían gran interés por el hecho de estar elaboradas a partir de extractos vegetales que pueden resultar muy eficientes y menos tóxicas en cuanto a factores ambientales y costes económicos. Demostraron mantenerse estables en diversos niveles de pH, con lo cual se puede afirmar que presentan elevada estabilidad. Esto demostró una gran viabilidad a la hora de sintetizarlas y sus numerosas aplicaciones en el campo de la farmacia y medicina.

**Anexo Tabla 7:** se recoge una relación de NP de oro y plata diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

**-Dendrimeros:** Son nano materiales caracterizados por su estructura en forma de rama y, dependiendo de la cantidad de ramificaciones que tenga, pueden ser: de primer nivel si tiene una serie de ramas, de segundo nivel si tiene dos ramas, y así sucesivamente... Son capaces de realizar liberación sostenida del ingrediente activo desde su núcleo. Además, son incorporados a numerosas formulaciones como productos de cuidado de cabello, piel y anejos. En un estudio realizado por **Filipowicz et al (19)** se incorporaron a los dendrímeros de poliamidoamina ingredientes activos como la vitamina A y B6 para comprobar su funcionalidad en cuanto a nutrición de los estratos de la piel y se comprobó mediante diversos ensayos que presentaban buena penetración transdérmica y respecto a la difusión de vitaminas éstas son más biodisponibles con lo que constituyen un buen vehículo para incorporarse a distintas formulaciones cosméticas.

También se puso de manifiesto en otro estudio reciente elaborado por **Tripathi et al (20)** la utilidad de los dendrímeros en disfunciones de la piel como la psoriasis. Se realizó el estudio de modo que se incluyó ditranol en los dendrymeros de poliamidoamina para comprobar sus efectos en cuanto a la psoriasis. Estos dendrímeros se incluyeron a un gel basado en microesponja y se evaluaron las distintas propiedades que presentaban respecto a la piel. Se comprobó que era una formulación que presentaba estabilidad y protegía la oxidación del ingrediente. Además, se mejoraron sus propiedades fisicoquímicas, con lo que la formulación se mantenía estable y permitía una disponibilidad mayor del ditranol. Se concluyó con que la administración tópica de este gel era eficaz en cuanto al tratamiento de la psoriasis y la protección de la piel, pues el hecho de que contenga la combinación de ditranol y dendrímeros aumentó la solubilidad, protegió al ingrediente, disminuyó las irritaciones, aportó seguridad y se obtuvo buenos resultados tras su administración.

**Anexo Tabla 8:** se recoge una relación de los Dendrymeros, Fullerenos, Cubosomas e Hidrogeles diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

**-Fullerenos:** Constituidos por materiales de carbono, generalmente cadenas de número par (C80), es de gran utilidad a la hora de integrar ingredientes activos vegetales. Además, tiene funciones preventivas de oxidación y antienvjecimiento ya que pueden incluir ingredientes vitamínicos para nutrir la piel. En un estudio realizado por **Inui et al (25)** se puso de manifiesto la utilidad de los fullerenos en el tratamiento de la disminución del tamaño de los poros de la piel. Para ello, se realizó un ensayo en mujeres que se aplicaron de manera tópica una loción que contenía fullereno en la piel de la cara. Tras la evaluación de los efectos posteriores, se puso de manifiesto que la formulación redujo el tamaño del poro y por ello se tuvo en cuenta como un cosmético de gran utilidad. Esto fue así porque el mecanismo de acción del fullereno mostró que se disminuyó la producción de PGE2 y por ello, se corroboró que podrían resultar de un gran atractivo para la industria farmacéutica. En otro estudio realizado por **Sajo et al (26)** se investigaron los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la utilización de la shungita en ratones tras ser irradiados por UVB. Aunque es una gran fuente de fullerenos, se sabe poco de la shungita, pero tras realizar diversos ensayos *in vivo* en los cuales se aplicaba radiación UVB en ratones en el estudio, se valoró que, tras su administración en la piel, se redujo de manera importante la inflamación, y la oxidación. Como resultados, se valoró positivamente la inclusión de shungita como un vehículo novedoso en la industria cosmética, ya que ha demostrado poseer numerosas propiedades en el combate de la oxidación.

**Anexo Tabla 8:** se recoge una relación de los Dendrymeros, Fullerenos, Cubosomas e Hidrogeles diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

**-Cubosomas:** Es un nanomaterial formado por moléculas transparentes de consistencia acuosa que se ensamblan con tensioactivos. Los cubosomas son estructuras muy resistentes, fáciles de preparar y pueden incorporar como ingredientes activos moléculas de estructura oleosa, acuosa e intermedia. Son biodegradables. En un estudio realizado por **Peng et al (21)** se realizaron cubosomas basados en monooleato de fitantriol y glicerol que contenían

capsaicina y se evaluaron los parámetros de liberación del ingrediente. La capsaicina se investigó en base a sus propiedades para tratar disfunciones de la barrera de la piel como puede ser diversas alergias o psoriasis. Según los ensayos que realizaron las formulaciones se mantuvieron estables y después de administrarlos, se comprobó que había una mayor liberación prolongada y sostenida del ingrediente debido a que difundían de manera más lenta. Por todo ello, se valoró como un vehículo a tener muy en cuenta para su inclusión en formulaciones cosméticas. En otro estudio realizado por **Li et al (22)**, se valoró la aplicación de cubosomas que contenían paeonol ya que éste último posee grandes propiedades para tratar procesos alérgicos, inflamatorios, cancerosos y ateroscleróticos. Se realizaron estudios *in vitro* y según los resultados al compararlos con formulaciones tradicionales se pone de manifiesto que tenían efectos beneficiosos en cuanto a la piel irritada. Se concluyó el estudio con buenas expectativas respecto a incluir este vehículo en administración de diversos fármacos ya que se aumentaba significativamente la disponibilidad del ingrediente y los efectos tóxicos disminuyeron. El paeonol también tiene efectos sobre la pigmentación de la piel, con lo cual, aunque constituye un buen vehículo faltan muchos estudios para investigar sobre el mecanismo de acción del fármaco.

