



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

COSMÉTICA ACTUAL: FORMULACIONES Y TENDENCIAS

Presentado por:

D^a. María Domínguez Lorente

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	2.
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	3.
3. MATERIAL Y MÉTODOS	4.
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4.
4.1. ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO	4.
4.2. TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO	6.
4.3. PRINCIPIOS ACTIVOS	9.
4.1.1 VITAMINA C. ÁCIDO ASCÓRBICO	9.
4.1.2 ÁCIDO HIALURÓNICO	11.
4.1.3 VITAMINA A. ÁCIDO RETINOICO	12.
4.1.4 VITAMINA B3. NIACINAMIDA	13.
4.1.5 POLIFENOLES. RESVERATROL	14.
4.4. FOTOPROTECCIÓN	16.
4.4.1.FILTROS SOLARES QUÍMICOS ORGANICOS	17.
4.4.2.FILTROS SOLARES QUÍMICOS INORGÁNICOS	17.
4.4.3.FORMULACION DE PROTECTORES SOLARES	18.
5. CONCLUSIONES	19.
6. BIBLIOGRAFÍA	20.

RESUMEN

En este Trabajo Fin de Grado se ha hecho un estudio bibliográfico acerca de los cosméticos y los activos utilizados para tratar y para prevenir el envejecimiento cutáneo y la aparición de los característicos signos de la edad.

El envejecimiento es un proceso biológico natural que se caracteriza en las personas por la aparición de una serie de signos como pueden ser arrugas, manchas o flacidez, entre otros. Estos signos de la edad aparecen de forma natural debido al paso del tiempo aunque determinados factores exógenos como pueden ser la radiación solar, el consumo de ciertas sustancias como el tabaco o la dieta pueden hacer que aparezcan de forma prematura.

La preocupación social y los trastornos psicológicos derivados del envejecimiento, la necesidad de mantener un aspecto joven durante más tiempo y el mercado económico generado en torno a la industria cosmética, han sido las tres razones que han motivado a la realización de esta revisión. En ella se abarcará el estudio de las consecuencias del envejecimiento en la piel y las alternativas para el tratamiento de las mismas. Dentro de ellas se van a estudiar principios activos interesantes para tratar y prevenir este deterioro de la piel debido al paso del tiempo. En último lugar el trabajo se va a centrar en estudiar la fotoprotección como medida más eficaz para prevenir el envejecimiento prematuro y la importancia de usar fotoprotección a diario. Además se van a estudiar los tipos de filtros que podemos encontrar en los fotoprotectores y las formulaciones más actuales de los mismos.

ABSTRACT

In this Final Degree Project, a bibliographic study has been carried out on the cosmetics and active ingredients used to treat and prevent skin ageing and the appearance of the characteristic signs of ageing.

Ageing is a natural biological process that is characterised in people by the appearance of a series of signs such as wrinkles, spots or flaccidity, among others. These signs of ageing appear naturally due to the passage of time, although certain exogenous factors such as solar radiation, the consumption of certain substances such as tobacco or diet can cause them to appear prematurely.

Social concern and psychological disorders derived from ageing, the need to maintain a youthful appearance for longer and the economic market generated by the cosmetics industry are the three reasons that have motivated this review. It will cover the study of the consequences of ageing on the skin and the alternatives for their treatment. Within them, interesting active ingredients will be studied to treat and prevent this deterioration of the skin due to the passage of time. Finally, the work will focus on the study of photoprotection as the most effective measure to prevent premature ageing and the importance of using photoprotection on a daily basis. We will also study the types of filters that can be found in photoprotectors and the most current formulations of the same.

1. INTRODUCCION TFG

El interés por la cosmética y el cuidado personal es un hecho que ha preocupado a las personas a lo largo de la historia, hoy en día esta preocupación se ha convertido en un estilo de vida. Esto ha derivado en una nueva área de investigación y conocimiento. La industria farmacéutica es consciente de esta preocupación y por ello se esfuerza en perfeccionar las formulaciones y la purificación de los principios activos [1].

Con el aumento de la esperanza y la calidad de vida de la población en todo el mundo, el aspecto de la piel es cada vez más importante para que las personas se sientan seguras en su vida diaria. Los productos para la piel que se utilizan actualmente se basan en las nuevas normas de higiene personal y salud, además de transmitir un importante atractivo estético. Además, el cuidado de la piel representa un beneficio adicional para los usuarios, ya que también ayuda a prevenir los trastornos de la piel y el desarrollo de cáncer [2].

Esto se ha visto reflejado en el sector cosmético en España, dónde representa un mercado de 8.200 millones de euros con un crecimiento de más del 2,6% durante el año 2019. Normalmente una persona usa a diario de media entre 7 y 9 productos cosméticos, esto se traduce en un total de aproximadamente 28 productos cosméticos al año por persona. Con estos datos, un individuo gastará de media 170€ en productos cosméticos al año [3].

Teniendo en cuenta que según el artículo 2 del Reglamento Europeo nº1223/2009/CE, un producto cosmético es “toda sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales”, dentro de las categorías de productos consumidos en España durante el 2019 destacamos el consumo en perfumes con un 18%, el cuidado personal con un 22%, la cosmética de color con un 10% y el cuidado del cabello con un 17%. En este mismo año en España el cuidado de la piel supuso un consumo del 33%, siendo la categoría más consumida [3].

Tal y como se pone de manifiesto, de todos los productos mencionados, sin duda los que más consumimos son productos para el cuidado de la piel. El crecimiento de esta categoría con respecto a otras durante el 2019 fue de un 5.1%, esto se traduce en un consumo de 2.600 millones de euros solamente en productos dedicados al cuidado de la piel [3].

España es una potencia líder internacional, se encuentra en el Top 10 de exportadores mundiales de productos de belleza y el segundo en perfumes. Las exportaciones del sector alcanzaron en 2019 los 4.723 millones de euros lo que las sitúa por encima de sectores tan emblemáticos como el vino, el calzado y el aceite de oliva. Además el sector de la belleza da 39.000 empleos de forma directa y un total de 250.000 de forma indirecta dentro de este sector [3].

Saliendo de España y enfocándonos en la Unión Europea, el mercado europeo es el mayor del mundo en perfumería y cosmética, alcanzando un volumen de 78.600 millones de euros en el año 2019. De esta cifra un total de 20.357 millones de euros fueron invertidos por los usuarios en productos para el cuidado de la piel [3].

Todos estos datos respaldan la importancia de este estudio, así como la importancia de la industria cosmética.

El envejecimiento es frecuentemente clasificado como un problema social. El envejecimiento y el aumento de la esperanza de vida, al contrario de ser considerados una ventaja, son vistos como un proceso de decadencia, deterioro mental y sobre todo físico [4].

Está asociado a la apariencia, en concreto la apariencia de una mujer que envejece está socialmente menos aceptada que la de un hombre, en cuyo caso los signos del envejecimiento son positivos y están relacionados con cualidades como la sabiduría [5].

La sociedad occidental moderna está obsesionada con el mantenimiento de la juventud y la belleza. Desde la segunda mitad del siglo XX se ha prestado atención al cuerpo como vehículo de identidad y de expresión personal. La juventud se ha valorado por encima de la edad y la experiencia vital, convirtiéndose en el nuevo indicador aparente de la valía social [6].

Un factor muy importante que ha contribuido a esta obsesión por la belleza y la perfección han sido los medios de comunicación y su forma de presentar la perfección del cuerpo, sobre todo el cuerpo femenino. Esto ha llevado a la promoción de estándares de belleza cada vez más imposibles que se han vuelto más inalcanzables e irreales [6].

A medida que la población envejece cada vez son más las personas que buscan formas de mejorar su aspecto por motivos personales y profesionales. Los avances en medicina y nutrición combinados con una mayor conciencia sobre la salud y el cuidado individual han permitido a las personas vivir durante más tiempo, más sanas y más activas. La belleza y la juventud se están convirtiendo en determinantes importantes de la economía, además de una vía para ganar seguridad y confianza en uno mismo. La pérdida de juventud y el inicio de la mediana edad son muy significativos debido a los estereotipos de belleza actuales y los mitos negativos asociados al envejecimiento. Todos estos son los aspectos que aumentan la insatisfacción con el aspecto de la vejez y el deseo de intentar parecer más joven [6].

El uso de una combinación correcta de activos cosméticos sobre la piel va a contribuir positivamente a combatir el envejecimiento y a conseguir una piel de mejor calidad. Por todo esto el resultado que obtenemos no es solo físico, sino que conseguimos una mejora en la apariencia general del usuario y por tanto una mejora en los aspectos psicológicos derivados del envejecimiento.

