



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Tendencias de Vanguardia en el
Desarrollo de Filtros Solares a través
de Nanotecnología**

**Trabajo Escrito Vía Cursos de Educación
Continua**

Que para obtener el título de
Ingeniera Química

P R E S E N T A

Natalia Mendoza Madrigal



CDMX

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesora:** Luz Xochiquetzalli Vásquez Bochm

VOCAL: **Profesor:** Francisco Germán Colmenares Gutiérrez

SECRETARIO: **Profesora:** Liliana Aguilar Contreras

1er. SUPLENTE: **Profesora:** Andrea Saori Majluf Trejo

2° SUPLENTE: **Profesor:** Carlos Alberto Álvarez Limón

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO MARIO MOLINA

ASESOR DEL TEMA:

Dra Luz Xochiquetzalli Vásquez Bochm

SUSTENTANTE:

Natalia Mendoza Madrigal

AGRADECIMIENTOS

Llena de felicidad, nostalgia, emoción, orgullo y muchos sentimientos encontrados, quiero cerrar este ciclo de mi vida, agradeciendo a todas y a cada una de las personas que estuvieron en esta etapa difícil, pero irreplicable e inolvidable. Llegó el momento: una carrera, un diplomado, un trabajo, una tesina y una pandemia después, he logrado cumplir esta gran meta que en un inicio parecía irrealizable, todo gracias a ustedes.

A mis papás, por ser mi principal motor en la vida. Gracias por todo su amor, entrega, cariño, y paciencia que me han dado. Sin ustedes, esto no hubiera sido posible. Todo esto que he logrado hasta ahora, se los dedico a ustedes con todo mi corazón porque son los que mejor saben el esfuerzo, las lágrimas, el estrés y las horas que dediqué para estudiar esta carrera tan difícil.

A mi hermano, porque a pesar de ser el menor, me ha enseñado más de lo que yo pudiera enseñarle. Eres admirable y te quiero con todo mi corazón. Gracias por enseñarme a luchar por mis sueños.

A mis amigos (todos esos ingenieros fregones que han estado en mi vida), en especial a Claris, Sebas, Ari, Sayu, Santi, Alexa, Susi, Paramount, Mitzi, Irvin; por todos los momentos, risas, y experiencias inolvidables en la Facultad de Química, que ahora se convierten en increíbles recuerdos. Por no sólo ser compañeros, sino amigos para siempre. Sin ustedes, Ingeniería Química no hubiera sido lo mismo. Gracias, porque sólo ustedes entienden el sufrimiento y el estrés de un proyecto, de una desvelada, de un examen salvaje (de Aída por ejemplo), o de una clase en la que no entiendes nada; pero sobre todo, gracias por enseñarme que la vida no sólo es estudiar y que siempre hay tiempo para todo, incluso para un desayunito en Diseño o en Medicina o un viajecito al final del semestre.

A mis amigas del Godwin: Andy, Aixa, Ame, Vale, Nat R, Almu, Pao, Nat y Cami (y todas las que siempre estuvieron ahí, sin importar las circunstancias), porque sólo una verdadera amistad dura tantos años. A mi tocasha hermosa por ser esa guerrera que hace que quiera vivir la vida como si no hubiera un mañana. Gracias a ustedes por creer en mí y por nunca dejarme sola.

A mis amigos de BI, en especial a Carlos, por hacer que mi primer trabajo mientras estudiaba, fuera lo más divertido del mundo. Gracias por tu enorme paciencia para

ayudarme con el plotter, con la enmicada y con todo lo que no me salía. Gracias por echarme porras y aguantar mis quejas. Sin duda eres y serás exitoso en tu carrera profesional y en la vida.

A mi abuela Clemen, por siempre confiar en todo lo que soy capaz de hacer y por ser la mujer que me impulsa a ser mejor todos los días. Gracias por defenderme y apostar por mí. A mi abuelo Beto, porque aunque ya no está, me enseñó a reír de la vida y a querer aprender de ella. A mi abuela China, por su cariño a pesar de la distancia.

A mis tíos, en especial a Yalín y a Manchis, por siempre motivarme a cumplir mis metas y por acompañarme a lo largo de todo este maravilloso camino. Manchis, gracias por enseñarme a ver la vida con otros ojos y por siempre estar cuando te he necesitado. Yalín, muchas gracias por tu paciencia, por resolver mis dudas y por todos esos consejos para que pudiera escribir mi tesina. Admiro tu pasión y tu entrega para hacer las cosas. Ambos tienen un corazón inmenso y agradezco tenerlos en mi vida.

A todos mis profesores, por transmitirme sus conocimientos, enseñanzas y experiencias para poder cumplir este gran reto: ser Ingeniera Química.

A mi tutora Luz, por su paciencia, dedicación y entrega para leer y revisar este trabajo. Gracias por resolver mis dudas y por estar presente en tiempos de pandemia.

A todos aquellos que se han cruzado en mi camino y han dejado huella en mí.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme todas las herramientas para adquirir el conocimiento que actualmente tengo, por darme la oportunidad de conocer a gente inigualable y por ser la institución de la que más me enorgullece formar parte de.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU

Natalia Mendoza Madrigal

Índice General

| | | |
|--------|---|----|
| I. | Abreviaturas | 1 |
| II. | Índice de Tablas | 2 |
| III. | Índice de Figuras | 3 |
| IV. | Resumen | 4 |
| 1. | Introducción | 5 |
| 2. | Justificación | 6 |
| 3. | Objetivos | 7 |
| 3.1. | Objetivo General | 7 |
| 3.2. | Objetivos Específicos | 7 |
| 4. | Método | 7 |
| 5. | Marco Teórico..... | 9 |
| 5.1. | Piel | 9 |
| 5.1.1. | Definición..... | 9 |
| 5.1.2. | Funciones | 9 |
| 5.1.3. | Estructura | 11 |
| 5.1.4. | Envejecimiento prematuro de la piel..... | 15 |
| 5.1.5. | Enfermedades de la piel | 16 |
| 5.2. | Filtro solar | 20 |
| 5.2.1. | Definición..... | 20 |
| 5.2.2. | Espectro de radiación | 24 |
| 5.2.3. | Clasificación de filtros solares según su mecanismo de acción | 27 |
| 5.2.4. | Ejemplos de compuestos de distintos grupos de filtros solares..... | 31 |
| 5.3. | Nanomateriales en filtros solares | 34 |
| 5.3.1. | Definición..... | 34 |
| 5.3.2. | Clasificación..... | 35 |
| 5.3.3. | Aplicaciones..... | 35 |
| 6. | Desarrollo | 36 |
| 6.1. | Liposomas..... | 36 |
| 6.1.1. | Métodos de Síntesis | 36 |
| 6.1.2. | Ingredientes Empleados | 38 |
| 6.1.3. | Ventajas y Desventajas de los liposomas..... | 42 |
| 6.2. | Nanopartículas inorgánicas..... | 43 |
| 6.2.1. | Métodos de Síntesis de nanopartículas inorgánicas..... | 43 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6.2.2. | Ingredientes empleados | 45 |
| 6.2.3. | Ventajas y desventajas de las nanopartículas | 47 |
| 6.3. | Nanopartículas poliméricas | 48 |
| 6.3.1. | Métodos de Síntesis de nanopartículas..... | 49 |
| 6.3.2. | Ingredientes empleados | 51 |
| 6.3.3. | Ventajas y desventajas de las nanopartículas poliméricas..... | 51 |
| 6.4. | Nanopartículas sólido-lipídicas (NSL) | 53 |
| 6.4.1. | Métodos de Síntesis | 54 |
| 6.4.2. | Ingredientes Empleados | 57 |
| 6.4.3. | Ventajas y Desventajas de las NSL..... | 59 |
| 6.5. | Nanoemulsiones | 60 |
| 6.5.1. | Métodos de Síntesis de nanoemulsiones | 62 |
| 6.5.2. | Ingredientes Empleados | 63 |
| 6.5.3. | Ventajas y desventajas de las nanoemulsiones | 64 |
| 6.6. | Nanocristales | 64 |
| 6.6.1. | Métodos de Síntesis de nanocristales | 65 |
| 6.6.2. | Ingredientes empleados en nanocristales | 66 |
| 6.6.3. | Ventajas y desventajas de los nanocristales | 67 |
| 6.7. | Sunspheres Technology TM | 68 |
| 6.7.1. | Métodos de empleo para formulaciones..... | 69 |
| 6.7.2. | Ingredientes Empleados | 71 |
| 6.7.3. | Ventajas y desventajas <i>Sunspheres Technology</i> TM | 72 |
| 7. | Discusión | 73 |
| 8. | Conclusiones..... | 82 |
| 9. | Perspectiva..... | 82 |

I. Abreviaturas

- Al_2O_3 : óxido de aluminio.
- APIs: principios activos.
- CeO_2 : óxido de cerio.
- cps: centipoises.
- FDA: Food and Drug Administration.
- Fe_2O_3 : óxido de hierro (III).
- FPA: factor de protección UVA.
- FPS: factor de protección solar.
- MED: dosis mínima eritematosa.
- mJ: milijoules.
- nm: nanómetros.
- NCL: nanopartículas de lípidos cristalinos.
- NSL: nanopartículas sólido-lipídicas.
- OMC: octilmetoxicinamato.
- PABA: ácido paraaminobenzoico.
- PEG: polietilenglicol.
- PGA: ácido poliglicólico.
- PLA: ácido poliláctico.
- PLGA: ácido co-glicólico láctico.
- REV: método de evaporación de inversión de fase.
- rpm: revoluciones por minuto.
- TiO_2 : dióxido de titanio.
- UV: radiación ultravioleta.
- UVA: ultravioleta tipo A.
- UVB: ultravioleta tipo B.
- ZnO: óxido de zinc.
- ZrO_2 : óxido de circonio.

II. Índice de Tablas

| Número | Nombre | Página |
|-----------------|---|--------|
| Tabla 1. | Resultados obtenidos a través de liposomas con distintos ingredientes de carácter químico..... | 41 |
| Tabla 2. | Concentraciones de ingredientes UVA presentes en filtros solares comerciales junto con su FPS declarado (Beasley, D., Meyer, T., 2010)..... | 45 |
| Tabla 3. | Resultados de formulaciones de filtros solares con nanopartículas de TiO ₂ y ZnO..... | 45 |
| Tabla 4. | Lípidos empleados en la elaboración de nanopartículas sólido lipídicas..... | 53 |
| Tabla 5. | Absorción UV a través de NSL..... | 59 |
| Tabla 6. | Ejemplos de nanoemulsiones para la determinación de FPS..... | 63 |
| Tabla 7. | Resultados obtenidos del valor de FPS a través de “Sunspheres Technology™” (Fuente: Dow Chemical) | 71 |

III. Índice de Figuras

| Número | Nombre | Página |
|-------------------|--|--------|
| Figura 1. | Principales capas de la piel (Fuente: Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics)..... | 11 |
| Figura 2. | Estimación de casos de cáncer 2020 (Fuente: NIH)..... | 18 |
| Figura 3. | Espectro electromagnético. | 25 |
| Figura 4. | Diagrama de Nanomateriales según ISO. | 35 |
| Figura 5. | Representación esquemática de un liposoma con moléculas de carácter tanto hidrofílico como hidrofóbico. Fuente: Banerjee, K., Banerjee, S., Mandal, M. 2016 “Liposomes as a Drug Delivery System”..... | 38 |
| Figura 6. | Estructuras de liposomas en función de la lamellaridad..... | 39 |
| Figura 7. | Diferencia estructural entre nanoesferas y nanocápsulas respectivamente (Fuente: Intravitreal Devices for the Treatment of Vitreous Inflammation, 2012)..... | 49 |
| Figura 8. | Modelos de incorporación de sustancias o principios activos. | 58 |
| Figura 9. | Fotoisomerización del isómero E-OMC (isómero trans) al isómero Z-OMC (isómero cis) al ser expuesto a la luz solar (Fuente: Antioxidants as stabilizers of UV filters: an example for the UV-B filter octylmethoxycinnamate)..... | 67 |
| Figura 10. | Índice de refracción de “Sunspheres Technology™”. Fuente: Dow Chemical..... | 69 |

IV. RESUMEN

El desarrollo de filtros solares, surge en los años 90's buscando satisfacer una necesidad en la sociedad: proteger a la piel de la radiación tanto UVB como UVA.

El principal objetivo de ello es prevenir las enfermedades de la piel, desde quemaduras solares, hiperpigmentación, fotoenvejecimiento, y hasta cáncer.

A lo largo de los años, las empresas han buscado alternativas para mejorar la eficacia, apariencia y textura de estos productos. En esta búsqueda, la innovación mediante nanotecnología ha surgido como una solución a este problema.

El presente trabajo pretende demostrar a través de una investigación bibliográfica, las tendencias existentes en los últimos años de los ingredientes, métodos de síntesis, así como los beneficios del desarrollo de filtros solares utilizando nanotecnología.

A través de un análisis de los distintos nanomateriales, se establece una relación entre el tamaño de partícula y el incremento en la eficacia del FPS de un filtro solar. Se identificaron distintos factores que influyen de manera significativa en la elaboración de dichos nanomateriales como: el método de síntesis, el control del tamaño de partícula, la solubilidad y la concentración de los ingredientes, la temperatura, la presión, entre otros.

El uso de nanotecnología en el ámbito de los filtros solares, es clave para incrementar los niveles de FPS y, por ende, brindar una mayor protección a la piel contra la radiación ultravioleta.

1. Introducción

A lo largo de los años, los filtros solares han adquirido mayor importancia en la sociedad debido a la información existente sobre los efectos de la radiación solar en la piel, entre los cuales se incluyen envejecimiento prematuro, quemaduras, manchas o hiperpigmentación, alergias y, en los casos más graves, daño a nivel celular (cáncer).

El desarrollo de filtros solares en la industria cosmética se remonta hacia el año 1936, cuando L'Oréal introdujo su primer protector solar en el mercado. Esta necesidad se incrementó durante la Segunda Guerra Mundial, debido a la sobreexposición solar de los soldados (L'Oréal USA, 2014). Sin embargo, el producto en ese entonces tenía mala apariencia, era de color rojizo, pegajoso y similar a la consistencia del petróleo. Desde entonces, la industria cosmética ha buscado comercializar filtros solares con mejor apariencia, textura, efectividad, así como estabilidad. Grandes industrias como: BASF, L'Oréal, Dow Chemical, Avon, Unilever, Beiersdorf, entre otras, actualmente utilizan nuevas tecnologías en sus formulaciones de filtros solares como nanopartículas y otras técnicas de encapsulación de activos en donde se incluyen nanocápsulas de sílica, nanocristales poliméricos, nanoesferas y liposomas (Severino, *et. al*, 2016).

La nanotecnología o tecnología de nanomateriales se distingue por el tamaño nanométrico de las sustancias, en donde a medida que disminuye dicho tamaño, el área superficial aumenta de manera exponencial, ocasionando que todas las propiedades fisicoquímicas se alteren (Cornier, 2019). De esta forma, se presentan mejoras en distintos ingredientes para cosméticos como: vitaminas, antioxidantes o ácidos grasos insaturados.