**Anexo Tabla 8:** se recoge una relación de los Dendrymeros, Fullerenos, Cubosomas e Hidrogeles diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

**-Hidrogeles:** Forman una estructura de red tridimensional y tienen la propiedad de hincharse en medios acuosos y diversos fluidos sin provocar una disolución debido al enlazamiento químico y físico del que disponen. Son de gran utilidad en cosmética por su capacidad de cambio en situaciones de estrés o daño celular. Se pone de manifiesto su gran utilidad en estudios como el de **Kim et al (23)**, en el cual se investigó la elaboración de un hidrogel basado en sustancias de tipo P y se comparó con un hidrogel control ya que presentan funciones de cicatrización de heridas potenciando la formación de colágeno e induciendo, por tanto, la regeneración de las capas de la piel. Se hizo un análisis exhaustivo *in*

*vitro* y se puso de manifiesto que, además de no presentar toxicidad a largo plazo independientemente de sus concentraciones, promovía la generación de nuevas fibras colágenas de tipo I respecto al vehículo control. Por tanto, se obtuvo que utilizar este gel de SP como principio activo en cosméticos puede resultar de gran utilidad para la formación de fibras colágenas de tipo I y producir efectos de alivio de inflamación. También presentó mejor difusión a través de la piel sin ocasionar efectos secundarios como podrían ser efectos pigmentantes. Como resultados podemos destacar que pueden tener un futuro prometedor como sustancia activa si la incluimos en formulaciones cosméticas para tratar el envejecimiento de la piel. En otro estudio reciente realizado por **Waranuch et al (24)**, se elaboró un hidrogel con extractos vegetales de *Aloe barbadensis*, *Garcinia mangostana* y *Camellia sinensis* y se comparó con un gel antibiótico de clindamicina para tratar disfunciones de la piel como el acné. Tras varios ensayos en pacientes que presentaban disfunciones acnéicas de forma intermedia-leve se puso de manifiesto que ambos geles presentaban utilidad terapéutica en cuanto a las células dañadas. Sin embargo, hemos de destacar que el hidrogel de extractos verdes presentó gran eficacia desde la primera administración. También se puso de manifiesto que disminuyó la cantidad de melanina y rojeces. Por todo ello, aunque se necesitan más estudios, se puso de manifiesto que podría ser de gran utilidad en el tratamiento del acné.

**Anexo Tabla 8:** se recoge una relación de los Dendrímeros, Fullerenos, Cubosomas e Hidrogeles diseñados recientemente para aplicaciones cosméticas.

#### 4.3. Ventajas de nanomateriales en formulaciones cosméticas.

Numerosos estudios ponen de manifiesto la gran utilidad que presentan los nanomateriales en la industria farmacéutica. Uno de ellos a destacar es el de **Kaul et al (27)**, en el cual se valoran las numerosas propiedades de utilizarlos como vehículos para ingredientes activos. Entre las ventajas, cabe destacar:

- ❖ Se puede conseguir una liberación controlada y de manera sostenida del ingrediente activo por las propiedades físico-químicas de los vehículos y del propio ingrediente.
- ❖ Encapsulación de los ingredientes activos lo cual reduce problemas de toxicidad e irritación de la piel, puesto que la protege del contacto directo del principio activo.
- ❖ Aumentan la adhesividad a diversas capas de la piel, como el estrato córneo.
- ❖ Prolongan la duración del efecto por liberación continua de los activos
- ❖ El tamaño diminuto de partículas les confiere un aumento de la superficie, con lo cual, se facilita la llegada de principios activos a las distintas capas de la piel.
- ❖ Presentan mayor estabilidad que las formulaciones tradicionales.
- ❖ Pueden incluir ingredientes activos de naturaleza acuosa u oleosa y aumentar el tiempo de permanencia en la piel.
- ❖ Mejora de propiedades organolépticas de los productos, alargando su vida útil.
- ❖ Utilización de productos biodegradables y seguros.

#### 4.4. Desafíos a los que se enfrenta el uso de las nanopartículas en cosmética.

En los anteriores apartados se ha intentado explicar qué tipos de nanomateriales se están investigando de manera más reciente y qué tipos de aplicaciones y ventajas puede conllevar todo ello. Cada vez está más presente su incorporación al mercado de los cosméticos para satisfacer las necesidades del consumidor y por ello, **Helal et al (28)** elaboraron una revisión de los nutracéuticos y cosmeceúticos en el mercado. A través de este estudio y recopilación de datos se obtuvo información de que se necesitan más estudios sobre los nutracéuticos para intentar conseguir que no haya toxicidades y hacer que el producto presente sea más eficaz. Además, es necesaria una regulación de manera mundial acerca de los productos comercializados. Se deben tener en cuenta también que en los diversos ensayos se pueden cometer errores y tenerlos en cuenta para volver a