De aquí deriva la importancia de este Trabajo Fin de Grado en el que se aborda el estudio de los diferentes activos cosméticos que contribuyen al tratamiento cosmético de los signos de la edad, así como la prevención de los mismos.

2. OBJETIVOS DE LA REVISION

El objetivo fundamental del presente Trabajo Fin de Grado va a ser estudiar el envejecimiento cutáneo y el modo en que este puede ser tratado para así poder ayudar de manera asistencial a los pacientes con un buen consejo dermofarmacéutico y cosmético. Este consejo les dará las herramientas necesarias para mejorar su apariencia y será de gran ayuda para que el paciente se encuentre mejor consigo mismo.

Teniendo esto en cuenta, los objetivos específicos perseguidos en esta revisión son los siguientes:

1. Adquirir los conocimientos básicos sobre qué es un cosmético, su diseño y elaboración, así como la legislación que los regula.
2. Comprender las causas del envejecimiento cutáneo.
3. Comprender como puede llegar a afectar el envejecimiento cutáneo a nivel personal y social.

4. Tomar conciencia de la necesidad de un cuidado diario de la piel, así como del uso de determinados cosméticos como los protectores solares o determinados activos antienviejecimiento.
5. Estudiar algunos de los diferentes activos que podemos encontrar hoy en día en los productos cosméticos que tenemos disponibles en el mercado.
6. Conocer la importancia de la nomenclatura de los ingredientes de una formulación cosmética.

3. MATERIAL Y METODOS

Fuentes de información y material de búsqueda

Para llevar a cabo este trabajo de revisión bibliográfica, se ha realizado un proceso de búsqueda bibliográfica en revistas científicas electrónicas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR). En concreto, se ha llevado a cabo a través de las bases de datos ResearchGate, Pubmed, Google Scholar y ScienceDirect principalmente, a las cuales hemos tenido acceso gracias a la Biblioteca de la Universidad de Granada. Dentro de la amplia gama de que la Universidad de Granada ofrece, Science Direct Journals junto con ResearchGate han sido las herramientas principales del presente Trabajo Fin de Grado por la alta calidad de los artículos seleccionados, la gran oferta encontrada y la actualización de sus contenidos.

También ha sido de utilidad para conocer la posición a nivel nacional y europeo del tema a tratar en este Trabajo Fin de Grado consultar la página web oficial de la Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética (STANPA), junto con la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para conocer la base legal que hay detrás de cada uno de ellos en nuestro país.

Los términos para la búsqueda utilizados fueron los siguientes:

“Cosmetic”; “Actual cosmetic”; “Formulations”; “Types of skins”; “Aging process overview”; “Skin aging”; “Free radicals and aging”; “Antiaging treatments overview”; “Psychological aging process”; “Skin aging and depression”; “Free radicals”; “Aging process”; “Antioxidants skin treatments”; “Ascorbic acid”; “Vitamin C”; “Treatment of vitamin C”; “Ascorbic acid formulation”; “Ascorbic acid encapsulation”; “Hyaluronic acid”; “Hyaluronic acid weight”; “Types of hyaluronic acid”; “Hyaluronic acid fillers”; “Hyaluronic acid cosmetic”; “Retinoids”; “Aging and retinoids”; “Types of retinoids”; “Medical peeling”; “Antiaging treatment retinoids”; “Retinoids derivatives”; “Niacinamide”; “Niaimanide treatments”; “Polyphenols skin”; “Resveratrol”; “Polyphenols facial treatments”; “Solar protection”; “Sunscreen review”; “Solar filters”; “Sunscreen formulation”; “Types UV filters”;

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

Según la enciclopedia británica, el envejecimiento se define como “el cambio gradual e intrínseco de un organismo que conduce a un riesgo reciente de vulnerabilidad, pérdida de vigor, enfermedad y muerte. Tiene lugar en una célula, un órgano o en la totalidad del organismo durante el periodo vital completo como adulto de cualquier ser vivo.” [7].

Si nos centramos en el envejecimiento de la piel, este es producido por dos procesos que ocurren de manera independiente y que son, por un lado, el fotoenvejecimiento y, por otro lado, el envejecimiento cronológico. El envejecimiento cronológico incluye todos los cambios producidos de forma natural por el paso del tiempo debido a la degeneración de los tejidos que afecta tanto a la piel

como a los órganos. Por otro lado, el fotoenvejecimiento es un tipo de envejecimiento prematuro producido por la exposición continuada a radiaciones ultravioleta emitidas por el sol y que produce un deterioro de la piel que cursa con telangiectasias, arrugas o cambios de pigmentación, entre otros signos. Las consecuencias de este fotoenvejecimiento en la piel van a ser muy diferentes según el tipo de persona sobre la que se den y sobre todo según su fototipo [8].

La producción de radicales libres como consecuencia de la incidencia de la radiación solar en la piel, más concretamente de los rayos ultravioleta (UV) tipo A, tiene como consecuencia la generación de un proceso inflamatorio mediado por citoquinas proinflamatorias [9]. Por otro lado, la presencia de radicales libres en la piel, está relacionado con la aparición de lesiones cancerosas debido a que estos radicales libres son capaces de dañar la estructura del ADN [10]. El envejecimiento de la piel se relaciona con diferentes factores como son los efectos del paso del tiempo, o factores intrínsecos, y los factores ambientales, como la radiación ultravioleta, que se denominan factores extrínsecos [11]. Algunos de los factores intrínsecos relacionados con el envejecimiento son las especies reactivas del oxígeno, conocidas como ROS, pero además de estos tenemos la pérdida de colágeno, agua, elastina y ácido hialurónico [12].

En la Figura 1 podemos ver un esquema de las diferentes capas de la piel. En él podemos observar como inciden los diferentes factores extrínsecos sobre la piel y las consecuencias que generan.

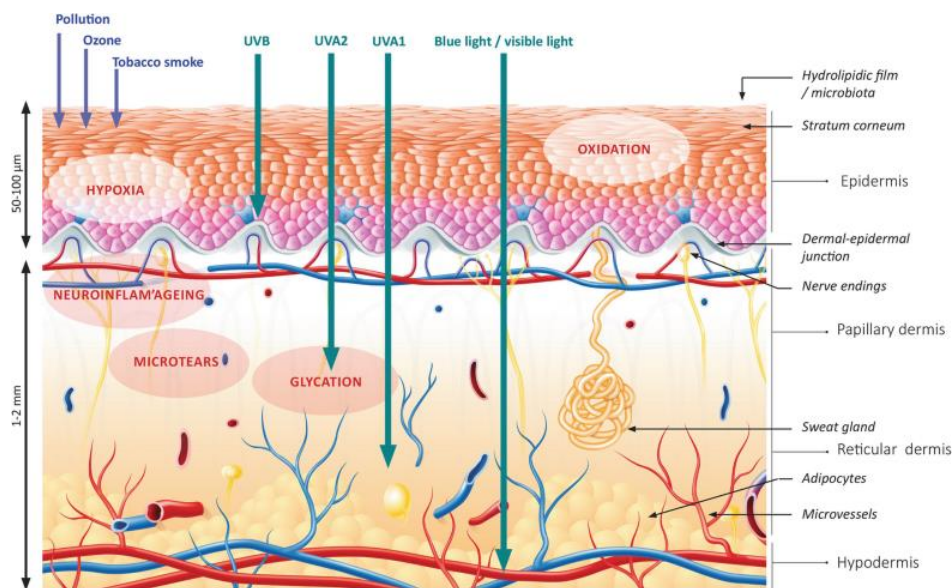


Figura 1. Daños ambientales producidos en la piel [13].

La piel del rostro, concretamente, se ve afectada además por los movimientos musculares característicos de la expresión facial y los efectos de la gravedad. También se ve afectada por la polución y otros agente xenobióticos que pueden dañarla [13]. En las mujeres el envejecimiento de la piel está relacionado con la disminución de las hormonas sexuales asociadas con la etapa de la menopausia [12].

Tenemos que diferenciar, clínicamente hablando, dos tipos de piel, o más bien dos tipos de envejecimiento. Por un lado, tenemos la piel envejecida debido al paso normal del tiempo que clínicamente se caracteriza por presentar pigmentación indeseada, deshidratación, flacidez y además la piel envejecida se vuelve más fina y sensible [11]. El paso del tiempo se hace notar porque aumenta la presencia de ácidos grasos insaturados junto con la disminución de la cantidad de colágeno. Esta

disminución en la cantidad de colágeno produce como resultado una piel más seca y deshidratada. Además, esto hace que la barrera protectora de la piel se vea disminuida y la acción de los factores externos sea más perjudicial [13].