En el caso particular de los filtros solares, a través de la nanotecnología, es posible incrementar tanto la eficacia como la tolerancia de filtros orgánicos ultravioleta (UV) al ser aplicados sobre la superficie de la piel. Además, la liberación y permanencia de los ingredientes en la epidermis puede incrementarse de manera significativa (Melo *et. al*, 2015).

En este trabajo se pretende demostrar a través de investigación bibliográfica, las tendencias actuales de los ingredientes, métodos de elaboración, así como los beneficios del desarrollo de filtros solares en la actualidad, a través de nanotecnología.

2. Justificación

La aplicación diaria de un filtro solar en la piel ya sea de tipo químico o físico, se ha vuelto cada vez más indispensable con el transcurso del tiempo, para prevenir quemaduras solares, envejecimiento prematuro en la piel y hasta cáncer de piel. Entre 2008 y 2012, el cáncer de piel fue el tercer motivo más frecuente de consulta en el Instituto Nacional de Cancerología. En el Hospital General de México, se ha visto un aumento considerable de la frecuencia de este padecimiento en la población menor de 40 años, por lo que ha dejado de ser una enfermedad de personas mayores (Roldán, R.,2016).

La Ciudad de México, es la ciudad con mayor irradiación UV anual (6108 J/m^2), en contraste con Tijuana que recibe una intensidad 47 % menor. Esto se debe primordialmente a que, por la altitud, la Ciudad de México está expuesta a un 20% más de radiación ultravioleta con respecto al nivel del mar (Castanedo, J., Torres, B., Portales, B., Martínez, K., y Hernández, D., 2016).

El inicio de la fotoprotección desde la quinta o sexta década de la vida también es capaz de reducir de forma significativa la dosis acumulada. Esta intervención relativamente tardía puede eliminar el 19 % de la exposición UV si se realiza desde los 50 hasta los 70 años, periodo de vida en el que suele diagnosticarse el cáncer de piel.

Por otro lado, el incremento en el uso de filtros solares, se debe principalmente al debilitamiento de la capa de ozono (absorbente eficaz de la radiación ultravioleta), el cual conduce a un aumento en la radiación ultravioleta a nivel del suelo, dañando el órgano más grande: la piel.

La nanotecnología representa un papel sumamente importante en el desarrollo de productos cosméticos con filtros solares, tanto para mejorar las propiedades físicas como

color y textura, como para mejorar la permanencia de los ingredientes en la piel, reduciendo el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer de piel.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Investigar a través de una revisión bibliográfica la relevancia del desarrollo de filtros solares al utilizar Nanotecnología, con el fin de determinar si es una técnica eficiente para ser implementada en el desarrollo de nuevos productos.

3.2. Objetivos Específicos

- Describir mediante una revisión bibliográfica la importancia de la Nanotecnología en el desarrollo y uso de filtros solares en la piel, para su implementación en la industria cosmética.
- Comparar mediante una revisión bibliográfica las características de un filtro solar desarrollado sin nanotecnología contra un filtro solar desarrollado a partir de nanotecnología, para determinar la eficiencia de ésta.
- Describir los diversos métodos de síntesis de los nanomateriales en los filtros solares, para encontrar sus ventajas en la implementación en la industria cosmética.
- Establecer mediante una revisión bibliográfica las ventajas y desventajas del uso de nanotecnología en el desarrollo de filtros solares, para evaluar su implementación en la industria cosmética.

4. Método

La presente investigación se desarrollará de manera cualitativa, a través del análisis de características, comparaciones y contrastaciones de los nanomateriales para el desarrollo de productos cosméticos que contienen filtros solares. Se incluirán determinados aspectos de carácter cuantitativo, derivados de experimentaciones ya realizadas (artículos científicos). Asimismo, se abordará el presente trabajo a través de los dos métodos siguientes:

- Método deductivo:

A través del estudio de las propiedades generales de los distintos nanomateriales empleados para la elaboración de filtros solares, se deducirán conclusiones lógicas.

- Método ex-post-facto:

Con base en experimentos reportados sobre nanotecnología y desarrollo de filtros solares, se pretende utilizar elementos de los mismos para su estudio. A través de un análisis, se concluirán las ventajas y desventajas del uso de distintos nanomateriales en filtros solares.

Cronología de actividades a realizar

1. Investigación sobre la estructura, funciones de la piel y el daño de la radiación solar en la piel.
2. Revisión bibliográfica sobre las investigaciones existentes de nanotecnología en el ámbito de la piel y en el ámbito de desarrollo de filtros solares para productos cosméticos.
3. Investigación bibliográfica sobre los distintos nanomateriales que pueden ser utilizados en el desarrollo de filtros solares para productos cosméticos.
4. Definición de métodos de síntesis de los distintos nanomateriales para poder establecer si se tiene una relación con el nivel de FPS.
5. Elaboración de tablas sobre propiedades de nanomateriales.
6. Análisis de los distintos nanomateriales en el desarrollo de filtros solares para productos cosméticos.

5. Marco Teórico

5.1. Piel

5.1.1. Definición

La piel se define como una capa de tejido resistente y flexible que cubre y protege el cuerpo del ser humano. Está compuesta por diferentes tipos de tejido y es considerada el órgano más grande del cuerpo, con una superficie de aproximadamente 2 m² y el 15% del peso corporal en una piel adulta. Tiene un pH ácido, entre 4.70 y 5.75.

Al ser la encargada de cubrir la superficie del cuerpo, una de sus funciones principales es separar el ambiente interno del cuerpo del ambiente externo y evitar la entrada de muchas sustancias nocivas presentes en dicho ambiente externo (Kanitakis, J., 2002).

5.1.2. Funciones

Una de las principales funciones de la piel es que actúa como barrera contra agentes externos. Además, el tejido subcutáneo que se encuentra directamente debajo de la piel, se conecta a los músculos, permitiendo que existan diversas funciones:

- Termorregulación

A través tanto de la dilatación como de la constricción de los capilares sanguíneos presentes en la piel, la temperatura del cuerpo puede modificarse dependiendo de la cantidad de sangre que fluya a través de ella. Asimismo, la piel permite regular la temperatura del cuerpo a través de la sudoración (Sepúlveda, J., y Soto, A., 2014).

- Síntesis de vitamina D

Por medio de la exposición solar, la vitamina D puede ser sintetizada en la piel, la cual es esencial para el mantenimiento de la mineralización ósea a través de la regulación del calcio y del fósforo. Además, la vitamina D es importante para el sistema inmune, endocrino y cardiovascular (Linus Pauling Institute, Oregon State University).

- Capacidad sensorial

La piel es la responsable de las sensaciones. A través de estímulos externos las terminaciones nerviosas, transmiten la información hacia la corteza cerebral, interpretando la información en forma de sensaciones. Es decir, la piel es capaz de detectar dolor, presión, temperatura o tacto a través de ciertos receptores denominados corpúsculos.

- Células de Merkel: se encuentran en la capa espinosa o basal de la epidermis y son responsables de captar las sensaciones de tacto superficial.
- Corpúsculos de Meissner: son responsables de captar los estímulos de tacto fino (mayor sensibilidad) y se encuentran principalmente en las yemas de los dedos y palmas de las manos.
- Corpúsculos de Pacini: se localizan en la dermis profunda y en la hipodermis por lo que captan estímulos de presión.
- Corpúsculos de Ruffini: son receptores encargados de percibir los cambios de temperatura relacionados al calor.
- Corpúsculos de Krause: receptores capaces de percibir estímulos de frío.

(Sepúlveda, J., y Soto, A., 2014).

- Evita la proliferación y exceso de bacterias

La mayoría de los microorganismos infecciosos, no logran ingresar al individuo gracias a la barrera física llamada piel. Junto con la secreción de mediadores químicos y mucosas, evita el ingreso de microorganismos patógenos. (Chabalgoity J., Pereira M., y Rial., A., 2008).

- Capacidad de reparación de heridas

Cuando la barrera de la piel se rompe, inicia una secuencia de eventos bioquímicos regulados para reparar el daño. Este proceso se divide en las siguientes fases: hemostasis (coagulación), inflamación y crecimiento de nuevo tejido (proliferación), modelado del tejido (maduración) (Watson, T., 2003).

5.1.3. Estructura (Rigano, L., Lionetti, N.,2016)

Las tres principales capas de la piel son la epidermis, la dermis y la hipodermis como se puede observar en la Figura 1. (Figura 1.)

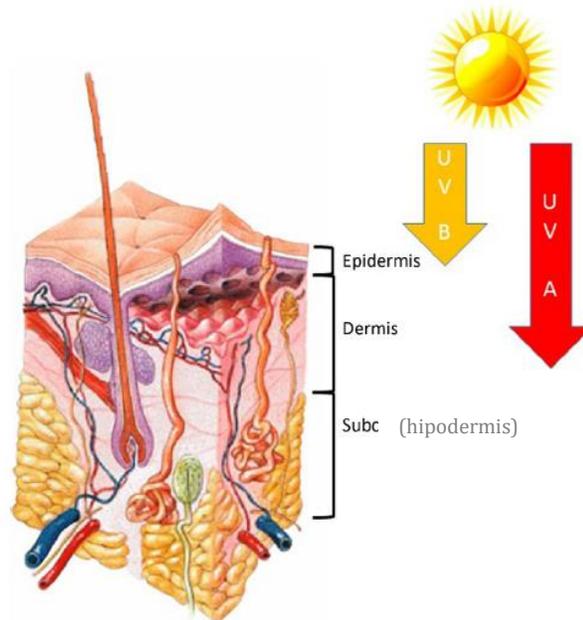


Figura 1. Principales capas de la piel (Fuente: Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics).

Epidermis

La epidermis es un epitelio estratificado y es la capa más externa de la piel. Se compone principalmente de células llamadas «queratinocitos» (85%), que tienen la particularidad de migrar desde la capa basal o germinativa de la epidermis hasta la capa granulosa antes de transformarse en corneocitos, células desvitalizadas que componen la capa córnea y que descaman la superficie cutánea (Le Bitoux, M.-A., y Haftek, M., 2008). Esta capa, cuenta con 4 subcapas desde la más interna hasta la más externa:

- Capa basal o germinativa

Se le denomina capa basal por ser la capa más profunda. En ella, el proceso de mitosis se lleva a cabo, lo que quiere decir que nuevas células se producen de manera continua, ocasionando que células viejas migren hacia la superficie de la piel. Dicha capa se encuentra compuesta de queratinocitos los cuales son capaces de sintetizar péptidos antimicrobianos, llamados defensinas.

- Capa de Malpighi o espinosa (Eucerín)

Ésta se encuentra compuesta por capas de células poliédricas (8 a 10) que se encuentran unidas entre sí.

En esta capa, los queratinocitos se encargan de producir queratina adoptando una forma de huso.

- Capa granulosa (Hani, Y., Mandy, A., Sandeep S., 2019)

Se encuentra compuesta por 3 a 5 capas de células en forma de diamante con gránulos de queratohialina y gránulos lamelares. Los gránulos de queratohialina contienen precursores de queratina que eventualmente se agregan, reticulan y forman haces. Los gránulos lamelares contienen los glicolípidos que se secretan a la superficie de las células y funcionan como un pegamento, manteniendo las células unidas.

- Córnea

En esta capa se lleva el proceso de descamación de la piel. Dicha capa se encuentra compuesta por células poliédricas llamadas corneocitos (aplanadas y muertas), las cuales se desprenden, representando el final del ciclo queratinocítico.

El estrato córneo consiste de alrededor de 15 capas, con un grosor de entre 6 y 40 micrómetros en áreas como el abdomen, muslo, espalda o antebrazo.

Es importante mencionar que, en el estrato córneo se regula la secreción de defensinas, las cuales forman parte del sistema inmune. Asimismo, en esta capa, se regula el control de agua desde el interior del cuerpo hacia afuera y viceversa.

Por otro lado, la epidermis está constituida por distintos tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. (Buendía, E., Mazuecos, J., Camacho, F., 2018). Cada una de estas células, tiene una función primordial en la piel. Los queratinocitos son las células más abundantes presentes en la epidermis. Su principal función es la producción de queratina para poder separar al organismo del entorno y protegerlo de éste.

Los melanocitos son células dendríticas que proceden de los melanoblastos, precursores derivados de la cresta neural, encargadas de sintetizar las melaninas que dan color a la piel, pelos y ojos. Se encuentran entre los queratinocitos de la capa basal, de los que se distinguen por carecer de desmosomas y tonofilamentos, y con los que interactúan vía cadherinas (Buendía, E., Mazuecos, J., Camacho, F., 2018).

El color de la piel de las personas se debe a los organelos específicos de los melanocitos, los cuales producen eumelanina o feomelanina. Las eumelaninas son pigmentos de color pardo a negro que contienen azufre y proporcionan las coloraciones oscuras, mientras que las feomelaninas son pigmentos amarillos a rojo parduscos que integran mayor proporción de azufre que en las anteriores. Se encargan de dar las coloraciones claras (Marín, D., y Del Pozo, A., 2005).

Las células de Langerhans son miembros de la familia de las células dendríticas, que residen en las capas basales y suprabasales de la epidermis. Se especializan en la presentación de antígenos y pertenecen al sistema inmunitario de la piel. Están involucradas en la inmunidad antimicrobiana, la fase de inducción de la hipersensibilidad de contacto y en la patogénesis de enfermedades inflamatorias crónicas de la piel o de la mucosa. (Chomiczewska, D., Trznadel-Budźko, E., Kaczorowska, A., Rotsztej, H., 2009).

Las células de Merkel se encuentran en la capa basal de la epidermis. Cumplen con una función sensorial como mecanorreceptores y se encuentran en mayor proporción en la punta de los dedos, aunque también se encuentran en las palmas, las plantas de los pies, la mucosa oral y genital. Están unidos a queratinocitos adyacentes por los desmosomas y contienen filamentos intermedios de queratina. Sus membranas interactúan con las terminaciones nerviosas libres en la piel. (Hani, Y., Mandy, A., Sandeep S., 2019).

Las principales funciones de la epidermis, son:

- Actuar como barrera protectora.
- Proveer el tono de la piel.
- Estructura clave para el sistema inmunológico.

Dermis

La dermis tiene tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, glándulas sebáceas y sudoríparas, nervios, folículos pilosos y otras estructuras. Está compuesta por una capa superior delgada que se llama dermis papilar y una capa inferior gruesa que se llama dermis reticular.

La dermis se divide en dos (Buendía, Mazuecos Camacho; 2018):

1. Dermis papilar

Está compuesta por fibras de colágeno y fibras de elastina, más delgadas que en la dermis reticular y orientadas de manera vertical hacia el epitelio. Dichas fibras de colágeno se encuentran en abundancia, lo que permite que se forme una red. El diámetro de éstas es de aproximadamente 50 nm y forman una red de 0.3 a 3 micras.

2. Dermis reticular

Esta capa es mucho más gruesa que la dermis papilar. En este caso, las bandas colágenas son más gruesas y abundantes (63 nm de diámetro) y se disponen de manera horizontal hacia el epitelio. Éstas forman una red de 10 a 40 micras.

Las funciones más importantes de la dermis son:

- Protectora

Por medio de la dermis reticular, se tiene una segunda línea de defensa (después de la epidermis) frente a traumatismos ya que cuando una fuerza es aplicada a la epidermis, ésta la transmite a la dermis superficial y el gel que la compone, la disipa evitando que se rompa la cohesión epidérmica.