repetirlos. En un estudio realizado por **Henkler et al (29)** se sugiere que los desafíos están muy relacionados con los análisis de los nanomateriales de modo que, aunque no son fáciles de detectar por métodos tradicionales analíticos, se deben seguir estudiando la administración y la cantidad administrada. Se deben desarrollar fórmulas de análisis específicas para esos nanomateriales que puedan determinar tanto la composición como la evaluación de riesgos tras su administración. En el caso de las formulaciones cosméticas que contienen dichos vehículos, se deben evaluar parámetros relacionados con las capas de la piel como absorción, contacto y penetración. Cuando el vehículo no entra en contacto directo con las células epidérmicas se puede considerar menos tóxico, ya que se evita que penetre al riego sanguíneo. También es necesario destacar que los vehículos pueden potenciar cambios en propiedades físicas y químicas de las formulaciones que los integran, por tanto, puede disminuir la toxicidad de estas. En consecuencia, se puede afirmar que, entre los desafíos más importantes, es de valorar el hecho de que el ingrediente activo alcance de manera específica el tejido diana a tratar y que se consiga una liberación prolongada y sostenida para aumentar su efectividad. Sin embargo, se debe seguir haciendo estudios acerca de la toxicidad de los nanomateriales a largo plazo.

En cuanto a los resultados obtenidos, se valoró positivamente los estudios más recientes para poder demostrar la gran mayoría de finalidades para las que se pueden emplear estos nanomateriales. Incluir tecnología innovadora a través de partículas nano ha resultado muy ventajoso para el cuidado de la piel o el tratamiento de diversas afecciones. Un ejemplo de ello es la labor de encapsular ingredientes como las vitaminas para conseguir un efecto antioxidante y antienvjecimiento de la piel. También se puede destacar la labor de incorporarlas a diversas formulaciones como los champús o acondicionadores, de uso diario, para tratar disfunciones capilares. Un punto muy importante tratado durante toda la revisión es que para conseguir todos estos efectos beneficiosos es necesaria una buena penetración en las distintas capas de la piel, para evitar que el ingrediente activo se quede en capas más superficiales o, no llegue del todo a la capa deseada. Esto se puede deber también a la naturaleza hidrófila

de la mayoría de las capas de la piel, exceptuando el estrato córneo, el cual tiene características lipófilas, lo cual supone una barrera a la hora de administración de diferentes ingredientes activos. Es importante destacar el papel del nano material como vehículo en este ámbito, puesto que nos permite encapsular un ingrediente activo y protegerlo para llegar al tejido diana.

Actualmente, numerosos cosméticos contienen nanomateriales y ello les confiere mejoras en sus características fisicoquímicas, biodisponibilidad, propiedades organolépticas e, incluso, permiten alargar la vida útil del producto. El hecho de que exista una gran variedad de nanomateriales con la capacidad de vehicular diferentes ingredientes activos resulta tener un futuro prometedor en el campo de la dermofarmacia debido a las numerosas ventajas que poseen. No obstante, es necesario realizar más estudios de biocompatibilidad y de toxicidad, puesto que aun surgen muchas dudas acerca de la seguridad de estos nanomateriales.

#### 4.5. Conclusiones

De este trabajo podemos extraer varias conclusiones claras:

- Los nanomateriales son útiles en gran cantidad de formulaciones cosméticas destinadas a hidratación, nutrición, protección y tratamiento de la piel, así como en el tratamiento de problemas capilares, glandulares y ungulares.
- Existen una gran variedad de nanosistemas que pueden englobar principios activos tanto de naturaleza oleosa como acuosa con la finalidad de realizar formulaciones más ventajosas.
- La incorporación de nanosistemas en cosmética supone un incremento la efectividad de las formulaciones, mayor concentración de activos el tejido diana y mejoras en las propiedades organolépticas
- Se necesitan más estudios de biocompatibilidad y caracterización que pongan de manifiesto la seguridad a la hora de incorporarlo en formulaciones cosméticas.

La nanotecnología puede aportar muchas ventajas a los productos cosméticos en cuanto a estabilidad, calidad y efectividad por lo que se deben realizar estudios concluyentes que garanticen su seguridad.

## 5. Bibliografía:

1. Kapoor, M. S., D'Souza, A., Aibani, N., Nair, S. S., Sandbhor, P., Kumari, D., & Banerjee, R. (2018). Stable Liposome in Cosmetic Platforms for Transdermal Folic acid delivery for fortification and treatment of micronutrient deficiencies. *Scientific reports*, 8(1), 16122.
2. Serrano, G., Almudéver, P., Serrano, J. M., Milara, J., Torrens, A., Expósito, I., & Cortijo, J. (2015). Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 8, 591–599.
3. Campani, V., Marchese, D., Pitaro, M. T., Pitaro, M., Grieco, P., & De Rosa, G. (2014). Development of a liposome-based formulation for vitamin K1 nebulization on the skin. *International journal of nanomedicine*, 9, 1823–1832.
4. Limsuwan, T., Boonme, P., Khongkow, P., & Annuaikit, T. (2017). Ethosomes of Phenylethyl Resorcinol as Vesicular Delivery System for Skin Lightening Applications. *BioMed research international*, 2017, 8310979.
5. Verma, P., & Pathak, K. (2010). Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(3), 274–282.
6. Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praça, F. G., Bentley, M. V., & Simões, S. (2015). Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. *International journal of nanomedicine*, 10, 5837–5851.
7. Wu, P. S., Li, Y. S., Kuo, Y. C., Tsai, S. J., & Lin, C. C. (2019). Preparation and Evaluation of Novel Transfersomes Combined with the Natural Antioxidant Resveratrol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(3), 600.
8. Sungpud, C., Panpipat, W., Chaijan, M., & Sae Yoon, A. (2020). Techno-biofunctionality of mangostin extract-loaded virgin coconut oil nanoemulsion and nanoemulgel. *PloS one*, 15(1), e0227979.