Por otro lado, tenemos la piel fotoenvejecida. En este caso, se caracterizará por ser una piel más gruesa, con muchas arrugas, telangiectasias, y trastornos en la pigmentación [10]. Generalmente los problemas relacionados con la pigmentación están producidos por daños en los melanocitos, reacciones postinflamatorias que han dejado marcas en la piel o bien problemas en la microcirculación [13]. Por lo general en la piel fotoenvejecida la incidencia en la proliferación de lesiones malignas se ve aumentada debido al daño producido por las radiaciones que han incidido sobre la piel [11]. Las arrugas y la pigmentación no deseada son los síntomas más reveladores del fotoenvejecimiento de la piel y son signos de envejecimiento prematuro producidos como consecuencia de la exposición solar [14].

Los efectos de la radiación solar sobre la piel conducen a la producción de reacciones inflamatorias, producción de radicales libres debidos al estrés oxidativo, daños en el ADN, desregulación de las vías de señalización celular e inmunosupresión. Todo esto tiene como consecuencia la aparición de cáncer de piel que puede ser melanoma o no melanoma, como son los carcinomas de células escamosas o los carcinomas de células basales que son un importante problema de salud pública actualmente a nivel mundial [15].

4.2. TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

Los tratamientos para combatir los signos de la edad los podemos agrupar en dos tipos principales: tratamientos tópicos y tratamientos de rejuvenecimiento quirúrgico. La ventaja de los tratamiento tópicos sobre los quirúrgicos es que no son invasivos, aunque si es cierto que para ver los resultados necesitamos aplicarlos durante un periodo muy prolongado de tiempo y manteniendo una cierta constancia, esto puede ser una desventaja [8].

La inclusión de activos antioxidantes en ciertos cosméticos y fotoprotectores, es la principal estrategia actual para prevenir el envejecimiento, en concreto el fotoenvejecimiento, producido por la incidencia del sol sobre la piel. Estas sustancias van a presentar como mecanismo de acción la capacidad de neutralizar estos radicales libres, como las especies reactivas de oxígeno que se comentaron anteriormente, además de inhibir la síntesis de sustancias que promuevan la degradación prematura de colágeno. Básicamente, van a basar su acción en reducir el número de células que se van a ver afectadas por las consecuencias de la incidencia solar, es decir, se van a encargar de proteger a las células de estas radiaciones [9].

Un aspecto muy importante a tener en cuenta en los productos cosméticos es la lista de ingredientes, en particular la nomenclatura de estos ingredientes. Las listas de ingredientes presentes en los productos cosméticos van a permitir al usuario conocer cuáles son los ingredientes presentes en la formulación e intuir la cantidad de los ingredientes. Los ingredientes se sitúan en la lista de ingredientes según la cantidad en su formulación, en primer lugar aparecerán los ingredientes más abundantes y en las últimas posiciones aparecerán los ingredientes que se encuentran en menor proporción. La nomenclatura de los ingredientes que encontramos en los cosméticos era un problema internacional, debido a que cada país usaba una terminología diferente para los diferentes activos, excipientes y demás ingredientes presentes en las formulaciones. Por ello y con la intención de unificar la terminología empleada, la Asociación Europea de Cosméticos, Productos de Tocador y Perfumería

(COLIPA) elaboró una lista de ingredientes donde se incluye identidad, función o funciones usuales y restricciones aplicables a los cosméticos, todos los puntos que establece el Reglamento Europeo nº1223/2009/CE. Esta nomenclatura común recibe el nombre de nomenclatura INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, en español Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) [16].

Por otro lado tenemos la nomenclatura IUPAC. Este es un sistema de nomenclatura de compuestos químicos cuyo objetivo es conseguir que cada nombre químico se refiera a una única sustancia. Las siglas IUPAC vienen de la abreviatura International Union of Pure and Applied Chemistry (en español, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada). Además de dar un nombre, esta nomenclatura abarca otras denominaciones como son los números CAS y los números EINECS que son códigos numéricos que identifican a cada una de las sustancias químicas comercializadas. Estos códigos solo se incluirán cuando proceda en las formulaciones [16; 17].

Dada la importancia de dicha nomenclatura en el sector, en este Trabajo Fin de Grado se mencionará la nomenclatura INCI de cada uno de los activos a tratar en sus correspondientes apartados, además de su denominación IUPAC y la función reconocida de esta sustancia, con el objetivo de dar un uso práctico al mismo.

La prevención y el cuidado de la piel han demostrado ser el mejor tratamiento contra el envejecimiento y los signos de la edad, usar fotoprotectores y evitar la radiación solar junto con una dieta variada rica en frutas y verduras y baja en grasas, evitar el tabaco y el uso de tratamientos tópicos como complemento de este estilo de vida, van a ser las opciones más recomendables para evitar el envejecimiento prematuro y para mantener a raya los signos de la edad [14].

Dentro de las estrategias de tratamiento disponibles para prevenir y tratar el envejecimiento nos vamos a centrar, por un lado, en la utilización de retinoides. Su función se va a basar en inhibir la síntesis de colagenasas, promoviendo así la síntesis de colágeno. Por otro lado, el uso de productos antioxidantes va a conseguir que se reduzca la producción de radicales libres debido a la radiación UV y que tienen como consecuencia la producción de los característicos signos de la edad. El uso de protector solar a diario en combinación con activos antioxidantes y retinoides, sin duda será la mejor alternativa para conseguir disminuir la exposición de la piel a las radiaciones UV y evitar el envejecimiento prematuro [14]. En este Trabajo Fin de Grado vamos a tratar todos estos puntos anteriormente mencionados y algunos otros activos muy interesantes que ayudan a combatir los signos de la edad, como es el ácido hialurónico, y activos que contrarrestan los efectos de la radiación y además tienen efecto antiinflamatorio, como pueden ser el resveratrol y la niacinamida.

En la Tabla 1 se puede encontrar un resumen muy esquemático de los diferentes activos que se van a tratar en este trabajo. En ella se podrán encontrar sus características principales a nivel molecular, sus funciones más características, así como su nomenclatura INCI para poder identificarlos en las listas de ingredientes. Esta tabla va a permitir al usuario poder conocer de forma clara y concisa las propiedades más relevantes de algunos de los activos cosméticos más utilizados hoy en día, además encontrará en ella la nomenclatura que le va a permitir la identificación de los mismos.

Principio Activo	Características	Funciones más relevantes	Nomenclatura INCI que los identifica
Vitamina C o Ácido ascórbico	Molécula hidrófila que no se encuentra de forma natural en la piel. Papel muy importante en determinadas reacciones enzimáticas determinantes para el desarrollo de la vida	Gran poder antioxidante, revirtiendo las especies reactivas del oxígeno producidas por la radiación UV. Mejora hidratación, firmeza y textura de la piel, con lo cual tiene un potente efecto antiedad.	<i>Ascorbic acid, Ascorbic Acid Poli-Peptide, Ascorbyl Dipalmitate, Ascorbyl Methylsilanol Pectinate.</i>
Ácido hialurónico	Compuesto formado por polímeros de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Se encuentra de forma natural en la piel formando una malla junto con colágeno y elastina. Puede unirse hasta 1000 veces su peso al agua.	Función hidratante principalmente. Papel muy importante en la regeneración celular, alto poder cicatrizante. Mejora la proliferación celular y el grosor de la piel, mejorando así su aspecto. Se puede utilizar para medicina estética infiltrándolo bajo la piel en forma de relleno.	<i>Hyaluronic Acid.</i>
Vitamina A o Ácido retinoico	Familia de compuestos de origen tanto natural como sintético. Moléculas lipofílicas con alta capacidad de penetración.	Papel muy importante en la renovación dérmica. Bloquea la síntesis de colagenasas impidiendo la degradación del colágeno natural. Importantes efectos contrarrestando los signos del fotoenvejecimiento.	<i>Retinol, Retinyl Acetate, Retinyl Linoleate, Retinyl Palmitate, Retinyl Propionate.</i>
Vitamina B3 o Niacinamida	Vitamina hidrosoluble cuya molécula principal la podemos encontrar formando parte de reacciones de reducción y oxidación.	Papel muy importante en la reparación del daño en el ADN producido por la radiación UV. Estabiliza la función barrera y contrarresta la acción inflamatoria producida por las lesiones del acné.	<i>Niacin, Niacinamide.</i>

Polifenoles. Resveratrol.	Gran familia de productos de origen natural presentes en multitud de alimentos y algunas semillas (Resveratrol en concreto de la uva).	Acción fotoprotectora contra los efectos adversos producidos tras la radiación UV. Acción antiinflamatoria y acciones sobre la proliferación celular y la corrección de daños en el ADN. Evita la aparición de melanomas.	<i>Palmitoyl Grape Seed, Vitis vinifera, Vitis vinifera extract, Vitis vinifera juice, Vitis vinifera leaf extract y Vitis vinifera root extract, Vitis vinifera seed extract.</i>
--------------------------------------	--	---	--

Tabla 1. Tabla resumen de los activos a tratar en este trabajo. En ella se pueden encontrar las características de los mismos junto con sus funciones y la nomenclatura INCI.