- De soporte y de almacenamiento

Mantiene las estructuras vasculares y nerviosas. Dentro de las estructuras vasculares se incluyen las siguientes:

- Arteriolas: encargadas de regular el aporte sanguíneo en la piel (actúan controlando los conductos a través de los cuales se libera la sangre en los capilares). Tienen una gran influencia en la termorregulación.
- Vénulas: son pequeños vasos sanguíneos que se encargan de retornar la sangre hacia el corazón.
- Glomus: conjunto de células que se encuentran entre las arteriolas y las vénulas. Se encargan de permitir la rápida circulación entre los vasos sanguíneos.

Dentro de las estructuras nerviosas o corpusculares se encuentran las células de Merkel los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Pacini, corpúsculos de Ruffini, y los corpúsculos de Krause.

Hipodermis

También se le conoce como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Se encuentra constituida por lipocitos o adipocitos, células encargadas de fabricar y almacenar grasas. Cada adipocito, se encuentra rodeado de un capilar para facilitar el transporte de los productos de la lipólisis, ácidos grasos y glicerol a la circulación en general (Buendía, E., Mazuecos, J., Camacho, F. 2018).

Las funciones principales de la hipodermis son:

- Conservar la temperatura corporal.
- Proporcionar forma al contorno corporal.
- Servir de reserva y depósito de calorías en forma de triglicéridos.

5.1.4. Envejecimiento prematuro de la piel

El envejecimiento puede deberse tanto a factores intrínsecos como extrínsecos. En cuanto a los primeros, la producción de colágeno y elastina disminuyen significativamente, la renovación celular se ralentiza por lo que hay un exceso de células

muertas en la piel; ésta se vuelve más delgada, la unión dermoepidérmica se comprime y, por lo tanto, se tienen resultados visibles como piel seca y escamosa, líneas finas, arrugas o piel flácida.

Por otro lado, los factores extrínsecos son aquellos causados por factores externos como el humo de cigarro, contaminación o estrés. Dentro de estos factores, uno de los más importantes y conocidos que contribuyen al envejecimiento prematuro de la piel es la radiación solar. El 90% del envejecimiento prematuro es causado por la radiación (Vega, 2011). La exposición continua de la piel al sol no sólo disminuye la capacidad de autoreparación, sino que debilita la síntesis de colágeno nuevo.

Asimismo, dicha exposición, provoca una degradación de las fibras de elastina y en consecuencia, una disminución de la flexibilidad de la piel. Algunos de los resultados que se muestran físicamente pueden ser arrugas profundas, piel seca, hiperpigmentación y apariencia coriácea. (Wilson, 2009).

5.1.5. Enfermedades de la piel

Cáncer de piel

El cáncer de piel se clasifica en dos tipos: no melanoma y melanoma. Dentro de la clasificación de cáncer de tipo no melanoma, se encuentra el carcinoma de células basales y el cáncer de células escamosas (Instituto Nacional del Cáncer).

El cáncer de piel de tipo no melanoma, es el cáncer más común tanto a nivel mundial como en Estados Unidos y con mayor incidencia en pieles blancas (15 veces más común en pieles claras). El carcinoma de células basales representa el 75% de los casos a nivel mundial de cáncer de tipo no melanoma, mientras que el resto corresponde al carcinoma de células escamosas (American Cancer Society).

En cuanto a la incidencia de melanoma, desde el 2018, Australia ha sido el país con mayor incidencia de este tipo de cáncer, con una tasa de 40 por cada 100,000 personas

por año. En mujeres, la tasa es más baja que en los hombres (27.5 por cada 100,000 personas en mujeres y 40.4 por cada 100,000 personas; para el caso de Australia). En el caso de las mujeres, Dinamarca es el país que presenta la tasa más alta de melanoma en 2018 (33.1 por cada 100,000 personas) (American Cancer Society).

Alrededor del 9% de los casos de cáncer de piel, se encuentran asociados a la radiación ultravioleta (UV) proveniente de la luz solar. Presentar 5 o más quemaduras solares durante la adolescencia, duplica el riesgo de padecer cáncer de piel (Skin Cancer Foundation).

El carcinoma de células basales aparece en forma de un bulto ligeramente transparente en la piel y ocurre con mayor frecuencia en zonas de piel que se encuentran expuestas al sol, como la cabeza y el cuello. Evitar la exposición solar prolongada y el uso de filtros solares pueden disminuir el riesgo de padecer carcinoma basocelular (Mayo Clinic). Este tipo de cáncer es el más común a nivel mundial. Se estima que cada año, se diagnostican alrededor de 4.3 millones de casos de carcinoma de células basales en los Estados Unidos.

Las células escamosas son células delgadas y planas que se encuentran en el tejido de la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y el revestimiento de los aparatos respiratorio y digestivo. El carcinoma de células escamosas es el segundo cáncer más común a nivel mundial. En Estados Unidos, más de 1 millón de casos de cáncer de células escamosas son detectados cada año. El cáncer en este tipo de células se debe a la exposición regular al sol y durante largos periodos de tiempo, dependiendo del fenotipo de piel. En un estudio realizado al sur de Europa, se analizaron 1549 casos de carcinoma de células basales y 228 casos de carcinoma de células escamosas contra 1795 controles y se observó un incremento significativo de riesgo de carcinoma de células escamosas en aquellos que se expusieron al sol durante más de 70,000 horas a lo largo de toda su vida. (Franceschi, S., Gafà, L., Laurent, C., Martinez, C., Navarro, C., Perea, E., Rosso, S., Sancho-Garnier, H., Schrameck, R., Talamini, R., Tumino, R., Tormo, S., Wechsler, J., y Zanetti, R., 1996).

El melanoma es una enfermedad en donde células malignas se forman en las células de la piel llamadas melanocitos. El melanoma es el cáncer menos común de los tres. Sin embargo, es el que más probabilidad tiene de invadir tejido cercano y de diseminarse a otras partes del cuerpo, es decir, es el más agresivo, generando mayor cantidad complicaciones (American Cancer Society). La tasa de nuevos casos de melanoma es de 22.7 por cada 100,000 personas por año. A nivel global, el melanoma representa aproximadamente el 1.5% de todos los tumores en ambos sexos y es el quinto tumor más frecuente en el hombre y el sexto en la mujer. Se estimó que, en el año 2020 el melanoma de piel iba a representar el 5.6% de todos los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos (Figura 2.). En la figura 2, es posible observar que el melanoma, se encuentra en el quinto lugar de los tipos más comunes de cáncer de piel en los Estados Unidos. En México, hasta el 2018 el melanoma ocupaba el lugar 18 de incidencia de cáncer.

El incremento de los casos de cáncer de piel, se encuentra directamente relacionado a la exposición a la luz solar sin protección y al uso de cámaras de bronceado, ya que emiten radiación UV. Sin embargo, de acuerdo a la “Skin Cancer Foundation”, el uso diario de un filtro solar con FPS igual o mayor a 15, reduce el riesgo de padecer melanoma en un 50%.

| Tipos comunes de cáncer | Nuevos casos estimados 2020 | Muertes estimadas 2020 |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| 1. Cáncer de mama (mujeres) | 276,480 | 42,170 |
| 2. Cáncer de pulmón | 228,820 | 135,720 |
| 3. Cáncer de próstata | 191,930 | 33,330 |
| 4. Cáncer colorrectal | 147,950 | 53,200 |
| 5. Melanoma | 100,350 | 6,850 |
| 6. Cáncer de vejiga | 81,400 | 17,980 |
| 7. Linfoma No-Hodgkin | 77,240 | 19,940 |
| 8. Cáncer renal | 73,750 | 14,830 |
| 9. Cáncer de útero | 65,620 | 12,590 |
| 10. Leucemia | 60,530 | 23,100 |

El melanoma de piel representa el 5.6% de nuevos casos de cáncer en U.S.A

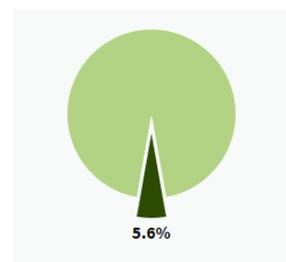


Figura 2. Estimación de casos de cáncer 2020 (NIH).

Quemaduras solares

Las quemaduras solares, también conocidas como eritemas, son una reacción inflamatoria al daño causado en las capas más externas de la piel principalmente por la radiación ultravioleta tipo B (UVB). Se requieren aproximadamente de 20 a 70 mJ/cm² para producir un mínimo eritema cutáneo (Campillos, M., Causín., S., Duro, E., 2003). En casos extremos de exposición solar, se puede convertir en una quemadura de primer o segundo grado.

La razón de que se presente enrojecimiento como bronceado en la piel (signos de daño celular en ésta) al momento de asolearse, se debe al pigmento de la melanina, que actúa como defensa o fotoprotector contra la radiación solar, lo cual depende de la genética de cada persona.

La melanina, al evitar la interrupción de enlaces que los fotones de mayor energía pueden producir, inhibe tanto la alteración directa del ADN como la generación de radicales libres (Skin Cancer Foundation, 2019).

Las quemaduras se clasifican en “grados” según el tamaño y la profundidad que presenten.

Quemaduras superficiales o de primer grado

Una quemadura solar de primer grado, involucra únicamente a la epidermis. Se caracterizan por ser eritematosas, dolorosas y secas. Éstas son resultado de una severa exposición a los rayos UVB, dependiendo del tipo de piel. Una quemadura solar en una persona con piel muy clara, puede ocurrir en menos de 15 minutos de exposición solar al medio día, mientras que una persona con piel oscura puede tolerar hasta 2 o 5 horas de exposición solar antes de que ocurra una quemadura. Suelen sanar entre 5 y 10 días (Azcona, 2004).

Quemaduras de segundo grado

Involucran toda la epidermis y parte de la dermis. Es decir, daña las capas superiores de

la dermis papilar. En este caso se pueden presentar ampollas, piel húmeda y eritematosa. El tiempo de sanación de estas quemaduras es de alrededor de dos semanas, pueden presentarse cicatrices y cambios de pigmento (González, L., 2003).

Quemaduras de segundo grado profundas

En este caso, se dañan las capas más profundas de la dermis (dermis reticular). Se producen manchas blanquecinas en la piel y suelen sanar en un periodo superior a tres semanas.

Quemaduras de tercer grado

Finalmente, las quemaduras de tercer grado, destruyen todas las capas de la piel, incluyendo la grasa subcutánea. No se tiene sensibilidad al tacto y por lo general se requieren injertos de piel (González, L., 2003).

Anualmente, se reportan alrededor de 33,000 casos de emergencia por quemaduras solares en Estados Unidos (NIH).

5.2. Filtro solar

5.2.1. Definición

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer, un filtro solar se define como la sustancia que ayuda a proteger la piel de los rayos perjudiciales del sol. Los filtros solares reflejan, absorben y esparcen tanto los rayos ultravioleta A, como los B para proteger contra ambos tipos de radiación. El uso de lociones, cremas o geles que contienen filtros solares puede ayudar a proteger la piel del envejecimiento prematuro y el daño que puede conducir al cáncer de piel.

Un producto de protección solar o protector solar es cualquier preparado como crema, aceite, gel o aerosol entre otros, de aplicación sobre la piel humana con la finalidad exclusiva o principal de protegerla de la radiación UV absorbiéndola, dispersándola o reflejándola (NOM-141-SSA1/SCFI-2012).

A lo largo de los años, se ha recomendado el uso de filtros solares como un medio para contribuir a la prevención del fotodaño de la piel (Gabard, B., 2014).

Los filtros solares son diseñados para absorber, reflejar o dispersar la radiación UV con el objetivo de reducir los efectos que ésta pueda causar sobre la piel, como es el caso del envejecimiento prematuro, de las quemaduras solares y del cáncer de piel (Campillos, M., Causín., S., Duro, E., 2003).

Los filtros solares se consideran productos cosméticos para aplicación tópica que contienen partículas como ingredientes. Las partículas que normalmente se utilizan como ingredientes activos son tanto el TiO_2 (dióxido de titanio) como el ZnO (óxido de zinc) ya que sus estructuras favorecen la dispersión de la radiación, incrementando su eficacia (Croda, s.f).

Por otro lado, la efectividad de un filtro solar, depende del tiempo que puede mantenerse sobre la piel, formando una película protectora.

Los filtros solares pueden dividirse en absorbentes químicos (protectores solares) o bloqueadores físicos, dependiendo del mecanismo de acción (López, R., 2012).

Una de las principales características de los cosméticos con filtros solares es el factor de protección solar (FPS), el cual se refiere al número de veces que el fotoprotector aumenta la capacidad de defensa natural de la piel frente a un eritema o enrojecimiento previo a la quemadura.

El valor numérico que se indica en el envase del cosmético con filtro solar se refiere al efecto frente a los rayos UVB e indica la cantidad de radiación solar que la piel puede recibir estando protegida, hasta la aparición de un eritema (Batlle, 2005). Adicional a esto, la FDA establece que un filtro solar, debe contener al menos 1/3 de protección contra la radiación UVA.

Existen diversos sistemas para la determinación del FPS:

- Food and Drug Administration (FDA)

Para determinar el FPS de un filtro solar, un simulador solar de puerto único o multipuerto debe pasar por un filtro para que proporcione un espectro de emisión continuo de 290 a 400 nanómetros (nm) con un límite de 1,500 Watts por metro cuadrado (W/m²) en irradiancia total para todas las longitudes de onda entre 250 y 1,400 nm.

Para calcular la exposición efectiva del eritema solar de un simulador solar, se utiliza el siguiente espectro de acción:

Para 250 nm < λ ≤ 298 nm

$$Vi(\lambda) = 1.0$$

Para 298 nm < λ ≤ 328 nm

$$Vi(\lambda) = 1.0^{0.094*(298-\lambda)}$$

Para 328 nm < λ ≤ 400 nm

$$Vi(\lambda) = 1.0^{0.015*(140-\lambda)}$$

Por medio de los datos contenidos en este espectro, se utilizan factores de ponderación para calcular la exposición efectiva del eritema de un simulador solar de la siguiente forma:

$$E = \sum_{250}^{400} Vi(\lambda) * I(\lambda) * t_{exp}$$

Donde:

E = Exposición efectiva de Eritema (Joules por metro cuadrado) para cada longitud de onda

Vi = Factor de pesaje (Espectro de acción de eritema)

I = Irradiancia espectral (Watts por metro cuadrado por nm) para cada longitud de onda

t_{exp} = Tiempo de exposición

Una vez obtenido este valor, el simulador solar se puede emplear para realizar la determinación del FPS mediante los siguientes pasos:

- a. Contar con un panel de prueba con suficientes personas para producir un mínimo de 10 resultados de prueba válidos.
- b. Identificar subsitios de prueba: lugares en donde se administra la radiación UV. Al menos cinco subsitios de prueba con 0.5 cm² deben recibir dosis UV.
- c. Aplicar el filtro solar y el estándar de FPS a 2 miligramos por cm².
- d. Realizar la exposición UV tomando en cuenta la Dosis Mínima Eritematosa (MED), la cual se define como la cantidad mínima de radiación ultravioleta necesaria para producir la primera reacción eritematosa perceptible con bordes claramente definidos, observados entre las 16 y 24 horas posteriores a la exposición a la radiación ultravioleta.
- e. Realizar la exposición UV para medir MED sin protección mediante un simulador solar, en donde las dosis de radiación UV se expresan en J/m²-eff.
- f. Realizar la exposición UV para medir MED con protección mediante un simulador solar, en donde las dosis de radiación UV se expresan en J/m²-eff.
- g. Calcular el FPS mediante la siguiente expresión:

$$FPS = \frac{MED \text{ con protección}}{MED \text{ sin protección}}$$

Por otro lado, en la Norma Final de FDA 2011, para que un filtro solar pueda ser considerado como de “amplio espectro”, el requisito indispensable es que el FPS sea mayor o igual a 15 y cuando la longitud de onda crítica alcanza los 370 nm. Aquellos filtros solares que presenten un FPS entre 2 y 14, sólo pueden afirmar que ayudan a prevenir las quemaduras solares y deben llevar una etiqueta que contenga el siguiente enunciado: “alerta de cáncer de piel/envejecimiento de la piel”.