9. Ribeiro, R. C., Barreto, S. M., Ostrosky, E. A., da Rocha-Filho, P. A., Veríssimo, L. M., & Ferrari, M. (2015). Production and characterization of cosmetic nanoemulsions containing *Opuntia ficus-indica* (L.) mill extract as moisturizing agent. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *20*(2), 2492–2509.
10. de Araújo Lopes, A., da Fonseca, F. N., Rocha, T. M., de Freitas, L. B., Araújo, E., Wong, D., Lima Júnior, R., & Leal, L. (2018). Eugenol as a Promising Molecule for the Treatment of Dermatitis: Antioxidant and Anti-inflammatory Activities and Its Nanoformulation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2018*, 8194849.
11. Saporito, F., Sandri, G., Bonferoni, M. C., Rossi, S., Boselli, C., Icaro Cornaglia, A., Mannucci, B., Grisoli, P., Vigani, B., & Ferrari, F. (2017). Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. *International journal of nanomedicine*, *13*, 175–186.
12. Montenegro, L., Panico, A. M., Santagati, L. M., Siciliano, E. A., Intagliata, S., & Modica, M. N. (2018). Solid Lipid Nanoparticles Loading Idebenone Ester with Pyroglutamic Acid: In Vitro Antioxidant Activity and In Vivo Topical Efficacy. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 43.
13. Chinembiri, TN, Gerber, M., du Plessis, LH, du Preez, JL, Hamman, JH y du Plessis, J. (2017). Suministro tópico de extractos crudos de *Withania somnifera* en niosomas y nanopartículas de lípidos sólidos. *Revista de farmacognosia* , *13* (Supl. 3), S663 – S671.
14. Montenegro, L., Pasquinucci, L., Zappalà, A., Chiechio, S., Turnaturi, R., & Parenti, C. (2017). Rosemary Essential Oil-Loaded Lipid Nanoparticles: In Vivo Topical Activity from Gel Vehicles. *Pharmaceutics*, *9*(4), 48.
15. Salvioni, L., Galbiati, E., Collico, V., Alessio, G., Avvakumova, S., Corsi, F., Tortora, P., Prosperi, D., & Colombo, M. (2017). Negatively charged silver nanoparticles with potent antibacterial activity and reduced toxicity for pharmaceutical preparations. *International journal of nanomedicine*, *12*, 2517–2530.
16. Jiménez Pérez, Z. E., Mathiyalagan, R., Markus, J., Kim, Y. J., Kang, H. M., Abbai, R., Seo, K. H., Wang, D., Soshnikova, V., & Yang, D. C. (2017). Ginseng-berry-mediated gold and silver nanoparticle synthesis and evaluation of their in vitro antioxidant, antimicrobial, and cytotoxicity effects on human dermal fibroblast and murine melanoma skin cell lines. *International journal of nanomedicine*, *12*, 709–723.
17. Abbas, Q., Saleem, M., Phull, A. R., Rafiq, M., Hassan, M., Lee, K. H., & Seo, S. Y. (2017). Green Synthesis of Silver Nanoparticles using *Bidens Frondosa* Extract and their Tyrosinase Activity. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, *16*(2), 763–770.

18. Keijok, W. J., Pereira, R., Alvarez, L., Prado, A. R., da Silva, A. R., Ribeiro, J., de Oliveira, J. P., & Guimarães, M. (2019). Controlled biosynthesis of gold nanoparticles with *Coffea arabica* using factorial design. *Scientific reports*, 9(1), 16019.
19. Filipowicz, A., & Wołowiec, S. (2012). Bioconjugates of PAMAM dendrimers with trans-retinal, pyridoxal, and pyridoxal phosphate. *International journal of nanomedicine*, 7, 4819–4828.
20. Tripathi, P. K., Gorain, B., Choudhury, H., Srivastava, A., & Kesharwani, P. (2019). Dendrimer entrapped micro sponge gel of dithranol for effective topical treatment. *Heliyon*, 5(3), e01343.
21. Peng, X., Zhou, Y., Han, K., Qin, L., Dian, L., Li, G., Pan, X., & Wu, C. (2015). Characterization of cubosomes as a targeted and sustained transdermal delivery system for capsaicin. *Drug design, development and therapy*, 9, 4209–4218.
22. Li, J. C., Zhu, N., Zhu, J. X., Zhang, W. J., Zhang, H. M., Wang, Q. Q., Wu, X. X., Wang, X., Zhang, J., & Hao, J. F. (2015). Self-Assembled Cubic Liquid Crystalline Nanoparticles for Transdermal Delivery of Paeonol. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 3298–3310.
23. Kim, D. J., Chang, S. S., & Lee, J. (2019). Anti-Aging Potential of Substance P-Based Hydrogel for Human Skin Longevity. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4453.
24. Waranuch, N., Phimnuan, P., Yakaew, S., Nakyai, W., Grandmottet, F., Onlom, C., Srivilai, J., & Viyoch, J. (2019). Antiacne and antiblotch activities of a formulated combination of *Aloe barbadensis* leaf powder, *Garcinia mangostana* peel extract, and *Camellia sinensis* leaf extract. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 12, 383–391.
25. Inui, S., Mori, A., Ito, M., Hyodo, S., & Itami, S. (2014). Reduction of conspicuous facial pores by topical fullerene: possible role in the suppression of PGE2 production in the skin. *Journal of nanobiotechnology*, 12, 6.
26. Sajo, M., Kim, C. S., Kim, S. K., Shim, K. Y., Kang, T. Y., & Lee, K. J. (2017). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Shungite against Ultraviolet B Irradiation-Induced Skin Damage in Hairless Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 7340143.
27. Kaul, S., Gulati, N., Verma, D., Mukherjee, S., & Nagaich, U. (2018). Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *Journal of pharmaceutics*, 2018, 3420204.