4.3. PRINCIPIOS ACTIVOS

Esta sección del Trabajo Fin de Grado se va a centrar en el estudio de los diferentes principios activos que encontramos en cosmética para tratar las diferentes condiciones de la piel envejecida.

4.3.1. VITAMINA C. ÁCIDO ASCÓRBICO

La vitamina C es una molécula hidrófila de origen natural [18] con una potente acción antioxidante usada por la piel para protegerse de los daños producidos por las radiaciones UV [10] ya que elimina los radicales libre y protege a nuestro cuerpo contra el estrés oxidativo. También se utiliza como cofactor de varias reacciones enzimáticas necesarias para el mantenimiento de la vida [19]. No podemos sintetizarla por nosotros mismos [12] debido a que no disponemos de la enzima gulonolactona oxidasa que es la encargada de transformar la glucosa en ácido ascórbico [10], motivo por el que necesitamos un aporte exógeno de la misma.

En cuanto a las ventajas que presenta la vitamina C, estas son múltiples. Se ha demostrado que tiene un potente efecto antioxidante y antiedad porque es capaz de inactivar a las especies reactivas de oxígeno originadas como consecuencia de la acción de la radiación UV sobre la piel [12]. Además, ha demostrado ser muy eficaz para reducir signos del envejecimiento como las arrugas, tanto profundas como superficiales, aumentando la elasticidad de la piel, de modo que consigue mejorar la firmeza y también mejorar la textura de la piel junto con la hidratación [20]. En un estudio realizado por Visscher y colaboradores, se vio como la aplicación de vitamina C de forma diaria durante 12 semanas en un conjunto de 10 pacientes mejoró notablemente el aspecto de las arrugas, así como la apariencia de la piel en general [21].

Pero la vitamina C también tiene algunos inconvenientes, ya que es un producto fotosensible. La exposición solar disminuye hasta un 70% la concentración de vitamina C de una formulación. Además la formulación de la vitamina C debe tener unas determinadas características para conseguir que penetre hasta las capas inferiores de la piel. Para conseguir una buena penetración necesitamos que el ácido ascórbico pierda su carga iónica, para ello debe de estar formulada a un pH inferior a 3.5 y su concentración en la fórmula debe ser de entre el 15% y el 25% para conseguir que llegue hasta el estrato córneo [10]. Aunque es cierto que no se garantiza que una vez llegada al estrato córneo sea capaz de ejercer su acción por completo debido a su inestabilidad.

Una de las mejores opciones para conseguir estabilizar la vitamina C es encapsularla. Para ello podemos usar diferentes técnicas como los cristales líquidos, las microemulsiones, la nanoencapsulación inorgánica y los liposomas. De entre todas las técnicas de encapsulación, la

formación de liposomas es la técnica más utilizada debido a que no utiliza materiales tóxicos, tiene una alta capacidad de biodegradarse, nos permite administrar vitamina C tanto a nivel tópico como a nivel sistémico y además permite administrar conjuntamente sustancias de diferentes naturalezas [19].

Una sustancia hidrosoluble como la vitamina C difícilmente puede atravesar el estrato córneo debido a que esta barrera está formada por corneocitos inmersos en una matriz lipídica muy organizada, con lo cual el estrato córneo en su conjunto es una estructura lipídica. Los nanotransportadores ofrecen una serie de ventajas como son aumentar el coeficiente de difusión de las moléculas y la biodisponibilidad, además de aumentar la estabilidad de las moléculas [18].

Los liposomas son unas estructuras compuestas por una serie de bicapas de fosfolípidos en cuyo interior albergan un espacio acuoso que permite encapsular sustancias hidrofílicas [19]. El reto principal para poder encapsular estas sustancias hidrofílicas consiste en evitar la tendencia natural de las sustancias hidrofílicas de permanecer fuera de estos liposomas. También es muy importante como formulamos estos liposomas a la hora de favorecer la absorción y aumentar la permeabilidad de la piel ante determinadas sustancias, ya que cambios en el peso molecular o la carga de estos liposomas puede verse directamente relacionada con una disminución de la capacidad de absorción por parte de la piel [18].

El uso de los liposomas cargados negativamente como técnica para aumentar la permeabilidad de la vitamina C a través del estrato córneo ha demostrado que, aumenta la eficacia de esta vitamina C en la producción de colágeno tipo 1 y también aumenta mucho su poder antioxidante. Con lo cual podemos concluir que esta técnica es una de las vías más prometedoras para conseguir que las formulaciones de cosméticos tengan un alto rendimiento y por tanto que el usuario, cada vez más exigente, obtenga unos resultados notablemente mejores debido a que aumentamos la posibilidad de ejercer su actividad y por tanto, las posibilidades del rejuvenecimiento y revitalización de la piel [18].

Este activo lo podemos encontrar con diferentes nomenclaturas INCI que se diferencian en la función de cada uno de ellos. La más habitual es *Ascorbic acid*, cuya denominación IUPAC es *Ácido ascórbico* cuya función reconocida es *antioxidante y tamponante*. El efecto antioxidante pretende evitar la oxidación y el enranciamiento, inhibiendo las reacciones provocadas por el oxígeno, por otro lado, el efecto tamponante pretende estabilizar el pH de los cosméticos [16].

Otra forma puede ser *Ascorbic Acid Poli-peptide*, cuya denominación IUPAC es *Ácido L-ascórbico, productos de reacción con hidrolizados de proteínas* y su función es *acondicionador de la piel*. El efecto acondicionador de la piel pretende mantener la piel en buenas condiciones [16].

La siguiente denominación es *Ascorbyl Dipalmitate*, cuya denominación IUPAC es *Ácido L-ascórbico, dihexadecanoato* que tiene como función reconocida poder *antioxidante* [16].

La última denominación con la que podemos encontrar este activo es *Ascorbyl Methylsilanol Pectinate*, cuya denominación IUPAC es *Ácido ascórbico, polímero con pectina y metilsilanol* que tiene como función reconocida *antioxidante y controlador de la viscosidad*. El efecto controlador de la viscosidad pretende aumentar o disminuir la viscosidad de los cosméticos [16].

Cualquiera de ellos encontrados en los diferentes productos cosméticos tiene las propiedades que se han tratado en este apartado del trabajo.

4.3.2. ACIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico es uno de los compuestos, junto con el colágeno, que pierde la piel como consecuencia del envejecimiento y que está directamente relacionado con las consecuencias del mismo [12]. De forma natural el ácido hialurónico junto con el colágeno se encuentran formando una red con la elastina. Con el paso del tiempo, el ácido hialurónico se va perdiendo y, por tanto, esta red se desestabiliza produciendo como consecuencia la clínica característica de una piel envejecida [22].

El ácido hialurónico es un compuesto formado por una serie de polímeros repetidos de ácido D-glucurónico y de N-acetil-D-glucosamina. Podemos encontrarlo formando parte de cosméticos y de productos inyectables subcutáneos que se utilizan a nivel de medicina estética para rellenar, corregir o disminuir arrugas [22]. El ácido hialurónico es uno de los principales glicosaminoglicanos y puede unirse a 1000 veces su peso en agua, con lo cual tiene un papel fundamental a la hora de mantener y retener el agua en la piel [14].

En cuanto a sus propiedades, el ácido hialurónico ha sido muy estudiado como componente para favorecer la regeneración celular de la piel en sus diferentes tipos de formulaciones [20]. Según su peso molecular podemos conseguir unos u otros resultados, a menor peso molecular mejor atravesará el estrato córneo y por tanto más fácilmente ejercerá su efecto [22; 23]. Un régimen de tratamiento tópico con ácido hialurónico de bajo peso molecular seguido de un tratamiento con ácido hialurónico de alto peso molecular, ha demostrado aumentar la proliferación y el grosor epidérmico, además de estimular la diferenciación celular [20].