- Deutches Institut für Normung (DIN)

Este índice de protección es un valor alemán que corresponde a la mitad del anterior (FDA) y actualmente no se utiliza.

- Standards Association of Australia (SAA)

Es un valor intermedio entre FDA y DIN y únicamente se utiliza en Australia.

- Agrupación Europea de Fabricantes de Productos de Cosmética y Perfumería (COLIPA)

Este método consiste en producir en la piel humana de voluntarios seleccionados, una serie de eritemas en zonas delimitadas (superficie de alrededor de 35 cm²). Se utiliza una lámpara de arco de xenón, en donde se define el espectro de longitudes de onda y sus intensidades relativas.

Posteriormente, algunas de las zonas expuestas se protegen por cantidades estándares de FPS conocido, mientras que otras se exponen sin protección. Transcurridas las 24 horas, el eritema llega a su máximo punto de expresión y se realiza la lectura de los resultados (piel con producto y sin producto) (González, L., 2006).

A través de la MED, se calcula el FPS de la siguiente manera:

$$FPS = \frac{MED \text{ con protección}}{MED \text{ sin protección}}$$

De acuerdo a COLIPA, el FPS se clasifica según el nivel de protección:

- Protección baja: 2, 4, 6.
- Protección media: 8,10,12.
- Protección alta: 15, 20, 25.
- Protección muy alta: 30, 40, 50.
- Protección ultra: Igual o mayor a 50.

5.2.2. Espectro de radiación

La radiación se puede definir como “el proceso físico por medio del cual se transmite energía en forma de ondas electromagnéticas que viajan a la velocidad de la luz (300,000 km/s) y que no requiere de algún medio para su propagación”. No obstante, la velocidad, intensidad y dirección del flujo de energía de la radiación son influidos por la presencia de materia (Fontal, B., 2005).

Las ondas electromagnéticas cuentan con componentes tanto eléctricos como magnéticos y transportan energía desde determinada fuente hasta a un receptor. Dichas ondas electromagnéticas se caracterizan por sus longitudes de onda y frecuencias (espectro electromagnético) (Zwinkels, J., 2015).

Uno de los componentes del espectro electromagnético es la luz visible. Se le denomina de esta forma debido a que es una sección del espectro de radiación que es perceptible al ojo humano (Figura 3.) (Inzunza, J., 2019).

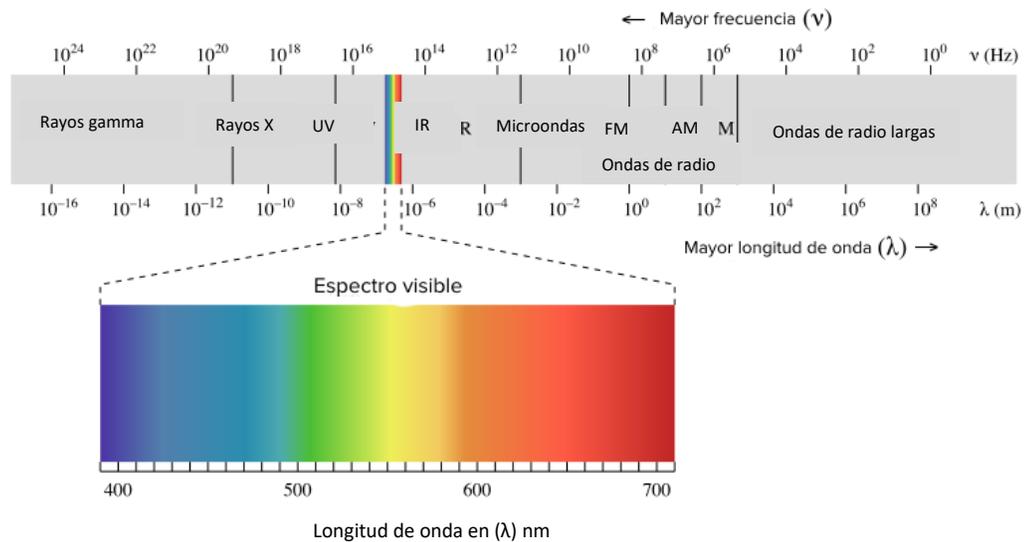


Figura 3. Espectro electromagnético. Fuente: Khan Academy.

Como se muestra en la Figura 3, la radiación electromagnética se clasifica en distintas longitudes de onda: onda corta (frecuencias muy altas) y onda larga (frecuencias muy bajas).

La radiación solar se emite en todas las longitudes de onda, sin embargo, tiene un máximo en la región de luz visible. La mayor parte de dicha radiación, corresponde a la radiación infrarroja (IR), con una longitud de onda entre los 800 y 5000 nm. Al ser una alta longitud de onda, se tiene un bajo poder energético y, en consecuencia, un escaso poder de penetración a través de la piel (Fontal, B., 2005).

Otro tipo de radiación es la visible, la cual cuenta con una longitud de onda de entre 400 y 800 nm. Finalmente, se tiene la radiación ultravioleta tipo C (UVC), la cual comprende longitudes de onda inferiores a 280 nm, por lo que es la más energética de todas. A la superficie terrestre, llega sólo una parte del amplio espectro de las radiaciones electromagnéticas que proceden del sol, en donde el 5% corresponde a la radiación UVA, mientras que el 0.1% del total de radiaciones corresponde a la radiación UVB. Se sabe que el sol tomado moderadamente, produce beneficios sobre la piel como síntesis de vitamina D, la cual ayuda al cuerpo a absorber el calcio y el fósforo en los huesos. Sin embargo, una exposición incontrolada, o sin protección y prolongada, puede provocar consecuencias severas en ella como quemaduras, manchas, envejecimiento prematuro o en casos graves, cáncer de piel (Inzunza, J., 2019).

La radiación UV, se clasifica en tres tipos: ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) y ultravioleta C (UVC). Toda la radiación UVC y parte de la radiación UVB son absorbidas por la capa de ozono de la Tierra. La radiación UVC al ser absorbida en su totalidad por la capa de ozono, no representa un peligro para la piel. No obstante, tanto los rayos UVA como los UVB, pueden afectar la salud (Zwinkels, J., 2015).

Los rayos UVA se caracterizan por tener una longitud de onda de entre 320 y 400 nm y a pesar de que son más débiles que los rayos UVB, tienen mayor capacidad de penetrar en el interior de las capas de la piel. Se estima que aproximadamente el 39% de la radiación UVA, alcanza la dermis. El efecto a corto plazo de este tipo de radiación es un bronceado inmediato, así como un persistente oscurecimiento del pigmento de la piel a través de precursores melanogénicos o de la melanina preexistente. La acumulación de melanina puede ser vista como una respuesta fotoprotectora de los melanocitos para prevenir el daño del ADN.

A diferencia de la radiación UVA, la radiación UVB cuenta con una longitud de onda inferior (280 a 320 nm) por lo que tiene menor capacidad de penetración de la piel. Ésta, es la responsable de las quemaduras solares, de la pigmentación indirecta de la piel y de los retrasos de bronceado, por lo que requiere la activación de los melanocitos en los

melanosomas a partir del aminoácido tirosina. La melanina formada a partir de este proceso presenta un proceso de oxidación, el cual origina el oscurecimiento tardío, pero más duradero en la piel. Es importante mencionar que dicho bronceado únicamente se produce tras presentar un enrojecimiento de la piel y depende del fototipo cutáneo (González, L., 2006).

5.2.3. Clasificación de filtros solares según su mecanismo de acción

De acuerdo a la definición de “filtro solar”, éstos pueden clasificarse como químicos o físicos.

Absorbentes químicos

Se denominan absorbentes químicos, protectores solares o filtros orgánicos debido a que absorben la radiación UVA y UVB (captan la energía incidente, la cual se emite como radiación térmica, inocua para la piel). No suelen presentar problemas de formulación por lo que son los más empleados. Principalmente están conformados por compuestos aromáticos con un grupo carbonilo ($C = O$). Entre ellos se encuentran, los para-amino benzoatos, cinamatos, benzofenonas, salicilatos, dibenzoil metanos o derivados de alcanfor. (Del Pozo, A., y Marín, D., 2005).

La fotoestabilidad de un filtro orgánico se encuentra asociada a la habilidad de liberar energía sin presentar cambios en su estructura química, asegurando la efectividad de absorción de rayos UV a través del filtro durante la exposición solar. Un ejemplo de un fotoestabilizador muy común es el octocrileno.

Lo anterior es de suma importancia debido a que, si se presenta una reducción en la absorción de rayos UV, se producen daños a la piel (García, D., 2015).

Debido a que pueden ser absorbidos por la piel, existe riesgo de intolerancia o reacciones alérgicas por lo que no se recomienda su empleo en niños o pieles sensibles.

Los grupos cromóforos que se utilizan en filtros solares autorizados son: acrilatos, derivados de los benzimidazoles, derivados de las benzofenonas, derivados de los

salicilatos, derivados de los dibenzoilmetano, y ésteres cinamatos (Draelos, Z., y Lim, H., 2009).

Los ingredientes más comunes en un producto cosmético con protección solar del tipo químico incluyen avobenzonas, octinoxatos y oxibenzonas.

Dentro de los filtros UVA más empleados se encuentran: benzofenonas, antranilatos y dibenzoilmetanos, mientras que los más comunes para los filtros UVB son ácido para-amino benzoico (PABA), salicilatos, ácido cinámico, alcanfor y bencimidazoles (Draelos, Z., y Lim, H., 2009).

A continuación, se enuncian algunos ejemplos de productos cosméticos comerciales con filtros solares:

- Anthelios Shaka Fluid FP50+ (La Roche Posay)

Tiene la protección más alta de los productos Anthelios. Protege la piel de los rayos UVA y UVB. Resistente al agua, al sudor y a la arena. Contiene sílica, acrilatos, miristato de isopropilo, entre otros.

- Clinique Sun SPF 50 Sunscreen Face Cream

Protege contra la radiación tanto UVA como UVB. Como activos orgánicos contiene oxibenzona, octisalato, avobenzona y homosalato.

- Eucerin Sun Fluid Pigment Control 50+

Es un protector solar facial que ayuda a prevenir la hiperpigmentación inducida por el sol. Contiene Licochalcone A para neutralizar los radicales libres causados por la luz UV. Asimismo, entre sus ingredientes, contiene etilhexil salicilato, butil metoxidibenzoilmetano.

Filtros solares físicos

A diferencia de los absorbentes químicos, éstos se encuentran compuestos principalmente por óxidos inorgánicos como pueden ser el TiO_2 , CeO_2 , ZrO_2 , ZnO , entre otros. Al inicio, dichos óxidos se consideraron como filtros UV físicos porque los

mecanismos en los que se encontraban basados eran fenómenos físicos, es decir, de reflexión y de dispersión. Son de amplio espectro por lo que dispersan las radiaciones solares del UV, visibles e infrarrojo. También se les denomina como “ecran” (pantalla), ya que son capaces de evitar tanto el eritema como el bronceado.

El TiO_2 tiene una longitud de onda de entre 290 y 320 nm, efectivo para brindar protección contra la radiación UVB, además de su índice intrínseco refractivo, su capacidad de dispersión en emulsiones y su grosor de película. Mientras que el ZnO , puede brindar protección para longitudes de onda mayores a 360 nm (entre 320 y 400 nm), lo cual es ideal para la protección contra la radiación UVA (Beasley, D. y Meyer, T., 2010). A diferencia de las nanopartículas de TiO_2 , este último ofrece una mayor protección contra la radiación UVA. La concentración máxima permitida tanto para el ZnO como para el TiO_2 para fines de protección solar es del 25%. (Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza, DOF Secretaría de Salud 2010).

Los filtros UV de tipo inorgánicos son capaces de absorber una cantidad considerable de radiación UV y en consecuencia nombrarse “filtros UV no químicos” (Levy, S., 2014).

Son recomendables para pieles alérgicas y reactivas, niños, pieles sensibles, intolerancia a filtros químicos, en presencia de dermatitis o eritema, o en pieles lesionadas y con cicatrices.

Algunos ejemplos de productos cosméticos comerciales con protectores solares de tipo físico se muestran a continuación:

- Photoderm AR SPF 50+ de Bioderma

Es una crema solar de máxima protección para piel sensible con rojeces.

- Crema 50+ pantallas físicas Avène

Contiene un mínimo de filtros, los cuales son estables y eficaces. Su principal ingrediente es el dióxido de titanio (nano).

- SkinCeuticals Mineral Radiance UV Defense SPF50

De acuerdo al fabricante, es un producto de protección solar denominado como 100 % mineral ya que no contiene filtros químicos que puedan causar irritación en la piel. Los principios activos de dicho protector solar son: dióxido de titanio, esferas de color translúcidas, extracto de artemia salina y Vitamina E.

Biológicos

En este caso particular, es importante mencionar que no pueden denominarse o clasificarse como filtros solares, ya que un filtro solar tiene como función absorber o dispersar la radiación solar. Los denominados “biológicos, son antioxidantes que evitan la formación de radicales libres (neutralizándolos) y, por lo tanto, potencian el subsistema inmunológico cutáneo. Sin embargo, éstos toman un papel importante para actuar junto con los filtros solares (Del Pozo, A., y Marín, D., 2005).

Las vitaminas A (betacarotenos), C y E son las más utilizadas en forma de acetato o palmitato como antioxidantes. Investigaciones han demostrado que éstas vitaminas, aplicadas por vía tópica, tienen propiedades antirradicales y actúan contra el envejecimiento cutáneo y los cánceres de piel fotoinducidos, que en numerosas ocasiones son consecuencia, a largo plazo, de una exposición prolongada al sol (Del Pozo, A., y Marín, D., 2005).

La combinación de filtros químicos UVA/UVB y antioxidantes da lugar a preparados de amplio espectro de protección solar y elevada eficacia.

A continuación, se enuncian algunos filtros solares biológicos presentes en el mercado:

- Uvaxine, de Rivoli Genève

Actúa como filtro UVA natural y antioxidante debido a su ingrediente activo “polydatin glucoside”, glucósido proveniente del resveratrol. Se utiliza como refuerzo UV/protección solar/SPF. Uvaxine™ se utiliza en productos antienvjecimiento, cremas de noche,

lociones de día, filtros solares, contornos de ojos, contornos de labios y lociones de manos. Es aprobado por Ecocert y Cosmos.