28. Helal, N. A., Eassa, H. A., Amer, A. M., Eltokhy, M. A., Edafiohgo, I., & Nounou, M. I. (2019). Nutraceuticals' Novel Formulations: The Good, the Bad, the Unknown and Patents Involved. *Recent patents on drug delivery & formulation*, 13(2), 105–156.
29. Henkler, F., Tralau, T., Tentschert, J., Kneuer, C., Haase, A., Platzek, T., Luch, A., & Götz, M. E. (2012). Risk assessment of nanomaterials in cosmetics: a European union perspective. *Archives of toxicology*, 86(11), 1641–1646.
30. Raj, S., Jose, S., Sumod, U. S., & Sabitha, M. (2012). Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(3), 186–193.
31. Usach, I., Margarucci, E., Manca, M. L., Caddeo, C., Aroffu, M., Petretto, G. L., Manconi, M., & Peris, J. E. (2020). Comparison between Citral and Pompia Essential Oil Loaded in Phospholipid Vesicles for the Treatment of Skin and Mucosal Infections. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 10(2), 286.
32. Maione-Silva, L., de Castro, E. G., Nascimento, T. L., Cintra, E. R., Moreira, L. C., Cintra, B., Valadares, M. C., & Lima, E. M. (2019). Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Scientific reports*, 9(1), 522.
33. Çelik, B., Sağıroğlu, A. A., & Özdemir, S. (2017). Design, optimization and characterization of coenzyme Q10- and D-panthenyl triacetate-loaded liposomes. *International journal of nanomedicine*, 12, 4869–4878.
34. Tsai, M. J., Huang, Y. B., Fang, J. W., Fu, Y. S., & Wu, P. C. (2015). Preparation and Characterization of Naringenin-Loaded Elastic Liposomes for Topical Application. *PloS one*, 10(7), e0131026.
35. Fu, X., Shi, Y., Wang, H., Zhao, X., Sun, Q., Huang, Y., Qi, T., & Lin, G. (2019). Ethosomal Gel for Improving Transdermal Delivery of Thymosin  $\beta$ -4. *International journal of nanomedicine*, 14, 9275–9284.
36. Yu, Z., Lv, H., Han, G., & Ma, K. (2016). Ethosomes Loaded with Cryptotanshinone for Acne Treatment through Topical Gel Formulation. *PloS one*, 11(7), e0159967.
37. Lu, B., Huang, Y., Chen, Z., Ye, J., Xu, H., Chen, W., & Long, X. (2019). Niosomal Nanocarriers for Enhanced Skin Delivery of Quercetin with Functions of Anti-Tyrosinase and Antioxidant. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(12), 2322.

38. Gupta, A., Singh, S., Kotla, N. G., & Webster, T. J. (2014). Formulation and evaluation of a topical niosomal gel containing a combination of benzoyl peroxide and tretinoin for antiacne activity. *International journal of nanomedicine*, 10, 171–182.
39. Chaikul P., Khat-udomkiri N., langthanarat K., Manosroi J., Manosroi A. Characteristics and in vitro anti-skin aging activity of gallic acid loaded in cationic CTAB niosome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 131, 39-49.
40. Arianto, A., & Cindy, C. (2019). Preparation and Evaluation of Sunflower Oil Nanoemulsion as a Sunscreen. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(22), 3757–3761.
41. Abd, E., Benson, H., Roberts, M. S., & Grice, J. E. (2018). Minoxidil Skin Delivery from Nanoemulsion Formulations Containing Eucalyptol or Oleic Acid: Enhanced Diffusivity and Follicular Targeting. *Pharmaceutics*, 10(1), 19.
42. Syed Azhar, S., Ashari, S. E., & Salim, N. (2018). Development of a kojic monooleate-enriched oil-in-water nanoemulsion as a potential carrier for hyperpigmentation treatment. *International journal of nanomedicine*, 13, 6465–6479.
43. Ro, J., Kim, Y., Kim, H., Park, K., Lee, K. E., Khadka, P., Yun, G., Park, J., Chang, S. T., Lee, J., Jeong, J. H., & Lee, J. (2015). Pectin Micro- and Nano-capsules of Retinyl Palmitate as Cosmeceutical Carriers for Stabilized Skin Transport. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 19(1), 59–64.
44. Barbosa, T. C., Nascimento, L., Bani, C., Almeida, T., Nery, M., Santos, R. S., Menezes, L., Zielińska, A., Fernandes, A. R., Cardoso, J. C., Jäguer, A., Jäguer, E., Sanchez-Lopez, E., Nalone, L., Souto, E. B., & Severino, P. (2019). Development, Cytotoxicity and Eye Irritation Profile of a New Sunscreen Formulation Based on Benzophenone-3-poly( $\epsilon$ -caprolactone) Nanocapsules. *Toxics*, 7(4), 51.
45. Tortora, G.J., Derrickson B, (2018), *Principios de Anatomía y Fisiología*, 13<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.