La aplicación de ácido hialurónico de bajo peso molecular en una formulación al 0.1%, se ha relacionado con una reducción significativa de la profundidad de las arrugas que puede deberse a esta mejor capacidad de penetración [24]. Se ha visto que cuanto menor es el peso molecular del ácido hialurónico mejor es su penetración y mejores son los resultados, con un ácido nano-hialurónico con un peso molecular muy bajo e independientemente del tipo de formulación usada (crema, sérum o loción) se ha demostrado que tras un tratamiento continuado con este tipo de activo, la hidratación, elasticidad y apariencia final de la piel es mucho mejor que con un peso molecular más elevado [25].

También se ha descubierto una faceta totalmente diferente del ácido hialurónico como regenerador del tejido con una amplia capacidad para mejorar y optimizar la cicatrización de heridas abiertas de diversa índole. Los parches y apósitos que contienen este ácido hialurónico, sobre todo el de elevado peso molecular, se ha visto que obtienen unos resultados muy positivos en la optimización del proceso de cicatrización de la piel [26].

Otra de las aplicaciones más actuales del ácido hialurónico es su uso como relleno (filler). Las inyecciones con ácido hialurónico han demostrado tener múltiples efectos beneficiosos en la reducción de arrugas y en la mejora del estado de la piel en general. Estas inyecciones de ácido hialurónico reducen arrugas, hidratan y mejoran la elasticidad de la piel, como efecto residual tras la desaparición de este relleno obtenemos una mayor producción de colágeno en la zona y por tanto, una mejora del aspecto de la piel más duradero que tras el tratamiento tópico con ácido hialurónico [22].

Estos productos de relleno se han hecho más populares tras el uso de la toxina botulínica tipo A para tratar las arrugas y líneas de expresión del tercio superior de la cara. El concepto de relleno ideal ha sido discutido durante muchos años porque todo el mundo quiere que sea indoloro, que no produzca

alergias, que no sea cancerígeno ni teratogénico, que no migre una vez inyectado y que además sea lo suficientemente duradero [27].

El ácido hialurónico utilizado para rellenos en su mayoría tiene un origen bacteriano, es sintetizado por *Staphylococcus equine*, de esta forma evitamos los posibles efectos adversos y el rechazo procedente de su aislamiento inicial a partir de crestas de gallos. Para evitar la degradación precoz del ácido hialurónico inyectado es muy importante que se encuentre reticulado [27]. La reticulación es un proceso que establece puentes de carbono intermoleculares para dificultar la acción de la hialuronidasa endógena, que va a ser la enzima encargada de degradarlo de forma natural. Este proceso da como resultado un material con mayor longevidad y propiedades viscoelásticas [28]. Si inyectásemos ácido hialurónico de origen natural sin estar estabilizado ni reticulado, este sería degradado de forma natural en 1 o 2 días. De aquí la importancia de la intervención biotecnológica en la elaboración de los rellenos [29].

La concentración de ácido hialurónico ideal en un producto de relleno deberá ser igual o superior a 20mg/mL [28].

Dentro de los rellenos con ácido hialurónico reticulado tenemos dos tipos con características diferentes, ácido hialurónico reticulado monofásico o bifásico. El tipo monofásico consiste en una mezcla homogénea de ácidos hialurónicos de alto peso molecular y bajo peso molecular que presentan como ventaja su facilidad en la inyección. Dentro de este grupo los podemos subclasificarlos en monodensificados, que son aquellos que se presentan mezclados y reticulados en una única etapa, y los polidensificados, que son aquellos que se presentan reticulados con un aumento de la reticulación en una segunda etapa. Por otro lado, tenemos los ácidos hialurónicos bifásicos, estos son mezclas heterogéneas porque contiene partículas de ácido hialurónico reticulado en el interior de un vehículo que será ácido hialurónico no reticulado y que actúa como lubricante, de este modo permiten que la suspensión pueda pasar a través de agujas de muy pequeño calibre [28].

La nomenclatura INCI con la que podemos encontrar a este activo en los productos cosméticos es *Hyaluronic Acid* cuyo nombre IUPAC es *Ácido hialurónico* que se caracteriza por poseer como funciones *antiestático, hidratante y acondicionador de la piel*. El efecto antiestático neutraliza la carga superficial para reducir la electricidad estática, el efecto hidratante aumenta el contenido de agua de la piel y además consigue mantenerla suave y lisa, por último el efecto acondicionador de la piel la mantiene en buenas condiciones [16].

En el caso de este activo solo lo encontraremos con una única denominación dentro de la lista de ingredientes de los productos cosméticos, esto presenta como ventaja la fácil identificación por parte del usuario.

4.3.3. VITAMINA A. ÁCIDO RETINOICO

La vitamina A, también conocida como ácido retinoico, es uno de los compuestos más estudiados en cosmética debido a su importante papel en la renovación dérmica y su efecto sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos [20]. Los retinoides han sido una de las familias de sustancias más utilizadas y más estudiadas por sus buenos resultados en tratamientos tópicos contra los signos de la edad y del fotoenvejecimiento [8].

El ácido retinoico pertenece a una familia de compuestos conocidos como retinoides, dentro de ellos tenemos algunos derivados naturales como el retinal, el ácido retinoico y los ésteres de retinilo,

además de muchos análogos sintéticos. Todos ellos se utilizan de forma tópica por su capacidad para reducir las arrugas, disminuir la hiperpigmentación y mejorar la textura de la piel aportando mayor suavidad. También se utilizan en patologías como el acné por ser comedolíticos y tener acción antiinflamatoria [23].

En definitiva, la familia del ácido retinoico incluye tanto a la vitamina A como a sus derivados, tanto naturales como sintéticos [12]. Los retinoides son moléculas lipofílicas que penetran fácilmente en la epidermis [20]. El retinaldehído, un precursor endógeno del ácido retinoico, es utilizado actualmente en cosmética porque ha sido demostrado su efecto biológico similar al de los retinoides pero sin producir las alteraciones de la piel características del ácido retinoico (irritación, alergia, eritema, inflamación, prurito, etc.) [8].

Las acciones principales de esta familia son el aumento de la proliferación de queratinocitos y el aumento del grosor de la dermis debido a la activación de diferentes genes [20]. La aplicación del ácido retinoico ha demostrado tener efectos beneficiosos en el bloqueo completo de la síntesis de colagenasas, enzimas que de forma natural se encuentran en nuestra piel y cuya función es degradar el colágeno. Este colágeno es el encargado de formar la malla elástica que hace que nuestra piel se vea tersa y flexible. Debido a esta acción junto con el bloqueo de la activación de una serie de factores nucleares de transcripción inducidos por la incisión de la radiación UV en la piel este activo es tan interesante a nivel del fotoenvejecimiento [8]. Además tiene efectos beneficiosos tanto a nivel del fotoenvejecimiento como contrarrestando los efectos producidos por los factores intrínsecos asociados al envejecimiento de la piel [11].

Actualmente se está tendiendo al uso de derivados del ácido retinoico debido a sus inconvenientes. El ácido retinoico es un compuesto bastante inestable en las formulaciones químicas y además produce habitualmente irritación en la piel. Por este motivo en la actualidad la tendencia es buscar derivados del ácido retinoico que tengan menos efectos indeseables sobre la piel [20].

Además también presenta inconvenientes y no se recomienda su uso en mujeres embarazadas, pacientes con cáncer de piel o condiciones dermatológicas especiales que les impidan poder hacer un tratamiento seguro con este activo [8].

Este activo en la lista de ingredientes lo vamos a encontrar con la nomenclatura INCI de *Retinol*, cuya nomenclatura IUPAC es *Retinol* y cuya función reconocida es *acondicionador de la piel*. El efecto acondicionador de la piel consigue mantener la piel en buenas condiciones [16].

Además podemos encontrar los diferentes derivados de los que se habla en este apartado y estos pueden aparecer con los nombres de *Retinyl Acetate*, *Retinyl Linoleate*, *Retinyl Palmitate* o *Retinyl Propionate*, todos ellos comparten con el *Retinol* su efecto *acondicionador de la piel* [16].

Las diferencias entre encontrar en los ingredientes de un cosmético *Retinol* o alguno de sus derivados va a determinar la mayor o menor agresividad de este cosmético sobre la piel y la posibilidad de provocar lesiones o efectos adversos sobre la misma.

4.3.4. VITAMINA B3. NIACINAMIDA

La niacinamida, o vitamina B3, es una vitamina hidrosoluble muy utilizada en cosmética. La molécula de niacinamida se encuentra de forma natural en las células humanas como precursora de las co-

deshidrogenasas NAD y NADP, además participa en varias reacciones biológicas de oxidación y reducción [30].