- Sun 'Ytol Futur de Thalgo

Filtro biológico extraído de algas marinas (*Polysiphonia lanosa*), que reduce la alteración y desnaturalización de ADN de la piel a causa del efecto de los rayos UV. Contiene astaxantina, un potente antioxidante, así como extracto de alga *Haematococcus pluvialis*, el cual es 500 veces más potente que la vitamina E y 40 veces más potente que el beta caroteno.

5.2.4. Ejemplos de compuestos de distintos grupos de filtros solares

Al igual que en el caso de los productos cosméticos con filtros solares, éstos últimos se pueden clasificar como absorbentes orgánicos e inorgánicos. En seguida, se mencionan ejemplos de ellos.

Ingredientes obtenidos mediante síntesis química

Los filtros solares de este tipo, son sustancias consideradas como absorbentes químicos y generalmente son compuestos aromáticos que tienen un grupo carbonilo. Se les denomina como “absorbentes” debido a que se presenta una resonancia entre la radiación excitante y la transición de energía de la molécula, lo que resulta en la transferencia de energía a la molécula. Es decir, captan la energía incidente y la emiten nuevamente en forma de radiación térmica. Algunos de ellos pueden degradarse por acción de la luz y terminar absorbiéndose por la piel, lo que puede resultar en riesgo de intolerancia a ellos (Draelos, Z., y Lim, H., 2009).

- Cinamatos

El más utilizado es el octilmetoxicinamato, un filtro insoluble en agua, glicerina y propilenglicol. La máxima concentración permitida es del 7.5% de acuerdo a la FDA.

- Ácido para-amino benzoico (PABA)

Los más empleados son los ésteres del PABA como pamidato O (octildimetil-PABA) y pamidato A (amil-dimetil-PABA), debido a que el PABA a veces puede llegar a provocar dermatitis al unirse a las proteínas epidérmicas mediante puentes de hidrógeno. Su concentración máxima permitida es del 15%, mientras que el pamidato O tiene una concentración permitida de hasta 8%.

- Salicilatos

Son compuestos aromáticos muy estables e insolubles en agua. Dentro de éstos, se encuentra el homosalato, el cual provee un FPS de entre 3.5 y 4.5 por lo que normalmente se mezcla con benzofenonas para incrementar dicho factor. Es soluble en aceites minerales, alcohol isopropílico y etílico. La dosis máxima permitida es del 15%.

- Benzofenonas

Se definen como cetonas aromáticas muy fotoestables y presentan una doble capacidad de absorción de radiación UVB y UVA. Uno de los activos más empleados en los filtros solares es la oxibenzona. Sin embargo, en ocasiones puede provocar intolerancia cutánea. Su máxima concentración permitida es del 6%.

- Derivados de alcanfor

El benciliden-alcanfor presenta buena estabilidad al calor y a la luz solar junto con una buena tolerancia cutánea. Posee gran capacidad de absorción de la radiación UVA, además de absorber el UVB. La concentración máxima que puede utilizarse es del 15%.

- Dibenzoil metanos

Uno de los derivados más conocidos es el butil metoxidibenzoilmetano (avobenzona), comercializado con el nombre Parsol en 1789. Es insoluble en agua y poco soluble en alcohol, pero es soluble en ésteres grasos. No obstante, no tiene tanta eficacia protectora debido a que se fotodegrada. De igual forma, el isopropil dibenzoilmetano es ampliamente empleado, con una concentración máxima permitida del 5%.

- Antranilatos

El más común es el antranilato de metilo (MA), un compuesto soluble en etanol y propilenglicol y poco soluble en agua. A pesar de que comúnmente es usado como agente saborizante debido a su olor afrutado, también se emplea como uno de los ingredientes de los protectores solares. Su máxima concentración es hasta del 5%.

- Compuestos misceláneos

Dentro de estos compuestos, se encuentra el octocrileno, una molécula que absorbe tanto la radiación UVB como UVA. Se pueden emplear concentraciones de hasta el 10%. Cabe destacar que se usa ampliamente debido a que es una sustancia estable y compatible con otros activos de productos cosméticos con filtros solares. Asimismo, se ha comprobado que puede estabilizar al compuesto butil metoxidibenzoilmetano.

Tanto los cinamatos como los PABA, salicilatos y derivados de alcanfor, se consideran absorbentes de radiación UVB debido a su espectro de absorción (entre 300 nm y 311 nm aproximadamente), mientras que las benzofenonas, los dibenzoilmetanos y los antranilatos, principalmente son compuestos absorbentes de radiación UVA debido a que sus espectros de absorción pueden ir desde los 324 nm como en el caso de las benzofenonas, hasta los 357 nm como en el caso de los dibenzoil metanos. (Moreno, L., s.f.).

Generalmente, los ingredientes (filtros solares) de tipo químico son empleados en combinación debido a que ninguno de ellos por sí sólo, empleado a los niveles establecidos por la FDA proporciona un FPS lo suficientemente alto.

Filtros solares de origen físico

A diferencia de los ingredientes obtenidos mediante síntesis química, los protectores físicos son de naturaleza inorgánica y éstos actúan no sólo absorbiendo la luz UVA/UVB, sino reflejándola. No obstante, tienden a ser un poco opacos y blancos al ser aplicados sobre la piel (Draelos, Z., y Lim, H., 2009).

El TiO_2 y el ZnO son los ingredientes protectores físicos más empleados. En ocasiones, se utiliza como pigmento óxido de hierro (III) (Fe_2O_3) para otorgar coloración café a los cosméticos y mejorar la apariencia del cosmético con filtro solar.

La micronización (disminución del diámetro promedio) de las partículas de TiO_2 y de ZnO , es usada en cosméticos debido a que se pueden incorporar fácilmente en emulsiones para ser aplicadas sobre la piel (Serpone, N., Dondi, D y Albini, A., 2005).

Según lo establecido en el artículo 352 de la FDA, la máxima concentración permitida tanto de TiO_2 como de ZnO es del 25% para bloqueadores solares.

5.3. Nanomateriales en filtros solares

5.3.1. Definición

El término “nanomaterial” se refiere a una amplia variedad de materiales de composición y propiedades muy diferentes, pero con la característica común de que al menos una dimensión externa o parte de las partículas que los constituyen, se encuentre dentro del rango de la nanoescala. Es decir, de 1 nanómetro a 100 nanómetros, en donde 1 nanómetro (nm), equivale a 10^{-9} m. La Comisión Europea, establece que el 50% o más de las partículas de dicho material, debe presentar el tamaño mencionado anteriormente (1 nm a 100 nm).

Los nanomateriales, pueden presentarse de forma natural como es el caso de las cenizas volcánicas o de forma no intencionada como resultado de un proceso industrial (productos de combustión). Asimismo, dicho término incluye aquellos materiales diseñados con propiedades específicas que pueden ser mecánicas, eléctricas, ópticas o catalíticas. (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo).

5.3.2. Clasificación

Dentro de los nanomateriales, se incluyen los nanotubos de carbono, el grafeno, las nanopartículas metálicas, los nanopolímeros, los nanocristales, entre otros como las nanoarcillas y los liposomas (Figura 4).

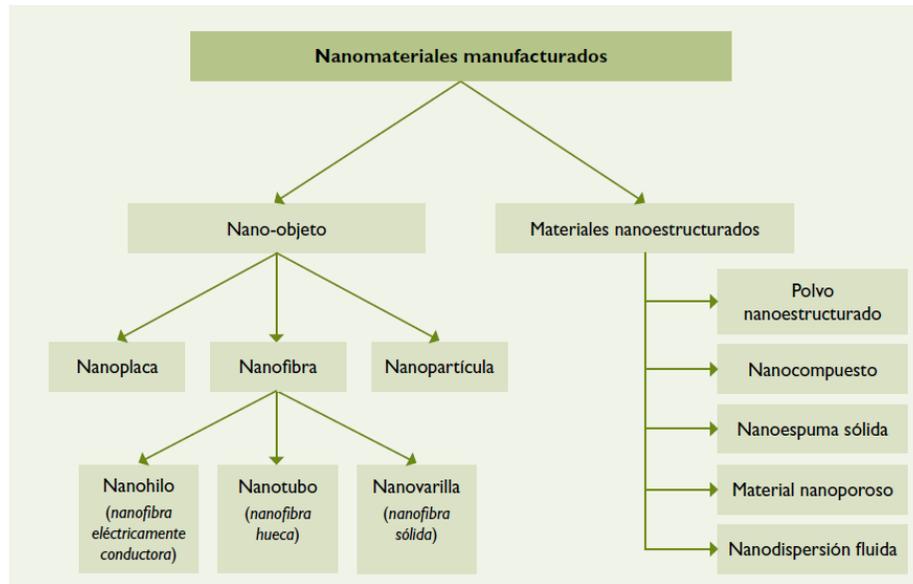


Figura 4. Diagrama de Nanomateriales según ISO.

5.3.3. Aplicaciones

Los nanomateriales se encuentran en un gran número de productos de consumo como en electrónica y paneles solares, cosméticos, equipo deportivo, textiles, productos farmacéuticos, pinturas y tintas.

Una de las áreas más importantes en cuanto a aplicaciones nanotecnológicas, es la cosmética. En particular, aquello que involucra el cuidado de la piel. Los nanomateriales se aplican a productos con acción antienvjecimiento y con acción de fotoprotección. En el caso los productos con acción antienvjecimiento, se utilizan sistemas de liberación nanométricos como las NSL o los transferosomas, los cuales pueden contener fitoantioxidantes como la curcumina, el resveratrol, o la vitamina C y E en tamaño nanométrico. Lo anterior permite que se puedan incorporar en productos cosméticos

como geles, lociones o cremas, evitando que los radicales libres provoquen deterioro en la piel. Para el caso de los productos de protección solar, se utilizan distintos sistemas nanométricos que permiten mejorar la acción fotoprotectora en la piel (Melo, A., Seragiotto, M., y Lancellotti, M., 2015).

6. Desarrollo

6.1. Liposomas

Los liposomas se definen como esferas formadas por lípidos, es decir, contienen una parte hidrofóbica y una hidrofílica en su estructura. Los lípidos que conforman a los liposomas, son capaces de organizarse de manera espontánea en estructuras esféricas cerradas de tipo caparazón bajo la concentración micelar crítica. Pueden medir desde 15 nm hasta ciertos micrómetros dependiendo de su naturaleza. En este caso, la estructura vesicular (membrana esférica) que se obtiene es llamada liposoma y fue descubierta en 1963 por Bangham (Alonso, M., Álvarez., C., Cruz-Leal, Y., Fernández, L., Laborde, R., Lanio, M., Luzardo M., Pazos, F., Sánchez, O., Tejucaa, M., y Valle, A., 2009).

Entre sus aplicaciones, se incluye la prevención de la caída del cabello, la ralentización del envejecimiento de la piel, y la protección solar.

6.1.1. Métodos de Síntesis

El método más común para producir liposomas es el Método de Bangham, también conocido por el método de hidratación de película, el cual consiste en la solubilización de algún fosfolípido en un solvente orgánico (generalmente cloroformo), en un evaporador rotatorio con agitación. La eliminación del solvente debe hacerse por encima de la temperatura de transición de fase de los lípidos. Al obtenerse una película lipídica, ésta se dispersa en un medio acuoso para obtener vesículas. En general, este procedimiento se emplea para vesículas de múltiples capas (MLV). El tamaño de las MLV

se encuentra entre 0.1 y 10 μm (Esquisabel, A., Gascón, A., Hernández., R., Igartua., M., Orive., G., Pedraz., J y Solinis., M., 2007).

Sonicación

Para la obtención de vesículas unilaminales de diámetro pequeño (SUV), se utiliza el método de sonicación de una suspensión de MLV. Dicha sonicación, produce la ruptura de las vesículas, con tamaño de diámetro entre 60 y 120 nm. Sin embargo, éstas pueden presentar defectos en sus bicapas.

Extracción por membrana

Otra forma para la elaboración de vesículas unilaminales es a través de las extrusiones repetidas de una suspensión de MLV por medio de membranas de policarbonato, obteniéndose vesículas unilaminales grandes (LUV), con diámetro entre 80 y 400 nm dependiendo de los poros de la membrana.

Método de evaporación de fase inversa

El método de evaporación de fase inversa (REV), es otro método existente para realizar la encapsulación. Consiste en realizar una inyección rápida de una solución acuosa en una fase orgánica que contenga los lípidos, obteniéndose vesículas en suspensión con un tamaño de entre 0.1 y 10 μm de diámetro y capacidad de encapsulación de hasta 50%. En este método es esencial la sonicación para obtener una emulsión agua en aceite y el secado parcial de un gel semisólido que finalmente será convertido en una suspensión concentrada de vesículas.

Método de canales microfluídicos

Por medio de canales microfluídicos rectangulares, se inyecta una solución lipídica en el canal central de la red, mientras que las soluciones acuosas se inyectan en los canales laterales, ocasionando que se intercepten en el central. Al generarse distintas fuerzas de cizallamiento debido a la relación de velocidad de flujo cambiante de las interfaces líquidas, se promueve la formación de liposomas.

6.1.2. Ingredientes Empleados

Los liposomas son capaces de encapsular ingredientes de carácter lipofílico (Vitamina E) e hidrofílico (Vitamina C) por lo que se usan mucho en el ámbito de la cosmética. Los ingredientes hidrofílicos, se encapsulan en el núcleo interno de los liposomas, mientras que los lipofílicos, se posicionan en las cadenas acilo de los ácidos grasos ligados al glicerol de los fosfolípidos como puede observarse en el esquema de la Figura 5. (Figura 5.).

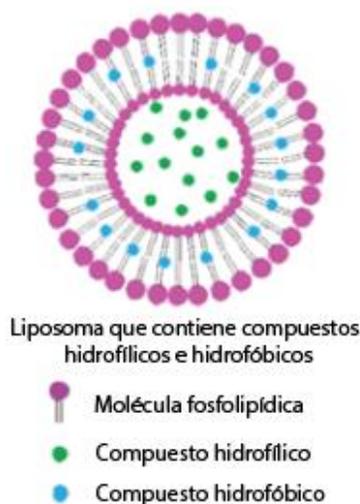


Figura 5. Representación esquemática de un liposoma con moléculas de carácter tanto hidrofílico como hidrofóbico. Fuente: Banerjee et.al (2016) "Liposomes as a Drug Delivery System".

Por otro lado, se pueden obtener vesículas multilaminales (MLV) o unilaminales (ULV), lo cual depende de la solubilidad de los productos en el solvente orgánico.

La importancia de los liposomas reside en la difusión del ingrediente a través de la piel, así como la moderación del transporte de dicho ingrediente para asegurar una liberación enfocada en donde se requiera.