Activo	Función	Nanomaterial	Liberación <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	año [Referencia]
Fosfatidilcolina de soja y ácido oleico	Nutrición	Liposomas de tamaño de 120 nm cargados con fosfatidilcolina y carga superficial negativa estable.	Durante unas 24 horas y utilizando células de Franz.	Se realizaron estudios en ratas carentes de ácido fólico y se comprobó que había mejora significativa en los niveles de folato	Se mejoró la estabilidad de la formulación y el grado de penetración a través de la piel.	2018 [1]
Fosfatidilcolina y Ácido ascórbico	Antioxidante y antiinflamatoria	Liposomas de lecitina de soja, colato de sodio, etanol 96°C, ácido clorhídrico 1N e hidróxido de sodio de Pancreac, agua, solución salina apirogénica doble destilada, fenoxietanol, fluoresceína de sodio y ascorbate de sodio.	Se utilizó células de Franz y se realizó durante 20 horas	No se realizaron	Se pone de manifiesto que se mejora la penetración de los liposomas en las capas de la piel y el efecto antienvjecimiento prematuro.	2015 [2]
Vitamina K1	Antioxidante	Liposomas de VK1, a tocoferol, tiocianato de hierro, methanol, acetónitrilo, cloroformo, etanol, cloruro de benzalconio y fosfatidilcolina de soja.	Con células de Franz y se comparó con crema convencional.	No se realizaron	Se demostró que se acumulaba más cantidad de vitamina en las capas de la piel comparado con formulación convencional grasa.	2014 [3]
Aceite esencial de citral crudo y aceite esencial de pompia	Antioxidantes y antimicrobianas	Liposomas de fosfolípidos de soja, triglicéridos, ácidos grasos, aceite esencial de citral y pompia.	En queratinocitos humanos durante 72 horas y los resultados muestran la viabilidad.	No se realizaron	Los liposomas con aceites esenciales de citral y pompia demuestran gran eficacia contra patógenos y alta penetración en capas de la piel.	2020 [31]
Ácido ascórbico	Antioxidante y síntesis de fibras colágenas	Liposomas de colesterol, fosfatidilcolina de soja, DOTAP, DSPG, sacarosa, tampon succinato de sodio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, ácido fosfórico, methanol.	Células de Franz y presentan gran afinidad por fibroblastos y queratinocitos.	No se realizaron	Liposomas de carga negativa, demostraron que presentaban gran eficacia en cuanto a regeneración de fibras colágenas de tipo I, así como estabilidad y mayor rendimiento.	2019 [32]
Coenzima Q y D-pantenil	Antioxidante.	Liposomas de CoQ10, colesterol, fosfatidilcolina de soja.	Se realizó por diálisis por triplicado. Fueron 24 h en condiciones sumidero.	No se realizaron.	Se demuestra gran estabilidad y viabilidad para para lograr administración sostenida y prolongada de ambos ingredients.	2017 [33]
Naringenina	Antioxidantes, antiinflamatoria.	Liposomas de naringenina, hesperetina, Tween 80, propilenglicol, colesterol, epikuron-200, paraformaldehído.	Se realizaron con células de difusión de Franz.	No se realizaron.	Se aumentó la cantidad de ingrediente activo que llegó a la piel y mostró menos irritación respect a la formulación control.	2015 [34]

## 6. Anexos.

Tabla 1: Liposomas

Tabla 2: Etosomas.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Liberación Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Fenietil resorcinol	Blanqueadora	Etosomas de Fenietilresorcinol, SPC, CHOL, etanol, ácido kójico, enzima tirosinasa, DMSO, agua Milli-Q.	Se utilizó células de Franz y se observó que la retención y permeabilidad <i>in vitro</i> era mayor que utilizando otros vehículos.	No se realizó.	Permitió el transporte eficaz del principio activo y la formación de un depósito de ingrediente activo.	2017 [4]
Cafeína y vitamina E	Antioxidantes	Transferosomas, Etosomas y Transetosomas de cafeína, a-tocoferol, Span 20, NaCo, PTA, fosfatidilcolina de soja, TAGAT CH 40. Agua Milli-Q.	Se observa una liberación controlada y prolongada al ser administrados tópicamente.	No se realizó.	Transetosomas penetraban mejor con los ingredientes activos.	2015 [6]
Timosina $\beta$ -4	Regeneración tisular	Etosomas de timosina b-4, alfa fosfatidilcolina de soja, colesterol, desoxicolato de socio, ácido fosfotungástico, carbomer 934, solución salina tamponada de fosfato, agua milli Q y trietanolamina.	En ratones, con células de Franz, Se demostró que la tasa de permeación era favorable.	También se realizaron <i>in vivo</i> con éxito sobre la biocompatibilidad del ingrediente activo.	Se demostró eficacia en cuanto a la regeneración de la piel y curación de heridas.	2019 [35]
Criptotanshinona (CPT)	Antimicrobianas y antiinflamatorias.	Etosomas de CPT, fosfatidilcolina de soja, ácido oleico, carbómero 974, polietilenglicol 400 y tripsina.	Se utilizó piel de cerdo y células de difusión vertical. Se comparó con geles convencionales y se observó un aumento en 2.5 en cuanto a permeación transdérmica.	También se realizó estudio <i>in vivo</i> para ver la irritación en conejo utilizando ácido oleico.	Se demostró que el gel que contenía etosomas para tratar acné era más eficaz que el gel convencional.	2016 [36]

Tabla 3: Niosomas.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Liberación Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
--------	---------	------------------------	------------------------------------	------------------------	-----------------	------------------