Se ha estudiado en estudios *in vitro* que la niacinamida promueve un aumento del ADN celular, presentando un papel muy importante en la reparación de los daños del ADN causados por los rayos UV, aumenta la síntesis de ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol en queratinocitos humanos. Además tiene un papel muy importante a nivel de las alteraciones del acné, porque inhibe la producción de IL-8 y por tanto inhibe intrínsecamente la respuesta inflamatoria ante el patógeno productor del acné, *Propionibacterium acnes* [30].

La vitamina B3 o niacinamida es un compuesto comúnmente utilizado en cosmética debido al efecto estabilizador de la función barrera epidérmica. La aplicación tópica de formulaciones que contienen vitamina B3 o niacinamida mejora el contenido de humedad del estrato córneo [20], además de aumentar el grosor de la piel y disminuir la actividad inflamatoria [30]. La niacinamida tiene un papel importante ya que acelera la diferenciación de los queratinocitos y provoca el aumento de los niveles intercelulares de NADP [20].

Se observó en varios estudios que tras aplicar de forma tópica niacinamida, formulada a una concentración del 2%, se redujeron significativamente las áreas de hiperpigmentación, las marcas rojas, el color amarillo de la piel y la longitud de las arrugas, incrementando la elasticidad de la piel [21]. Por otro lado, tras la asociación de niacinamida al 5% junto con N-undecilenol fenilalanina al 1%, demostró de forma *in vitro* que la producción de melanina se veía disminuida en relación a los resultados obtenidos tras la aplicación de niacinamida como ingrediente único [21]. Se puede decir, por tanto, que la aplicación tópica de niacinamida en tratamientos para combatir el envejecimiento de la piel mejora la estructura de la superficie de la piel, suaviza las arrugas e inhibe la fotocarcinogenesis [20].

Este activo lo podemos encontrar en la lista de ingredientes con dos nombres INCI.

- Una de las denominaciones es *Niacin*, cuyo nombre IUPAC es *Ácido 3-piridinacarboxílico* y cuya función es *antiestático y alisante*. El efecto alisante busca conseguir una piel lisa consiguiendo así disminuir la rugosidad o las irregularidades, por otro lado el efecto antiestático pretende neutralizar las cargas eléctricas de la superficie para reducir así la electricidad estática [16].
- Por otro lado tenemos *Niacinamide*, cuyo nombre IUPAC es *3-piridinacarboxamida* y cuya función es *alisante* [16].

En función del tipo de cosmético y de su calidad encontraremos en su formulación uno u otro de los ingredientes.

4.3.5. POLIFENOLES. RESVERATROL

Los polifenoles son una gran familia de productos de origen natural ampliamente distribuidos en alimentos y vegetales como frutas, verduras y semillas. Estos polifenoles tienen multitud de efectos beneficiosos a nivel nutricional para el organismo. Ya hemos hablado anteriormente de las consecuencias que tiene la exposición de nuestra piel a agentes ambientales, contaminación y radiaciones, en concreto las consecuencias de la exposición a la radiación ultravioleta. La ingesta de alimentos ricos en polifenoles ha demostrado tener efectos protectores contra los efectos nocivos de la radiación UV [15].

La aplicación de algunos de estos polifenoles sobre la piel ha demostrado tener efectos fotoprotectores, acción antiinflamatoria, acciones sobre la proliferación celular y la corrección de daños en el ADN, que suelen tener como consecuencia la aparición de melanoma [15].

Algunos de los polifenoles más conocidos y estudiados por sus relaciones estructura-actividad y que además tienen efectos fotoprotectores son: el resveratrol, los polifenoles del té verde, la silimarina, las proantocianidinas obtenidas de la semilla de la uva, el extracto de la fruta de la granada, la genisteína y la delphinidina. Todos ellos tienen una serie de dianas moleculares muy interesantes como son la regulación de la actividad inflamatoria, la modulación de la inmunosupresión, la prevención del daño al ADN y la reparación del mismo y en la regulación de las diferentes etapas de la fotocarcinogénesis [15].

El resveratrol es uno de los componentes más conocidos y comúnmente utilizados debido a sus poderes antioxidantes [20]. Es un compuesto que se extrae de las uvas y además es poseedor de una gran variedad de propiedades como antioxidante [10]. El estudio de la molécula de resveratrol en los últimos años ha ido enfocado en combatir los efectos del paso del tiempo sobre la piel [20].

Dentro de la estructura química del resveratrol, su isómero cis-resveratrol es más estable y biológicamente activo. Es un potente inhibidor de NADPH y ADP, mecanismo de acción que controla la peroxidación de los lípidos inducida por la radiación UV [31].

Algunos de sus mecanismos de acción son la reducción intracelular de la producción de especies reactivas del oxígeno, además protege a las células del daño producido por la radiación UV y tiene un significativo poder como quimioprotector contra el cáncer [20]. Además posee un efecto fotoprotector al prevenir el eritema solar y actuar sobre el envejecimiento cutáneo ya que favorece la transcripción de genes reparadores del ADN [10].

En un estudio realizado por Stojanović y colaboradores donde se empleaba un modelo de irradiación gamma de liposomas para estudiar la peroxidación lipídica inducida por radiación, se descubrió que el resveratrol era un 95% más eficaz en la prevención de la peroxidación lipídica comparado con el 65% de eficacia que presentaba la vitamina E y el 37% de eficacia de la vitamina C [32].

La suplementación de los protectores solares con estos polifenoles puede ser una estrategia eficaz para la fotoprotección de la piel en humanos. Se ha analizado que determinados tipos de polifenoles, entre ellos los mencionados en este Trabajo Fin de Grado, se consideran compuestos no tóxicos y farmacológicamente seguros para el consumo humano [15].

En cuanto al INCI de los polifenoles en general no es tan fácil de encontrar. En este trabajo sobre todo la búsqueda se ha centrado en los polifenoles obtenidos de la uva. Dentro de los diferentes tipos de ingredientes derivados de la uva con contenido en resveratrol y en otros polifenoles podemos destacar *Palmitoyl Grape Seed*, cuya denominación IUPAC es *Extracto de pepita de vid, Vitis vinifera, productos de reacción de hexadecanoílo* y cuya función es *acondicionador de la piel*. El efecto acondicionador de la piel se encarga de mantener la piel en buenas condiciones [16].

Dentro de los derivados de la uva obtenidos por extracción de las diferentes partes de la planta de la especie *Vitis vinifera* que además tienen acción *acondicionadora de la piel* tenemos también *Vitis vinifera extract*, *Vitis vinifera juice*, *Vitis vinifera leaf extract* y *Vitis vinifera root extract* [16].

Por último tenemos el ingrediente *Vitis vinifera seed extract* que se obtiene de la semilla de vid y que tiene efecto *protector de la piel*. El efecto protector de la piel ayuda a evitar en la piel los efectos perjudiciales producidos por factores externos [16].

La ventaja que presenta que haya tanta variedad de ingredientes radica en la posibilidad de elaborar múltiples tipos de formulaciones que tengan importantes efectos derivados de los polifenoles. En función de la calidad de la formulación y de la cantidad de ingredientes activos encontraremos unos u otros ingredientes en los cosméticos.

4.4. FOTOPROTECCION

En esta sección del Trabajo Fin de Grado se continúa con el estudio de cosméticos dedicados al tratamiento y prevención de los signos de la edad, aunque desde otro punto de vista. En esta sección se tratarán los fotoprotectores como productos cosméticos enfocados en la prevención del envejecimiento prematuro de la piel producido por la radiación solar. Además se va a tratar la clasificación entre los diferentes filtros solares, así como las características y peculiaridades de la formulación de estos productos cosméticos.

España se sitúa dentro de los países líderes del campo de la protección solar a nivel mundial debido a que es un país líder en esta área de investigación. Científicos, dermatólogos, farmacéuticos y otros muchos profesionales dentro de la industria cosmética trabajan constantemente en la búsqueda de productos seguros y eficaces [3].

La exposición solar es muy beneficiosa y la necesitamos, entre otras muchas cosas, para sintetizar vitamina D de forma natural. Pero también tiene consecuencias muy negativas debidas a la radiación ultravioleta e infrarroja. La piel de forma natural dispone de unas células llamadas melanocitos en cuyo interior tienen el protector solar natural denominado melanina que es la sustancia responsable de dar color a la piel tras la exposición solar, pero esto solo no es suficiente [3].

Una métrica para cuantificar la protección que nos ofrecen los protectores solares es el factor de protección solar o FPS (en inglés SPF). A mayor FPS más protegida esta tu piel de estar expuesta a la radiación, aunque nunca un protector solar podrá asegurar una protección completa frente a la radiación. Para ello necesitaremos usar lo que se conocen como protectores físicos que consisten en prendas como ropa, sombreros, pañuelos o gafas de sol que nos van a permitir protegernos físicamente de la incidencia de esta radiación [3].