Dentro de los factores que influyen en la liberación del filtro solar en la piel (en las capas externas del estrato corneo), se encuentran (Daniels, R., 2011):

- Estructura laminal: La laminalidad se puede definir como el número de capas que rodea a un liposoma. Las más comunes se describen a continuación y pueden observarse en la Figura 6 (Figura 6.).
- SUV por sus siglas en inglés “*Small Unilamellar Vesicles*”: se caracterizan por tener una única capa lipídica. Miden entre 20 y 50 nm.
- MLV por sus siglas en inglés “*Multilamellar Vesicles*”: se caracterizan por ser multicapa y por ser las más empleadas en el ámbito de la cosmética. Presentan un tamaño mayor a 500 nm.
- LUV por sus siglas en inglés “*Large Unilamellar Vesicles*”: caracterizados por ser liposomas monocapa pero con un tamaño mayor. Pueden medir entre 100 y 1000 nm.
- MVV por sus siglas en inglés “*Multivesicular Vesicles*”: caracterizados por contener liposomas de menor tamaño dentro de otro. Presentan un tamaño mayor a los 1000 nm. Por consiguiente, este tipo de vesículas no pueden ser clasificadas como un nanomaterial debido al tamaño que presentan, el cual es mucho mayor a los 100 nm.

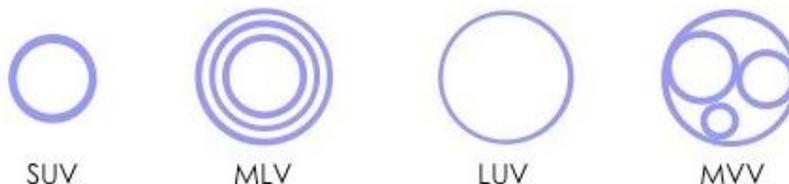


Figura 6. Estructuras de liposomas en función de la laminalidad.

- Composición lipídica

Existen distintos tipos de vesículas lipídicas de acuerdo a su composición y aplicación, las cuales fueron diseñadas para resolver problemas asociados a la liberación y entrega de ingredientes (biodistribución ineficiente). Dentro de éstas se encuentran (Banerjee, K., Banerjee, S. y Mandal, M., 2016):

- Liposomas sigilosos: son un tipo de liposoma recubierto por PEG, lo que permite tener una mejor estabilidad.
- Niosomas: son una estructura de tipo SUV, hechas a partir de surfactantes no iónicos.

- Arqueosomas: compuestas de los lípidos de las arqueobacterias. Son menos sensibles al estrés oxidativo, a altas temperaturas y a pHs alcalinos.
- Etosomas: son una estructura de tipo MLV, compuestas del 30% de etanol y el resto de fosfatidilcolina.
- Transferosomas: son vesículas ultradeformables compuestas por fosfatidilcolina y colato con propiedades mejoradas de penetración cutánea.
- Proliposomas: son partículas secas y fluidas que forman inmediatamente una dispersión liposomal al entrar en contacto con el agua.
- Proteosomas: son vesículas inmunogénicas de origen bacteriano.
- Inmunoliposomas: son liposomas modificados mediante anticuerpos.
- Dendrosomas: son consideradas como una familia de nanopartículas esféricas dendríticas no tóxicas, biodegradables, inertes, fáciles de preparar, económicas y muy estables. Principalmente se usan para la entrega de genes.

Propiedades de los liposomas

Dentro de las propiedades que son necesarias determinar para poder evaluar la efectividad de los liposomas, se encuentran el potencial zeta y la temperatura de transición de fase.

- Potencial zeta

Se define como la diferencia de potencial entre el medio de dispersión y la capa estacionaria de fluido unida a la partícula dispersa. Indica el grado de repulsión entre partículas adyacentes en una dispersión. En el caso de moléculas que son sumamente pequeñas, un alto potencial zeta (mayor a 30 mV), confiere estabilidad. Asimismo, si las partículas mantienen un gran potencial zeta negativo o muy positivo, se repelerán entre sí y la suspensión será estable. Por el contrario, un potencial zeta pequeño, puede ocasionar que una dispersión se rompa o flocule.

Para el caso de encapsulación de filtros solares, es importante considerar que el potencial zeta grande mejorará la retención del activo porque esto favorece en la

formación de liposomas unilaminales (Faria, L., Severino, P., Soto, E., y Zanchetta, B., 2012).

- Temperatura de transición de fase

La liberación del filtro solar sobre la piel a partir de vesículas fosfolipídicas, se encuentra caracterizado por una temperatura denominada “temperatura de transición de fase” (Tc).

Esto se debe a que cuando la membrana del fosfolípido está en fase de gel, la cadena lipídica de hidrocarburos se encuentra ordenada y al presentarse algún cambio en la temperatura, se obtiene una fase de cristal líquido. En esta última fase, las moléculas presentes se encuentran en mayor movimiento, por lo que los radicales hidrofílicos se hidratan por completo, influyendo directamente en la permeabilidad. La permeabilidad de los liposomas es relativamente baja, cuando la temperatura es menor a la Tc (El Maghraby, G.M., Barry, B.W., Williams, A.C., 2008).

La siguiente tabla, muestra algunos resultados obtenidos en la elaboración de filtros solares utilizando liposomas.

Tabla 1. Resultados obtenidos a través de liposomas con distintos ingredientes de carácter químico.

| Ingrediente | Método de elaboración | Resultados | Artículo |
|--------------------|-----------------------------------|--|-----------------|
| Liposoma con OMC | Método de hidratación de película | In Vivo: FPS 11.5 ± 2.7 versus FPS 7.0 ± 1.6 sin liposoma/OMC | Ref. 8 |

Continuación de tabla en p.42

| | | | |
|---|---------------------------------|---|---------|
| Liposoma con Benzofenona-3, colesterol y fosfatidilcolina | Método de Bangham/ Extrusión | <p>Antes de la extrusión:</p> <p>Tamaño de partícula para concentración</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.005 g/mL: 266.30 ± 22.98 nm - 0.010 g/mL: 184.50 ± 19.67 nm - 0.015 g/mL: 191.60 ± 13.87 nm - 0.020 g/mL: 315.90 ± 10.88 nm <p>Después de la extrusión:</p> <p>Tamaño de partícula para concentración</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.005 g/mL: 129.40 ± 2.78 nm - 0.010 g/mL: 117.90 ± 2.66 nm - 0.015 g/mL: 125.60 ± 2.26 nm - 0.020 g/mL: 123.00 ± 2.87 nm | Ref. 48 |
| Avobenzona (AVO) | Método de Bangham | <p>Porcentaje de degradación de AVO sin liposoma = 32.96%</p> <p>Porcentaje de degradación de AVO con liposoma = 22.07%</p> | Ref. 41 |

6.1.3. Ventajas y Desventajas de los liposomas

Los liposomas presentan distintas ventajas como la capacidad para poder incorporar ingredientes tanto lipofílicos como hidrofílicos. Además, son biocompatibles, biodegradables y no inmunogénicos. El interés de emplear liposomas en la piel es debido a que la estructura de la capa fosfolipídica es idéntica a las membranas biológicas. El tiempo de residencia en la sangre es limitado, debido a que son removidos rápidamente del sistema circulatorio por monocitos y macrófagos de las células, lo cual es positivo ya que, en el ámbito de los protectores solares, no se espera que éstos entren al torrente sanguíneo.

El principal inconveniente de los liposomas, es que algunas materias primas son caras.

6.2. Nanopartículas inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas son estructuras que miden entre 10 y 1000 nm. En el caso de los productos cosméticos con filtros solares nanométricos, se emplean partículas con tamaño menor a los 100 nm.

Anteriormente, se empleaban óxidos inorgánicos como CeO_2 , ZrO_2 , Al_2O_3 , y Fe_2O_3 . Sin embargo, en la actualidad sólo están permitidos el TiO_2 y el ZnO en formulaciones de bloqueadores solares debido a su amplio espectro electromagnético que protege contra la radiación UVA y UVB.

6.2.1. Métodos de Síntesis de nanopartículas inorgánicas

Existen distintos tipos de síntesis de compuestos inorgánicos para filtros solares físicos. Para el caso de las nanopartículas de TiO_2 , los métodos más empleados son: método sol-gel, método hidrotermal y síntesis verde.

Para el caso del ZnO , se utiliza el método de síntesis hidrotermal y el método de precipitación.

Método sol-gel

Está compuesto por 4 etapas principales: hidrólisis, policondensación, secado y descomposición térmica. La hidrólisis de un precursor (en este caso puede emplearse sulfato de óxido de titanio) se produce en un medio acuoso o alcohólico bajo agitación y se realiza a temperatura ambiente. El precursor completamente hidrolizado (hidróxido de titanio II) es sometido a reacciones de condensación para formar óxido de titanio. Finalmente, se obtiene un precipitado el cual se seca a 1000 °C en un horno.

Método hidrotermal ó síntesis húmeda

Para la obtención del TiO_2 nanométrico se usa el isopropóxido de titanio que se añade a una mezcla de etanol y ácido clorhídrico. A dicha solución, se le adicionan diferentes

concentraciones de soluciones de éster sucrosa en una autoclave a 120 °C durante 24 horas. Se realizan lavados con agua y etanol y posteriormente se secan en un horno.

Para el caso del ZnO, se utiliza una solución stock de acetato de zinc en metanol e hidróxido de sodio en metanol. Éstas se transfieren a una autoclave de acero inoxidable hasta reaccionar a pH de 8 - 11, obteniéndose un sólido blanco, al cual se le realizan lavados con metanol.

Método de precipitación

Este método es similar a la síntesis húmeda, en donde el NaOH se añade para obtener un precipitado de hidróxido de zinc, y este último se seca para obtener óxido de zinc.

La precipitación también se puede dar al adicionar NH₄OH o urea. No obstante, se debe de tener un buen control del pH y de las concentraciones de los reactantes para obtener una buena distribución del tamaño de partícula y evitar obtener partículas grandes, así como aglomeraciones.

Método de síntesis verde o biosíntesis

A este método se le denomina síntesis verde o biosíntesis debido a que se utilizan microorganismos como algas, bacterias, hongos, levaduras y extractos de plantas como agentes reductores para obtener las nanopartículas de ZnO.

El uso de extractos de plantas tiene una alta eficacia debido a que contienen fitoquímicos como ácidos fenólicos, terpenoides, flavonoides, y alcaloides o saponinas como precursores y agentes reductores del zinc. El método de síntesis consiste en preparar una disolución de nitrato de zinc 0.1 M, agitar durante 10 minutos y agregar el extracto de la planta deseada. Posteriormente se debe calentar la disolución a 90°C hasta obtener una pasta amarillenta. Finalmente se debe calentar hasta 400°C durante 2 horas hasta obtener las nanopartículas de ZnO. En el momento en que se adiciona el extracto, los iones de zinc II se reducen a zinc metálico en vez de que se forme un complejo de

coordinación. Dicho zinc metálico reacciona con el oxígeno disuelto en la disolución para formar ZnO.

Uno de los mayores retos que presenta este método es en cuanto a la toxicidad e incubación de los microorganismos, los cuales deben ser analizados previamente.

6.2.2. Ingredientes empleados

Actualmente, es común encontrar filtros solares físicos que contienen tanto TiO₂ como ZnO para otorgar protección tanto para la radiación UVB como para la radiación UVA, respectivamente. Asimismo, éstos pueden emplearse en combinación con ingredientes de carácter químico.

En la Tabla 2, se muestran los resultados de algunos productos cosméticos comerciales con filtros solares de FPS similar y su eficacia contra la protección de la radiación UVA mediante la determinación del FPA (Beasley, D. y Meyer, T., 2010).

Tabla 2. Concentraciones de ingredientes UVA presentes en productos cosméticos comerciales con filtros solares junto con su FPS declarado (Beasley, D. y Meyer, T., 2010).

| Producto | Oxibenzona (%) | Avobenzona (%) | TiO ₂ (%) | ZnO <200 nm (%) | FPS | FPA |
|----------|----------------|----------------|----------------------|-----------------|-----|------|
| J | 6.0 | | | | 45 | 6.0 |
| B | | | 2.4 | | 50 | 10.5 |
| D | 6.0 | | 5.0 | | 50 | 9.5 |
| E | | | 9.1 | | 30 | 8.4 |
| L | 4.0 | 3.0 | | | 50 | 18.2 |
| H | 6.0 | | | 5.0 | 50 | 16.0 |

En la Tabla 3 se muestran distintas formulaciones basadas en nanopartículas sólido lipídicas que incluyen TiO₂ y ZnO y las propiedades obtenidas.

Tabla 3. Resultados de formulaciones con filtros solares con nanopartículas de TiO₂ y ZnO.

| Nombre | Ingredientes | Método de Síntesis | Resultados <i>In Vitro</i> (Metodología de prueba de sustrato con cinta Transpore) |
|---|---|--|--|
| F1 Formulación de nanosuspensión sin TiO ₂ | Fase lipídica Avobenzona Parsol Mcx Cera de carauba Oleato de decilo Alcohol cetosteárico Fase Acuosa Glicerina Metilparabeno Propilparabeno Agua destilada | Homogeneización de alto cizallamiento | FPS de 19.97 ± 0.85 |
| F2 Mezcla física con 6% de TiO ₂ | Fase lipídica Avobenzona Parsol Mcx Dióxido de titanio Alcohol cetosteárico Fase Acuosa Glicerina Metilparabeno Propilparabeno Agua destilada | Mediante agitación magnética a 300 rpm, 85 °C y por 30 minutos se dispersa el TiO ₂ en la fase lipídica | FPS de 23.17 ± 1.78 |
| F3, F4, F5 Nanosuspensión con pigmentos encapsulados (2%, 4% y 6% TiO ₂) | Fase lipídica Avobenzona Parsol Mcx Parsol Tx (dióxido de titanio) Cera de carnauba Oleato de decilo Alcohol cetosteárico Fase Acuosa Glicerina Metilparabeno | Homogeneización de alto cizallamiento mediante la dispersión de un lípido en la fase acuosa Preparación de ambas fases con agitación a 90 °C, por 30 minutos a 300 rpm. | FPS para 2% TiO ₂ 30.35 ± 1.83 FPS para 4% TiO ₂ 40.48 ± 1.5 FPS para 6% 52.02 ± 1.29 |

| | | | |
|---|--|---|--------------------|
| | Propilparabeno Agua destilada | | |
| F6 Nanosuspensiones con 6% de TiO ₂ y ZnO respectivamente | Fase lipídica Avobenzona Parsol Mcx Parsol Tx (dióxido de titanio) Cera de carnauba Oleato de decilo Alcohol cetoestearílico ZnO Fase Acuosa Glicerina Metilparabeno Propilparabeno Agua destilada | Homogeneización de alto cizallamiento mediante la dispersión de un lípidio en la fase acuosa Preparación de ambas fases con agitación a 90 °C, por 30 minutos a 300 rpm. | FPS de 56.17 ± 1.6 |

6.2.3. Ventajas y desventajas de las nanopartículas

La nanopartículas inorgánicas, poseen distintas ventajas respecto a otros transportadores como: tamaño pequeño (entre 20 y 50 nm), buena administración subcutánea y capacidad de entrega de ingredientes hidrofóbicos en la epidermis, penetrando hasta 15 micrómetros del estrato córneo (Popov A., 2010).

El uso de nanopartículas de ZnO y TiO₂ ha conducido a la formación de productos cosméticos con filtros solares físicos que no dejan residuos blancos (película transparente) al momento de su aplicación en la piel; así como alta fotoestabilidad, baja fotoalergia y alta actividad contra la radiación UVA y UVB.