Reverastrol	Antioxidante y antienvjecimiento	Transferosomas de Tween 20, PLANTACARE 1200 UP, Tween 80.	Se utilizaron células de Franz. El análisis transdérmico tras 6 h aumento la acumulación.	No se realizó	Se mejoran propiedades fisicoquímicas del reverastrol, con lo que puede ser alternativa para la industria farmacéutica.	2019 [7]
Extractos de Withania somnifera	Antienvjecimiento	Niosomas de Tween 80, Span 20, colesterol, éter dietílico y agua. Nanopartículas de lípidos sólidos de tensioactivo, compritol 888ATO, alfa fosfatidilcolina, disolvente orgánico.	En células de Franz, se observa liberación prolongada y sostenida del ingrediente activo.	No se realizó.	Los SLP y niosomas fueron capaces de vehiculizar los extractos y atravesar las distintas capas de la piel.	2017 [13]
Quercetina	Blanqueadores y antioxidantes	Niosomas de quercetina, alcohol etílico, DPPH, Span 60, Cremophor RH40, dihidrógeno fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico, DMSO, b-arbutina.	Mostró liberación sostenida y prolongada.	Se realizó en ratas para evaluar permeabilidad.	El vehículo mejoró las propiedades de la quercetina en cuanto a estabilidad y penetración de la piel.	2019[37]
Tretinoína y peróxido de benzoilo	Antiacnéico	Niosomas de Span 60, ácido oleico, colesterol, isopropanol, carbopol 934, ácido fosfotungstático.	Se observó una retención de ingredientes activos mayor que la crema convencional en células de Franz.	En los estudios in vivo se demostró que la formulación fue efectiva en el tratamiento del acné en oreja de conejo.	Se demostró gran eficacia del gel niosomal frente a la crema antiacné.	2014 [38]
Ácido gálico	Antienvjecimiento	Niosomas de ácido gálico, colesterol, cloroformo, metanol, etanol, ácido acético, bromuro de cetiltrimetilamonio, Brij 52, Sephadex G-50, colorante sulforhodamine B, teofinila, ácido kójico, melanina sintética, vitamina C.	Se demostró que la liberación in vitro fue mayor que cuando se utilizó niosoma neutro en células de melanoma B16F10.	No se realizaron	El niosoma con ácido gálico proporcionó gran actividad antienvjecimiento, buena estabilidad y no demostró efectos tóxicos.	2019 [39]

Tabla 4: Nano emulsiones.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Liberación Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Extractos de mangostina	Antioxidante, antimicrobino.	Nanoemulsiones de Span 20, Tween 20, aceite de coco virgen, propilenglicol.	En células de Franz, se demostró que se aumentaba la liberación de mangostina	No se realizaron.	La nanoemulsión elaborada presentaba mayor estabilidad y liberación del extracto de mangostina.	2020 [8]

			frente al emulgel convencional.			
Extracto de opuntia ficus-indica (L.) Mill	Hidratación	Nanoemulsión de polisorbato 80, oleato de sorbitán, triglicéridos caprílicos, palmitato de etilhexilo, bezoato de alquilo C12-15, parafina líquida, fenoxietanol, BHT, EDTA disódico, goma de xantano y agua destilada.	No se realizaron.	Se realizó en piel y se observaron efectos hidratantes por un periodo prolongado de tiempo.	Aumentó el volumen acuoso de la capa córnea respecto a la formulación control. Además, demostró estabilidad y eficacia respecto a la hidratación.	2015 [9]
Aceite de girasol.	Fotoprotección	Nanoemulsiones de Tween 80 y sorbitol, aceite de girasol, agua destilada, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, CMC de sodio y glicerina.	Se realizaron estudios para valorar la estabilidad durante un periodo prolongado de tiempo.	No se realizaron.	Se aumentó considerablemente la estabilidad y el SPF de la nanoemulsión debido a su diminuto glóbulo. Demuestra mayor efectividad en cuanto a absorción de rayos UV.	2019 [40]
Minoxidil, eucalipto y ácido oleico.	Minoxidil: Crecimiento capilar Eucalipto y ácido oleico: potenciadores de penetración.	Nanoemulsión de agua, etanol, peg 6000, Volpo-N10, eucalipto y ácido oleico.	En células de Franz, se mostró que se liberaba mayor contenido de minoxidil en los folículos pilosos.	No se realizaron.	Se valoró la utilización de el eucalipto y el ácido oleico para atravesar la capa córnea ya que aumentaban la penetración del ingrediente en el folículo piloso y la estabilidad de la nanoemulsión.	2018 [41]
Monooleato de Kojic	Tratamiento de hiperpigmentación de la piel.	Nanoemulsión de Tween 80, monooleato de Kojic, goma de xantano, agua destilada, aceite de ricino y aceite esencial de limón.	Se hizo en cultivos de células de fibroblastos embrionarios de ratón y mostró menor toxicidad.	No se realizaron.	Se demostró que la formulación con Monooleato de Kojic presentaba mayor seguridad y estabilidad.	2018 [42]

Tabla 5: Nano cápsulas.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Liberación Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Eugenol	Antioxidantes y antiinflamatorias	Nanocápsulas de eugenol, polisorbato 80, Eudragit®, acetona.	Se incuban células y se observa que hay mayor seguridad al encapsular el ingrediente.	Sobre el oído de ratones y mostró disminución de inflamación.	Se demostró que era más seguro para células queratinocíticas y eficaces efectos antiinflamatorios.	2018 [10]
Palmitato de retinilo	Antienvjecimiento	Nanocápsulas de etanol, DPPH, pectina de manzana, cloruro de calcio.	En células de Franz y se observó que había liberación de manera sostenida y prolongada.	No se realizaron.	Se obtuvo mayor estabilidad, mayor liberación de ingrediente activo y propiedades antioxidantes eficaces.	2015 [43]
ε-caprolactona	Fotoprotección	Nanocápsulas de ε-caprolactona, aceite de zanahoria y acetona,	En huevo de gallina, se observó buena estabilidad y seguridad.	No se realizaron.	Se demuestran niveles de SPF ventajosos sin toxicidad.	2019 [44]

		Pluronic® F68 y agua destilada.				
--	--	---------------------------------	--	--	--	--