Los efectos de la exposición crónica al sol en la piel son evidentes cuando comparamos piel expuesta recurrentemente con piel no expuesta. Está claro que la influencia del sol, en concreto de la radiación UV emitida por él, tiene un claro papel en los factores extrínsecos de envejecimiento de la piel [14].

Las únicas estrategias conocidas actualmente para reducir la exposición de la piel al sol y por tanto a esta radiación UV nociva, es la utilización de protectores solares [14]. De aquí deriva la importancia de estudiar la fotoprotección.

La mejor forma de utilizar el protector solar es aplicándolo 30 minutos antes de la exposición solar en una cantidad generosa, normalmente se recomienda una cucharada de café por cada zona que queramos proteger. Además es muy importante reponer el producto transcurridas dos horas aproximadamente desde su aplicación ya que el producto tras el baño, el contacto con toallas, ropa,

el sudor u otros factores hacen que se vaya perdiendo y por tanto sea muy importante reaplicar el fotoprotector para mantener la eficacia [3].

Los ingredientes activos de los protectores solares están diseñados para evitar los rayos UV tanto de tipo A, con longitudes de onda comprendidas entre 320-400nm, como los tipo B, con longitudes de onda comprendidas entre 290-320nm [33].

Dentro de los filtros UV tenemos dos categorías: los filtros inorgánicos o físicos y los filtros orgánicos o químicos. En función de sus propiedades, su concentración oscila entre 1-10% del peso total de la formulación [33].

4.4.1. FILTROS SOLARES QUIMICOS ORGÁNICOS

Los filtros orgánicos están formados por moléculas orgánicas que son capaces de absorber la radiación UV para transformarlas en radiaciones de menor energía que sean inocuas para el ser humano. Estas moléculas las podemos englobar, en esencia, en el grupo de compuestos aromáticos con grupos carboxílicos, cuya acción va a depender de cómo se muevan los electrones dentro de ella ya que de eso dependerá la absorción de la radiación [34].

Dentro de estos filtros orgánicos algunos ejemplos que tenemos actualmente presentes en el mercado podrían ser, según sus nombres INCI, la *Benzophenone-3*, *Butyl methoxydibenzoylmetano*, *Dimetil PABA ethyl cetearylidmonium tosylate*, *PABA* o *Ethylehexyl dimethyl PABA* entre otros [34; 16]. Todos estos ingredientes tienen según las tablas INCI un efecto reconocido como *filtro UV* y *absorbente UV*. El efecto absorbente UV protege el producto cosmético de los efectos de la radiación UV y el efecto filtro UV filtra ciertas radiaciones UV con el fin de proteger la piel o el cabello de los efectos perjudiciales de esta.

Es importante tener en cuenta que los filtros solares solo absorben una parte de la región ultravioleta, ultravioleta tipo A o bien ultravioleta tipo B, con lo cual para tener una protección completa es necesario hacer una combinación de diferentes tipos de filtros para abarcar la mayor cantidad de longitudes de onda posibles. Esto podría causar un alto grado de irritación cuando se aplica sobre la piel [34; 33] de aquí deriva la importancia de una buena formulación.

4.4.2. FILTROS SOLARES QUIMICOS INORGÁNICOS

Los protectores solares inorgánicos están representados por dos componentes principales: el óxido de zinc (ZnO) (*Zinc oxide* en nomenclatura INCI) y el dióxido de titanio (TiO₂) (*Titanium dioxide* en nomenclatura INCI). Estos filtros son la forma más segura de proteger la piel ya que tienen un bajo potencial de irritación con lo cual son altamente recomendables en los protectores solares formulados para niños [34; 16].

En los filtros orgánicos los procesos de protección frente a la radiación son totalmente diferentes a los de las moléculas orgánicas. Estos filtros inorgánicos son partículas con un tamaño adecuado que se van a encargar de dispersar la radiación, y no de absorberla como se estudiaba en los filtros químicos orgánicos [34].

Este tipo de filtros se caracteriza por permanecer en suspensión en las formulaciones, con lo cual el tamaño de partícula de estos filtros es muy importante a nivel tanto de la eficacia de la protección solar como a nivel de la cosmeticidad del producto. Los filtros inorgánicos, por ser partículas en

suspensión, son los que característicamente dejan una película blanca en la piel que hace que sean estéticamente desagradable su utilización [34].

Recientemente se ha desarrollado lo que se conoce como pigmentos microfinos. Son versiones microparticulares de los filtros inorgánicos de un tamaño muy pequeño que tienen como ventaja que no dejan ningún tipo de película blanquecina perceptible en la piel ya que el tamaño de partícula se ha reducido al rango de entre los 70-200nm [34].

Aunque los filtros inorgánicos presentan un gran inconveniente relacionado con estas partículas que producen el efecto. Es muy importante que las partículas tengan un tamaño adecuado y que se mantengan dispersas y en suspensión en nuestro vehículo de forma homogénea. Si se produce aglomeración de estas partículas el rendimiento final del producto disminuirá ya que con el tiempo los agregados serán de un tamaño aún mayor. Otro punto muy importante es el pH de la formulación, porque si el pH no está en un valor adecuado la carga eléctrica de la superficie sólida puede variar y esto favorecerá la formación de agregados [34].

4.4.3. FORMULACIÓN DE PROTECTORES SOLARES

El grado de protección alcanzado por los protectores solares no solo depende del tipo y la cantidad de filtro que contenga la fórmula, sino que está directamente relacionado con el vehículo que transporta a esta sustancia que nos va a proteger de la radiación. La misma concentración de filtro solar incorporada en diferentes tipos de vehículos ofrecerá diferentes valores de FPS, y por tanto diferentes niveles de protección debido a las interacciones que se producen entre el filtro y el vehículo de la formula [34].

Con lo cual, que un protector solar funcione bien va a depender de la correcta aplicación del producto sobre la piel tanto desde el punto de vista cuantitativo, aplicar una cantidad correcta y adecuada que permita que el producto haga correctamente su función, como cualitativo, el tipo de formulación que utilicemos y el tipo de vehículo en el que introduzcamos nuestro filtro [34].

Las siglas FPS aparecen en cualquier envase de protector solar, así como en cremas hidratantes faciales o maquillajes que entre sus ingredientes tienen algunos de estos filtros solares. Estas siglas nos indican una medida de la eficacia de un protector solar para prevenir el eritema cutáneo producido por la radiación UVB [33].

Para que estos filtros sean eficaces es muy importante que queden retenidos en la capa superior de la piel formando una película protectora sobre esta, además deben permanecer estables durante todo el periodo de exposición solar. Si se produce absorción de estos factores por parte de la piel, o se produce una descomposición debida a la incisión de la radiación UV se vería disminuida la protección que esperamos de este protector solar, con lo cual en cualquier caso son cambios indeseables [33].

La radiación con rayos UVB sobre el estrato córneo puede alterar esta barrera y aumentar la penetración en la piel de determinados productos, esto además, puede tener efectos muy perjudiciales debido a la absorción sistémica de estos filtros solares debida a esta alteración del estrato córneo. Se ha visto en varios estudios con animales que la absorción sistémica de los filtros UV tópicos pueden producir alteraciones endocrinas en el organismo y esto es muy preocupante. Esta absorción puede ser más fácil de lo que parece, porque muchos de los filtros UV utilizados en protectores solares son moléculas de relativamente bajo peso molecular que además son lipofílicas, con lo cual tienen una elevada capacidad de penetración a nivel dérmico [33].

Estas consecuencias negativas hacen que actualmente, aun a veces, se usen en la formulación de los protectores solares filtros UV de alto peso molecular para minimizar de este modo la posibilidad de absorción cutánea junto con la adición de sustancias fotoestabilizantes [33].

A todas estas características se suma el resto de la formulación, porque hoy en día podemos encontrar en el mercado muchos tipos de fotoprotectores y filtros UV en multitud de formatos, desde stick labiales hasta cremas de manos u otro tipo de artículos dedicados al cuidado de la piel [33].

En este contexto los esfuerzos actuales se están basando en conseguir la encapsulación de los filtros UV en diferentes tipos de estructuras para conseguir su fácil dispersión en lociones, cosméticos...etc [33].