El beneficio de emplear dichas nanopartículas, es que se obtienen productos con filtros físicos no grasos que al mezclarse con filtros químicos absorbentes, generan productos con un mayor FPS que al usarse de manera individual.

Debido a las propiedades fisicoquímicas: tamaño del cristal, concentración de grupos hidroxilo, banda prohibida, y en particular, la actividad fotocatalítica tanto del TiO₂ como del ZnO, dichas nanopartículas deben ser recubiertas con sustancias inertes como sílica,

alúmina, ácido esteárico o compuestos de silicona. Cuando el TiO_2 absorbe fotones de luz sin ser recubierto, emite electrones excitados, los cuales pueden reaccionar con moléculas de agua o iones hidroxilo unidos a la superficie del catalizador, generando radicales libres y resultando en daño a las capas de la epidermis (Dubed, G., 2017).

En el caso del ZnO , sucede algo similar al TiO_2 al no ser recubierto, el pH del producto se modifica debido a que se forma hidróxido de zinc y se liberan radicales OH^- en el sistema. Sin embargo, al ser recubiertos se evita la aglomeración de las partículas permitiendo que éstas se dispersen correctamente en piel.

6.3. Nanopartículas poliméricas

Son sistemas de transporte compuestos por polímeros naturales o sintéticos que tienen un tamaño de partícula menor a 1 micrómetro (entre 10 a 1000 nm).

Entre las partículas poliméricas se pueden distinguir las nanocápsulas, así como las nanoesferas. La diferencia reside en que las nanocápsulas son estructuras esféricas compuestas por un núcleo oleoso y rodeados por una pared polimérica en donde el compuesto puede ser disuelto tanto en el núcleo como en la pared; mientras que las nanoesferas son sistemas que no contienen fase oleosa, sino que se encuentran compuestos únicamente por una matriz polimérica en donde el activo puede ser tanto adsorbido como encapsulado, esto se observa en las imágenes de la Figura 7. (Figura 7.)

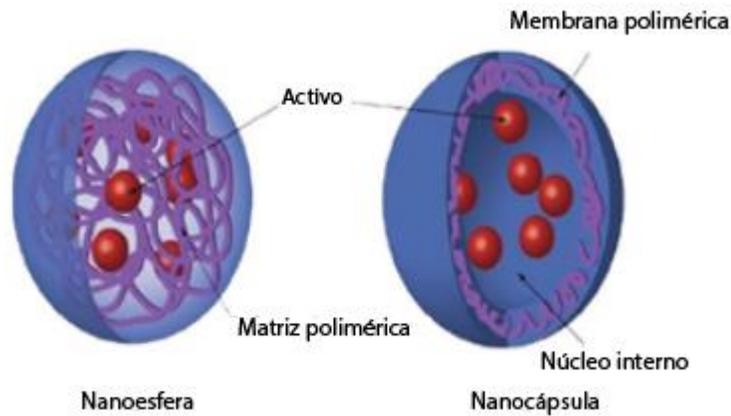


Figura 7. Diferencia estructural entre nanoesferas y nanocápsulas respectivamente (Fuente: Intravitreal Devices for the Treatment of Vitreous Inflammation, 2012).

6.3.1. Métodos de Síntesis de nanopartículas

Distintos métodos son descritos en la literatura tanto para la preparación como para la caracterización de nanopartículas poliméricas. Algunos de esos métodos se basan en una polimerización *in situ*, o en la precipitación de polímeros pre-formados (Guterres, S., Alves, M., Pohlmann., A., 2007).

A continuación, se mencionan los distintos métodos para la obtención tanto de nanoesferas como de nanocápsulas.

Para la obtención de **nanoesferas**, se utilizan los siguientes métodos:

- Polimerización en emulsión

Este método consiste en añadir gotas de un monómero de tipo hidrofóbico a una fase acuosa (fase continua) con el objetivo de realizar una emulsificación de dicho monómero.

Para lograr disminuir la tensión superficial entre el monómero y la fase acuosa y generar micelas para que la reacción de nucleación pueda llevarse a cabo, se añade un surfactante que puede ser de tipo aniónico, catiónico o no-iónico.

- Surfactantes aniónicos: incluye jabones de ácidos grasos como el estearato de potasio o sodio, laurato o palmitato; sulfatos y sulfonatos como el lauril sulfato de sodio.
- Surfactantes catiónicos: se incluye el cloruro de dodecilamonio y el bromuro de cetiltrimetilamonio.
- Surfactantes no iónicos: puede ser el óxido de polietileno o el alcohol polivinílico.

Además del surfactante, se encuentran presentes el compuesto principal y HCl para llevar a cabo la polimerización.

Posteriormente, se realiza una neutralización de la suspensión y finalmente una filtración para obtener las nanoesferas.

- Precipitación de polímeros pre-formados

Esta técnica se lleva a cabo por medio de una mezcla homogénea del o los monómeros, iniciador y disolventes opcionales, en donde las microesferas del polímero se forman a través de la polimerización de los monómeros (fenómeno de nucleación), precipitando en la solución homogénea. Dicha precipitación ocurre debido a que el polímero se disuelve en un buen solvente orgánico como es el caso de la polimetilendiácridamida y posteriormente, se vierte en un solvente no polar como es el caso del polidivinilbenceno o el dimetacrilato de polietilenglicol (polaridad media), lo cual ocasiona que las cadenas del polímero colapsen, formándose un precipitado (Royal Society of Chemistry).

Una vez que se obtiene el precipitado, se lleva a cabo la evaporación del solvente orgánico, así como el exceso de agua, obteniéndose nanoesferas.

Para la obtención de **nanocápsulas**, se utilizan los siguientes métodos:

- Polimerización interfacial

La polimerización ocurre en la interfaz de dos sustancias inmiscibles, por lo que se requiere la adición de un monómero, un solvente, un surfactante, un aceite y un activo a una fase acuosa.

Una vez llevada a cabo la polimerización, se evapora el solvente orgánico y el exceso de agua para obtener las nanocápsulas deseadas.

- Método de Emulsificación-difusión

Este método surgió como una opción para la preparación de nanocápsulas a partir de un polímero biodegradable. Contiene una fase orgánica (polímero, principio activo, aceite, solvente orgánico saturado) y una fase acuosa. La fase orgánica es añadida a la fase acuosa mediante agitación (utilizando un Ultra-Turrax a 8000 rpm por 10 minutos).

Una vez realizada la emulsificación, se lleva a cabo el proceso de difusión que puede ser de dos formas: La primera es a través de una dilución con agua, mientras que la segunda es a través de la evaporación del solvente. Dependiendo del punto de ebullición del solvente, éste puede ser eliminado mediante reducción de presión, ultracentrifugación o diálisis para finalmente obtener nanocápsulas.

6.3.2. Ingredientes empleados

Las nanopartículas poliméricas son ampliamente utilizadas en la actualidad debido a que los principios activos (APIs) pueden ser encapsulados, dispersados o disueltos en ellas.

En 1995, L'Oréal introdujo al mercado sus primeras nanopartículas poliméricas biodegradables, de entre 300 y 600 nm de diámetro, las cuales se emplearon para liberar ingredientes como beta-carotenos, retinol, vitamina A, con el objetivo de obtener mejores resultados en cuanto al antienvjecimiento de ésta. Se utilizaron en productos como Lancôme Hydro Zen (hidratante), L'Oréal Dermoexpertise (crema antiarrugas) y L'Oréal RevitaLift Double Lifting una crema antiarrugas (Guston, D., 2010).

6.3.3. Ventajas y desventajas de las nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas pueden ser biodegradables o no biodegradables dependiendo de la naturaleza del polímero.

Los polímeros biodegradables presentan ciertas ventajas ya que no requieren ser retirados quirúrgicamente después de que se libera el ingrediente. Entre los polímeros biodegradables, los más comunes son los poliésteres alifáticos y los polialquilcianoacrilatos.

La ventaja que presentan los polímeros sintéticos es su composición química controlada, es decir, presentan una mayor estabilidad, durabilidad y vida de anaquel del ingrediente presente a temperatura ambiente. Dentro de los más empleados en el ámbito de la cosmética se encuentran: ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), y ácido coglicólico láctico (PLGA).

En el caso de los filtros solares químicos, las nanocápsulas poliméricas son capaces de cargar sustancias altamente lipofílicas, lo que permite que dicho filtro solar se distribuya de una manera más efectiva sobre la piel, debido a la estructura del estrato córneo.

Por otro lado, uno de los objetivos de la encapsulación es lograr una liberación del ingrediente de manera lenta, así como lograr obtener una formulación más estable. En ocasiones, las fragancias que son incorporadas en productos cosméticos con filtros solares, pueden provocar inestabilidad en la formulación.

Otro de los objetivos de la nanoencapsulación polimérica es evitar que se produzcan reacciones fotoalérgicas en la piel a causa de ciertos filtros solares como es el caso de la benzofenona-3 (sustancia orgánica). El empleo de las nanocápsulas poliméricas puede disminuir los efectos de reacciones fotoalérgicas a causa de filtros de carácter químico (Caverzan, J., Duran, N., Ferreira, C., Justo, G., Machado, D., Marcato, P., Pinto, E., Rossi-Bergmann, B., Silva, A., 2011).

Las suspensiones de nanocápsulas poliméricas, pueden ser incorporadas en formulaciones semisólidas como gel, crema o pueden ser aplicadas directamente sobre la piel. Para que las suspensiones puedan ser aplicadas sobre la piel, deben presentar un pH entre 5.4 y 6.5. (Alvarez-Roman, R., Barre, G., Guy, R.H., Fessi, H., 2001).

Al aplicar el gel sobre la piel, se forma una película delgada en la epidermis con un alto contenido de agua, la cual se evapora y potencia la capacidad de residencia del ingrediente sobre la piel.

6.4. Nanopartículas sólido-lipídicas (NSL)

Son otro tipo de sistema de liberación de ingredientes o principios activos con tamaño nanométrico, los cuales tienen la capacidad de evitar que los agentes encapsulados se degraden. Se sintetizan a temperatura ambiente a partir de un lípido sólido, un surfactante y agua. Generalmente, su composición es de entre 0.1% w/w a 30% w/w de lípidos y alrededor de 0.5% w/w a 5% w/w de surfactantes.

Los lípidos que se emplean para su elaboración son triglicéridos, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos, esteroides y ceras información que se presenta en la Tabla 4.(Tabla 4.)

Tabla 4. Lípidos empleados en la elaboración de nanopartículas sólido lipídicas

| Tipo de lípido | Ejemplo |
|-----------------------|---|
| Triglicérido | Tripalmitina, trimiristina |
| Monoglicérido | Monoestearato de glicerilo, monolaurina |
| Ácidos grasos | Ácido palmítico, ácido esteárico, ácido cáprico |
| Esteroides | Colesterol |
| Ceras | Palmitato de cetilo |

El papel de un surfactante en la elaboración de NSL es prevenir la aglomeración de éstas (Nikoli, S., Kecka, C., Anselmic, C., 2011).

Estructuras y estabilidad de las NSL

Existen ciertos problemas potenciales asociados a la carga de los ingredientes y al perfil

de liberación de éstos que dependen directamente de la matriz lipídica o arreglo (Esquisabel, A., Gascón, A., Hernández., R., Igartua., M., Orive., G., Pedraz., J y Solinis., M., 2007):

- a. Estructura imperfecta: Uno de los más grandes problemas es lograr la formación de un cristal perfecto, por lo que emplear distintos tipos de lípidos conlleva a imperfecciones y dificultades para incorporar el ingrediente principal.
- b. Estructura amorfa: La expulsión de los ingredientes ocurre debido a un proceso de cristalización del lípido sólido hacia un cristal perfecto.
- c. Estructura múltiple: Es una matriz sólido lipídica que contiene nanocompartimentos de aceite disuelto en agua. La ventaja de esta estructura es que existen determinados ingredientes que presentan una mayor solubilidad en aceites que en lípidos sólidos por lo que pueden disolverse en el aceite y, a su vez, se encuentran protegidos de la degradación a través de la matriz sólido lipídica.

6.4.1. Métodos de Síntesis

Existen alrededor de 10 diferentes procesos de síntesis de NSL. Entre éstos se encuentran:

Homogeneización de alta presión

Es la técnica más utilizada para la obtención de NSL, ya que puede llevarse a cabo a altas temperaturas o a temperatura ambiente, así como ser escalado a nivel producción. En este caso, se aplican fuertes cantidades de energía que generan una alta fuerza de corte, turbulencia y cavitación en el material oleoso, pudiendo procesar dispersiones de hasta 40 % de lípidos, favoreciendo la formación de partículas finas. No obstante, presiones extremadamente altas pueden originar la coalescencia de las partículas (García, F., Garzón, S., Hernández, L., Vázquez R., Villafuerte R., 2008).

Los homogeneizadores de alta presión, funcionan a través de la inyección de un líquido a alta presión (100 a 2000 bar) a través de un espacio estrecho (micras). La ventaja de dicho método es que se obtiene una disminución efectiva del tamaño de partícula (densidad de alta potencia) y baja contaminación (desintegración de bacterias).

Existen dos tipos de homogeneización de alta presión: homogeneización en caliente y homogeneización en frío. En ambos casos, el activo se debe incorporar a un lípido a granel disolviéndolo o dispersándolo en éste.

Homogeneización en caliente

Se realiza a una temperatura superior a la del punto de fusión del lípido. El activo es disuelto o dispersado en un medio sólido lipídico. El lípido junto con el activo, se mezclan con un homogeneizador Ultra Turrax de 3400 a 24,000 revoluciones/minuto, lo cual permite que exista una dispersión óptima.

Homogeneización en frío

Este método es adecuado para encapsular principios activos termolábiles o hidrofílicos. Es decir, la diferencia que presenta con la homogeneización en caliente se encuentra en la composición de la mezcla de lípidos empleados. Por ejemplo, el compritol se utiliza para la homogeneización en caliente, mientras que el colesterol se utiliza para la homogeneización en frío. Lo anterior impacta en el perfil de liberación del activo, el cual es menor en la presente homogeneización.

Este proceso consiste en fundir la mezcla de los componentes lipídicos y dispersarla a gran velocidad hasta formar nanopartículas. Se le llama homogeneización en frío debido a que posteriormente se mezclan los componentes lipídicos con una disolución acuosa fría de tensoactivo, homogeneizado a temperatura ambiente o más baja, a 500 bar durante 5 ciclos. Es importante mencionar que una vez que se disuelve el activo en el medio, la mezcla debe enfriarse rápidamente para asegurar una distribución homogénea. Las bajas temperaturas incrementan la fragilidad del lípido y, en consecuencia, una disminución en el tamaño de partícula.

Ultrasonificación

En este caso, los ultrasonificadores pueden reducir el tamaño de gotícula en un líquido. Este método permite uniformidad y estabilidad en la emulsión. Se usa en combinación con otros métodos como la homogeneización de alto cizallamiento, en donde los lípidos primero se funden a altas temperaturas (5-10 °C más que el punto de fusión de los lípidos que se empleen), mientras que los principios activos se disuelven de manera homogénea en los lípidos fundidos. Posteriormente, se añade una fase acuosa que contiene surfactantes a la mezcla anterior y se mezclan mediante un mezclador de alto cizallamiento para formar la emulsión. Esta agitación, suele ir seguida de ultrasonificación, en donde dicho proceso está basado en el fenómeno de cavitación, rompiendo las gotas para lograr dispersiones de NSL pequeñas.