Tabla 6: Nanopartículas lipídicas sólidas.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Liberación ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Aceite esencial de eucalipto y romero	Regeneración de la piel y cicatrización	Nanopartículas lipídicas sólidas de manteca de cacao, aceite de oliva, L alfa-fosfatidilcolina de soja, los aceites y pullulan.	Se realizó en placas de células y se observó que presentaban grandes propiedades de compatibilidad.	En piel de rata se comprobó efectos de curación atravesando las capas de la piel hasta llegar a fibroblastos.	Presentan gran eficacia en cuanto a regeneración de tejidos y curación de heridas.	2017 [11]
Idebenona	Antioxidante	Nanopartículas lipídicas sólidas de CP, oleth-20, GO, IDE, IDEPCA.	Se observa una liberación lenta del ingrediente	En mujeres y se realizaron mediciones de hidratación de la piel.	Se aumento la hidratación en estudios,	2018 [12]
Aceite esencial de romero	Elasticidad e hidratación	SLN de Oleth-20, oleato de glicerilo (GO), palmitato de cetilo (CP) y aceites esenciales.	No se realizaron	Se aumentó la hidratación de la piel en voluntarios sanos.	Se demostró un aumento de hidratación y cambios favorables en la elasticidad.	2017 [14]

Tabla 7: Nanopartículas de oro y plata.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Plata	Antibacteriana	Nanopartículas de nitato de plata, citrato de sodio, ácido tánico, agua.	En bacterias y se comprobó que eran estables tanto en medios acuosos como oleosos.	No se realizaron	Mayor eficiencia al estar encapsulados y menor toxicidad.	2017 [15]
Extractos de ginseng	Antioxidantes, bactericidas y antitirosinasa	Nanopartículas de oro y plata,	En líneas celulares y se demostró una buena estabilidad <i>in vitro</i> , gran capacidad antioxidante.	No se realizaron.	Se demostró que las nanopartículas de plata eran eficaces como antioxidantes, bactericidas y en actividad antitirosinasa. Las nanopartículas de oro tenían importantes funciones protectoras	2017 [16]
Extracto de Bidens frondosa	Antibacteriana y tirosinasa	Nanopartículas de nitrato de plata.	Se utilizó tirosinasa de hongos y se vió que tenía capacidades inhibitorias de la tirosinasa.	No se realizaron.	Se elaboraron nanopartículas de plata eficaces contra las bacterias y para tratamiento de disfunción de pigmentación de la piel.	2017 [17]
Coffea Arabica	Síntesis de nanopartículas a partir de los extractos.	Nanopartículas de oro a partir de extractos de Coffea Arabica.	Se mantuvieron estables tras diversos estudios de ph.	No se realizaron.	Se comprobó una nueva forma de síntesis de nanopartículas de oro más estables y con mayor seguridad.	2019 [18]

Tabla 8: Dendrymeros, Fullerenos, Cubosomas e Hidrogeles.

Activo	Función	Nanomaterial utilizado	Ensayos <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vivo</i>	Características	Año [Referencia]
Vitaminas A y B6.	Nutrición.	Dendrymeros de etilendiamina, acrilato de metilo, 13-cis-retinal y trans retinal, Pyr y PLP.	En membrana de modelo de piel se observó que penetraban las distintas capas de la piel.	No se realizaron.	Se demuestra eficacia en cuando al transporte del ingrediente y su posterior biodisponibilidad.	2012 [19]
Ditranol.	Psoriasis.	Dendrymeros de PAMAM G-4.	Se observó que era una formulación estable y que protege al ingrediente.	En animales, se evaluó positivamente que no muestra irritación.	Se demuestra gran eficacia de la formulación tópica en psoriasis y con mayor seguridad.	2019 [20]
Concentrado de fullerenos.	Disminución de tamaño de poro de la piel.	Loción de fullereno.	No se realizaron.	Se aplicó loción a pacientes voluntarias sanas y se observó una reducción del tamaño de poro.	Se valoró positivamente la eficacia de la loción de fullereno en reducción de tamaño de poro.	2014 [25]
Shungita.	Antiinflamatorios y antioxidantes.	Buckminsterfullereno C60, shungita.	No se realizaron.	Se realizó en ratones y se valoró la radiación UVB y se observó que disminuyó significativamente la inflamación y oxidación.	Se demuestra que la shungita es eficaz contra el daño y oxidación celular.	2017 [26]
Capsaicina.	Función protectora de la piel contra alergias o psoriasis.	Cubosomas de capsaicina, monooleato de glicerol, poloxamer 407, PYT.	Con células de Franz y se observa una liberación sostenida del ingrediente activo.	No se realizaron.	Los cubosomas demostraron ser eficaces en cuanto a liberación prolongada y sostenida debido a una difusión lenta.	2015 [21]
Paeonol.	Antiinflamatorias, antialérgicas, anticancerígenas, pigmentantes.	Cubosomas de paeonol, OGM, poloxamer 407.	En células de Franz, se consiguió liberación sostenida y prolongada del ingrediente activo.	No se realizaron.	Se valora como una ventaja en formulación porque demuestra eficacia en cuanto a irritación y administración del ingrediente activo.	2015 [22]
Sustancia P.	Antienvjecimiento.	SP y SP con FITC se sintetizaron por Anygen.	En modelo de piel humana 3D reconstruido y se observa regeneración celular de fibras colágenas de tipo I.	No se realizaron.	Se demuestra eficacia en producción de fibras colágenas y su aplicación en productos antiedad.	2019 [23]
Extracto de aloe barbadensis, garcinia mangostana	Acné.	Formulación de hidrogel antiacné que combina AGC y extractos.	No se realizaron.	En pacientes voluntarios con acné leve moderado.	La eficiencia de hidrogel fue mayor en el tratamiento del acné que le vehículo control.	2019 [24]

y camellia sinensis.						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