Uno de los procesos más utilizados en la formulación de los protectores solares actualmente es la encapsulación. El proceso de encapsulación abarca multitud de sistemas como son las nanopartículas poliméricas o de sílice mesoporosa, las nanoemulsiones y también los sistemas no nano como son las micropartículas o microesferas, los liposomas o las ciclodextrinas. Incorporar los compuestos fotoactivos en los portadores que lo aíslan es muy ventajoso porque, en primer lugar no hay contacto directo entre los activos UV y los componentes de la piel con lo cual evitamos los riesgos toxicológicos, además se reduce la fotodegradación, se facilita la formulación de los activos y mejoramos la aplicación en la piel. Otra de las ventajas más importantes de la utilización de estos sistemas es el efecto sinérgico de bloqueo de estas radiaciones ya que algunos nanotransportadores son capaces de transportar y conjuntamente dispersar o reflejar la luz, con lo cual reducen significativamente la cantidad de filtro UV que tenemos que utilizar en nuestra formulación [33].

Los materiales y la estructura de estos sistemas transportadores que se han comentado comentado generalmente se suelen preparar con materiales biodegradables como son los lípidos o los polímeros biodegradables, ya que desempeñan un papel fundamental en la fotoestabilidad. Todos los sistemas de nanotransporte que podemos encontrar disponibles actualmente tienen un mismo objetivo y es conseguir evitar la penetración del filtro a través de la piel y además mejorar el potencial fotoprotector de los activos de protección solar [33].

5. CONCLUSIONES

Tras la realización de este Trabajo Fin de Grado bibliográfico centrado en el estudio de los cosméticos y el tratamiento de los signos del envejecimiento de la piel dentro del ámbito de la labor asistencial en oficina de farmacia se ha llegado a una serie de conclusiones.

En primer lugar, este trabajo nos ha permitido conocer cómo han de ser tratados los diferentes activos para conseguir formulaciones estables y de calidad. Hemos estudiado que cada activo tiene una serie de características individuales que condicionan la formulación de los mismos. Además todos los activos están legislados por el Reglamento Europeo nº1223/2009/CE que determina todas las características de las formulaciones de los cosméticos y además establece las condiciones del etiquetado.

Esta revisión nos ha permitido conocer y comprender las causas del envejecimiento cutáneo. Gran parte de este está determinado por el factor cronológico derivado del paso del tiempo en la piel, pero una parte muy importante del envejecimiento está determinada por factores externos como son la radiación solar, la polución o hábitos de vida como el consumo de tabaco o el tipo de dieta.

Además se han relacionado las consecuencias del envejecimiento cutáneo con el comportamiento social y con las diferentes secuelas a nivel psicológico y personal, sobre todo en la población femenina. Se ha observado como los signos de la edad tienen un papel muy importante a nivel psicológico, consecuencia no tan notable en la población masculina donde socialmente el envejecimiento está asociado a determinadas cualidades personales positivas. Estas consecuencias sociales y personales denotan la importancia de los tratamientos cosméticos y la confianza que la población tiene depositada en ellos para conseguir tener un mejor aspecto y encontrarse mejor con ellos mismos.

Este estudio nos ha permitido puntualizar la importancia que tiene el cuidado de la piel y como en la actualidad la sociedad está mucho más concienciada con este hábito. El cuidado de la piel y el uso de cosméticos, como por ejemplo pueden ser los fotoprotectores, han demostrado ser la vía más eficaz para cuidar la piel y sobre todo evitar las consecuencias del envejecimiento.

En este Trabajo Fin de Grado la revisión se ha centrado principalmente en el estudio de los diferentes activos presentes en los cosméticos en la actualidad. Además se han estudiado sus características, sus funciones y su labor en el tratamiento de los signos de la edad. Se han incluido datos importantes como su nomenclatura INCI, que son datos que permiten al usuario conocer qué tipo de ingrediente está presente en el cosmético que adquiere. De este modo se le da valor a la labor asistencial del farmacéutico y conseguimos que el paciente sea capaz de tener una información veraz acerca del cosmético que ha elegido.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1]. Gonzalez Minero FJ, Bravo Diaz L. History and present of skin care products, cosmetics and fragrances. Especially those derived from plants. *Ars Pharmaceutica*. 2017 Jan 1;58(1):5-12.
- [2]. Lorencini M, Brohem CA, Dieamant GC, Zanchin NIT, Maibach HI. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Res Rev*. 2014;15:100–15.
- [3]. Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética (STANPA) [Internet]. Madrid: Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética; 2021 [Acceso 10 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.stanpa.com/>
- [4]. San Miguel B, Gonzalez MJ. El envejecimiento de la población española y sus consecuencias sociales. *Cuadernos de trabajo social*. 2001;9:19-45.
- [5]. Cantos FL. Envejecimiento, ciencia y publicidad de cosméticos. La eternidad en una gota de crema. *Vivat Academia*. 2016(135):41-56.
- [6]. Honigman R, Castle DJ. Aging and cosmetic enhancement. *Clin Interv Aging*. 2006;1(2):115–9.
- [7]. Encyclopaedia Britannica. Envejecimiento. [Internet] [Acceso 15 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.britannica.com/>
- [8]. Cristina V-YI, Stella M-CM, de Galvis Yolanda T, Darío M-HR, Patricia M-VL, de Cadena Angela I. Z. CES Medicina [Internet]. Redalyc.org. [Acceso el 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2611/261120999002.pdf>
- [9]. Castaño Amores C, Hernández Benavides PJ. Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos anti envejecimiento. *Ars Pharm*. 2018;59(2):77–84.

- [10]. Magliano J. Antioxidantes de uso tópico en Dermatología [Internet]. Tendenciasenmedicina.com [Acceso el 15 de marzo de 2021]. Disponible en: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes44/art_17.pdf
- [11]. Helfrich YR, Sachs DL, Voorhees JJ. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol Nurs.* 2008;20(3):177–83; quiz 184.
- [12]. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015 Jun;5(2):545-89.
- [13]. Bonté F, Girard D, Archambault J-C, Desmoulière A. Skin changes during ageing. *Subcell Biochem.* 2019;91:249–80.
- [14]. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* 2007;211(2):241–51.
- [15]. Afaq F, K. Katiyar S. Polyphenols: Skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(14):1200–15.
- [16]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2021 [Acceso 5 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
- [17]. Recommendations I. Nomenclature of inorganic chemistry [Internet]. Iupac.org. [citado el 30 de junio de 2021]. Disponible en: http://old.iupac.org/publications/books/rbook/Red_Book_2005.pdf
- [18]. Maione-Silva L, de Castro EG, Nascimento TL, Cintra ER, Moreira LC, Cintra BAS, et al. Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Sci Rep.* 2019;9(1):522.
- [19]. Hassane Hamadou A, Huang W-C, Xue C, Mao X. Formulation of vitamin C encapsulation in marine phospholipids nanoliposomes: Characterization and stability evaluation during long term storage. *Lebenson Wiss Technol.* 2020;127(109439):109439.
- [20]. Lorencini M, Brohem CA, Dieamant GC, Zanchin NIT, Maibach HI. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Res Rev.* 2014;15:100–15.
- [21]. Visscher MO, Pan BS, Kitzmiller WJ. Photodamage: treatments and topicals for facial skin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013;21(1):61–75.
- [22]. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(Pt B):1682–95.
- [23]. Huerta-Ángeles G, Brandejsová M, Štěpán P, Pavlík V, Starigazdová J, Orzol P, et al. Retinoic acid grafted to hyaluronan for skin delivery: Synthesis, stability studies, and biological evaluation. *Carbohydr Polym.* 2020;231(115733):115733.
- [24]. Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(9):990–1000.

- [25]. Jegasothy SM, Zabolotniaia V, Bielfeldt S. Efficacy of a new topical nano-hyaluronic acid in humans. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(3):27–9.
- [26]. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(5):207–13.
- [27]. Gold MH. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. *Clinical interventions in aging*. 2007 Sep;2(3):369.
- [28]. Costa, A., Della Coletta, L. C., Talarico, A. S., Fidelis, M. C., & de Souza Weimann, E. T. (2013). Rheological characteristics of hyaluronic acid based dermal fillers before and after flowing through needles. *Surg Cosmet Dermatol*, 5(1), 88-91
- [29]. Buck DW 2nd, Alam M, Kim JYS. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(1):11–8.
- [30]. Iliopoulos F, Sil BC, Monjur Al Hossain ASM, Moore DJ, Lucas RA, Lane ME. Topical delivery of niacinamide: Influence of neat solvents. *Int J Pharm*. 2020;579(119137):119137.
- [31]. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):2–7.
- [32]. Stojanović S, Sprinz H, Brede O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 2001;391(1):79–89.
- [33]. Damiani E, Puglia C. Nanocarriers and microcarriers for enhancing the UV protection of sunscreens: An overview. *J Pharm Sci*. 2019;108(12):3769–80.
- [34]. Flor J, Davolos MR, Correa MA. Protetores solares. *Quim Nova*. 2007;30(1):153–8.