Método de evaporación de solvente

El proceso de emulsificación y de evaporación de un solvente consiste en que la fase lipídica es disuelta en un solvente orgánico como el ciclohexano, el cual es inmisible en agua. Además, se emulsifica en la fase acuosa. Durante la evaporación del solvente, a presiones de (40-60 mbar), los lípidos se disuelven en la fase acuosa y como resultado del proceso, se forma una suspensión de nanopartículas.

El beneficio de este método es que se puede escalar fácilmente ya que es un proceso continuo.

Método de microemulsión

Se basa en la cristalización de las gotas de lípido dentro del medio acuoso. El tamaño de gotícula dependerá principalmente del tipo de tensoactivos y co-tensoactivos, y de las condiciones experimentales. Una microemulsión típica para obtener NSL se elabora a partir de 10% de lípido sólido fundido, 15% de tensoactivo y 10% de co-tensoactivo. La fase oleosa tibia se adiciona con flujo lento o mediante inyección con una jeringa termosellada, dentro de un exceso de agua fría (1:50), dispersando con agitación fuerte o ultrasonificación hasta lograr la formación de gotas del lípido y su posterior precipitación. El exceso de agua se remueve por ultrafiltración o por liofilización. La preparación de

algunas NLC se lleva a cabo a partir de behenato de glicerilo y triglicéridos cáprico-caprílicos, mezclados con una disolución de Lutrol F68 al 1.35%, a 80°C y 8,000 rpm, durante 1 min (García, F., Garzón, S., Hernández, L., Vázquez R., Villafuerte R., 2008).

Membrane contactor

Es uno de los métodos más avanzados para la producción a gran escala de NSL, en donde la fase lipídica, es presionada a través de los poros de una membrana a una temperatura superior al punto de fusión de determinado lípido para obtener gotas de éste. Posteriormente, las gotas se separan por los poros de la membrana por la fase acuosa que fluye de forma tangencial con respecto a la superficie de dicha membrana. Las NSL, se obtienen como resultado del enfriamiento gradual de la mezcla.

Método del fluido supercrítico (RESS)

La ventaja del presente proceso, es que no se requiere de un solvente, sino que se utiliza un fluido supercrítico (e.g. dióxido de carbono al 99.99%) como el solvente para separar o extraer otro de una matriz.

Las partículas se obtienen como polvo en vez de suspensión por medio de la expansión de la solución del activo en un fluido supercrítico a través de una boquilla, lo cual conduce a la pérdida de poder solvente del fluido supercrítico y resulta en la precipitación del activo en forma de partículas finas.

6.4.2. Ingredientes Empleados

Existen tres modelos que representan la incorporación de filtros solares o principios activos dentro una NSL (Esquisabel, A., Gascón, A., Hernández., R., Igartua., M., Orive., G., Pedraz., J y Solinis., M., 2007) como se muestra en la Figura 8:

1. Modelo de matriz homogénea: consiste en una matriz homogénea conformada por un ingrediente disperso o presente en grupos amorfos. Este modelo se obtiene mediante una homogeneización en frío y sin usar surfactantes.

2. Modelo de caparazón enriquecido con ingredientes: conformado por una capa exterior enriquecida con el compuesto o ingrediente. Este modelo se obtiene mediante el proceso de homogeneización en caliente, en donde después de enfriar a temperatura ambiente, se produce una redistribución del principio activo dentro del núcleo y se forma una coraza alrededor (solidificación del lípido/formación de NSL).
3. Modelo de núcleo enriquecido con ingredientes activos: conformado por un núcleo enriquecido con compuesto activo, lo que conduce a una liberación controlada por membrana regida por la ley de difusión de Fick. Este modelo se produce cuando el ingrediente activo precipita antes de que el lípido se recristalice y ocurre cuando se disuelve dicho activo en el lípido fundido, cerca de la solubilidad de saturación. Al enfriar la nanoemulsión, se produce una sobresaturación del activo, lo que conlleva a la cristalización de éste antes que la del lípido.



Figura 8. Modelos de incorporación de sustancias o principios activos.

Se han presentado distintas investigaciones en las que las NSL son utilizadas en el ámbito de la cosmética como protectores contra radiación UV (Nikoli, S., Kecka, C., Anselmic, C., 2011) al incrementar el FPS por medio de la encapsulación de ingredientes. Tal es el caso de la preparación de una mezcla de un ingrediente de tipo orgánico e inorgánico en forma de NSL empleando octocrileno y óxido de zinc, en donde se demostró que las NSL de ZnO, tuvieron una mayor absorción en la región de radiación UVA, mientras que las NSL de octocrileno, tuvieron una mayor absorción en la región de radiación UVB (Berkman y Yazan, 2012). De igual forma, un estudio incluyó la preparación de NSL usando octilmetoxicinamato (OMC), Tinosorb S y octocrileno para

demostrar que una concentración del 7% de estos activos, resultó en un FPS que oscila entre 17 y 46 (Severino, P., Fanguero, J., Chaud, M., Cordeiro, J., Silva, A., & Souto, E. 2016).

Por otro lado, investigaciones han demostrado que el uso de nanopartículas lipídicas altamente cristalinas puede ser útil para disminuir la cantidad del compuesto principal empleado, sin que se disminuya la protección contra la radiación UV. Lo anterior se debe a la propiedad intrínseca de éstas para poder reflejar o dispersar la luz. En la Tabla 5 se muestra la absorción de la radiación UV a través de NSL (Tabla 5).

Tabla 5. Absorción UV a través de NSL.

| Tipo de transportador | Ingrediente | Método de elaboración | Resultados <i>In vitro</i> | Artículo |
|------------------------------|-------------------------------|---|--|-----------------|
| NSL (NCL) | Benzofenona-3 al 5% y al 10% | Homogeneización en caliente: 500 bar, 3 ciclos y 85°C | Absorción UV entre 280 y 380 nm: Con Benzofenona 3 al 5%: 1.3 Con Benzofenona 3 al 10%: 2.0 | Ref. 55 |
| Emulsión o/w | Benzofenona-3 al 10% y al 20% | Homogeneización en caliente: 500 bar, 3 ciclos y 85°C | Absorción UV entre 280 y 380 nm: Con Benzofenona 3 al 10%: 1.3 Con Benzofenona 3 al 20%: 2.0 | |

6.4.3. Ventajas y Desventajas de las NSL

Como se observa en la Tabla anterior, una ventaja adicional de las NSL es que actúan como un filtro solar tipo físico, al reflejar y absorber los rayos UV. Por esto, se cree que el nivel de cristalinidad de las NSL tiene un papel importante respecto de poder incorporar una menor cantidad de filtros solares en dicho vehículo, ya que al tener una mayor cristalinidad podría incrementar el nivel de reflexión de la radiación UV.

En comparación con otros sistemas como los liposomas o las nanoemulsiones, se consideran mejores sistemas de transporte debido a que:

- Presentan una gran estabilidad tanto química como física, proporcionando una mayor protección contra la degradación de sustancias lábiles.
- Baja toxicidad debido a su composición fisiológica lipídica.
- Liberación controlada de ingredientes por su carácter lipídico.
- Factibilidad de producción a gran escala.

No obstante, existen diversos factores que influyen en la liberación de las sustancias o ingredientes como:

- Las propiedades fisicoquímicas del ingrediente encapsulado o incorporado.
- El tamaño y distribución de la partícula.
- La composición de la matriz lipídica.
- Los tipos de surfactantes empleados.
- Los métodos y parámetros que se empleen en el desarrollo o producción.

Una de las principales desventajas de las NSL es la liberación del ingrediente en dispersiones muy diluidas, entre 70-99% de agua (polimerización de nanoemulsiones aceite en agua). En este caso puede presentarse el fenómeno de Ostwald, que es el crecimiento del tamaño de gota a lo largo del tiempo debido a un proceso termodinámico espontáneo, en donde las partículas, o en este caso las gotas más grandes se encuentran energéticamente favorecidas con respecto a las más pequeñas. Lo anterior se relaciona directamente con la solubilidad del monómero en la fase continua de la emulsión, en donde ocurre la difusión de gotas pequeñas en gotas más grandes, ocasionando una desestabilización en la nanoemulsión. Sin embargo, existen tensoactivos que se emplean en las emulsiones o/w para disminuir dicho fenómeno (Chellapa, P., 2016).

6.5. Nanoemulsiones

Una emulsión se puede definir como una mezcla de dos líquidos inmiscibles de manera prácticamente homogénea. Las fases que contiene una emulsión son la fase dispersa y la fase dispersante. La fase dispersa es aquella que se encuentra en menor proporción,

mientras que la fase dispersante es aquella que predomina sobre la otra, es decir, es aquella que se encuentra en mayor proporción.

Las nanoemulsiones se pueden definir como emulsiones con un tamaño promedio de gotas de 20 a 500 nm y pueden ser de tipo aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o). Éstas han sido ampliamente utilizadas en el ámbito de los cosméticos debido a su facilidad y flexibilidad de fabricación. Además, las nanoemulsiones no presentan floculación o coalescencia como en el caso de las macroemulsiones (Rigano, L., y Lionetti, N., 2016). De acuerdo a investigadores, se estableció que a menor tamaño de glóbulo oleoso en una emulsión, mayor estabilidad y por consiguiente, mejor capacidad de carga de ingredientes (Arab-Tehrany, E., Belhaj, N., Kabri, T., y Linder., M., 2011).

Los productos cosméticos que contienen filtros solares normalmente son emulsiones de w/o para resistir el agua, aunque también existen otras presentaciones como gel a base de agua.

Las emulsiones, generalmente, se encuentran compuestas de tres componentes:

- Fase oleosa: donde el ingrediente activo se disuelve.
- Surfactante o cosurfactante: aquel que se utiliza para estabilizar la gota, gotícula o glóbulo oleoso.
- Fase acuosa: fase continua o medio de dispersión de la nanoemulsión, (dependiendo del tipo de emulsión o/w ó w/o).

También se pueden añadir otros componentes como conservadores, antioxidantes entre otros, con el objetivo de proteger la emulsión de la oxidación o de agentes microbianos.

Se elaboran mediante el método de microfluidización, homogeneización a alta presión o mediante ultrasonificación y pueden ser preparadas en forma de crema, aerosoles o sprays, dependiendo de la forma cosmética deseada.

6.5.1. Métodos de Síntesis de nanoemulsiones

Microfluidización

La microfluidización es un método que requiere de alta energía. Inicialmente, un mezclador de alto cizallamiento, se usa para formar una emulsión o/w al mezclar aceite, un emulsificante y agua. Posteriormente, dicha macroemulsión se introduce en un microfluidizador utilizando presión neumática. Un microfluidizador funciona a alta presión con el objetivo de dividir un flujo de presión en dos partes, haciéndolo pasar por un orificio fino y dirigiendo los flujos por estos microcanales. Lo anterior crea una fuerza de cizallamiento o esfuerzo cortante muy alto y junto con el fenómeno de cavitación, se reduce el tamaño de gota, obteniéndose una emulsión sumamente fina, con partículas más estrechas y pequeñas. (Cheaburu-Yilmaz, C.N., Karasulu, H.Y., Yilmaz, O., 2019).

Ultrasonificación

La ultrasonificación es un método que también es efectivo en la preparación de las nanoemulsiones. En este caso, las ondas ultrasónicas son transferidas a la emulsión, provocando el fenómeno de cavitación. Dicho fenómeno incluye la formación, crecimiento y colapso de microburbujas, generando condiciones de muy altas presiones y temperaturas (1000 bar y 5000 K). Mediante estas condiciones, ocurre la generación de gotas y posteriormente, la ruptura y dispersión de gotas más pequeñas en la fase continua. Este método permite controlar efectivamente la distribución del tamaño de partícula y mejorar la estabilidad de las emulsiones.

Homogeneización a alta presión

Este método es empleado ampliamente a nivel industrial, tanto en el sector farmacéutico, alimenticio y cosmético para procesos de emulsificación.

En un homogeneizador de alta presión, la mezcla de aceite, surfactante y agua es sometida a una turbulencia y a un esfuerzo cortante intenso. Dicha turbulencia ocasiona que la fase dispersa se rompa en pequeñas gotas de un tamaño menor a 100 nm, obteniéndose partículas uniformes.

Método de temperatura de fase inversa

Las emulsiones de tipo o/w son estabilizadas por medio de emulsificantes de carácter no iónico, debido a que presentan un balance entre las propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas, además de que suelen presentar una gran compatibilidad con la piel.

Los emulsificantes de carácter no iónico presentan una gran dependencia con la temperatura. Al incrementar la temperatura (entre 70 y 80°C), y disminuirla súbitamente, la afinidad de los grupos hidrofílicos disminuye, incrementando la naturaleza hidrofóbica del emulsificante. Este método se encuentra basado en el comportamiento de la solubilidad de acuerdo al incremento en la temperatura, ocasionando que una emulsión de tipo o/w, pueda convertirse en una de tipo w/o. Asimismo, este método consigue obtener partículas finas (150 nm), dependiendo de la concentración del emulsificante y de su naturaleza (Förster, T., Von Rybinski, W., Wadle., A., 1990).

6.5.2. Ingredientes Empleados

En el caso de los productos cosméticos que contienen filtros solares químicos, se pueden emplear distintos ingredientes para la elaboración de dichas nanoemulsiones como benzofenona, avobenzona, octocrileno, octilmetoxicinamato, etil cinamato, entre muchos otros.

En la Tabla 6, se muestran algunos ejemplos de elaboración de nanoemulsiones.

Tabla 6. Ejemplos de nanoemulsiones para la determinación de FPS.

| Ingredientes | Método de elaboración | Resultados | Artículo |
|---|--|---|-----------------|
| Benzofenona-3 Octocrileno Butilmetil dibenzoil metano Etil hexil cinamato 1% Tween 80 | Homogeneización a alta presión: 1 min agitación a 2000 rpm. 5 ciclos a 75°C. | FPS 20 Tamaño de partícula de nanoemulsión: 170 nm | Ref. 37 |

| | | | |
|---|---|--|---------------|
| <p>OMC</p> <p>Octocrileno</p> <p>Benzoferona-3</p> <p>Benzoato de dietilamino</p> <p>hidroxibenzoil hexilo Quitosano (para retención del filtro solar en la piel)</p> <p>Tween 80 y Span 80</p> | <p>Ultrasonicación:</p> <p>Amplitud de 110 μm, 90 Watts, por 30 minutos.</p> | <p>FPS 26 ± 5 empleando quitosano</p> <p>Tasa UVA/UVB: 0.714</p> <p>$\lambda_c = 376 \pm 1$ nm</p> | <p>Ref. 7</p> |
|---|---|--|---------------|

6.5.3. Ventajas y desventajas de las nanoemulsiones

Dentro de las principales ventajas de empleo de una nanoemulsión para productos cosméticos con filtros solares, se encuentra el tamaño de glóbulo (50 a 100 nm) ya que es mucho menor en comparación con el tamaño de gota de una emulsión (0.1 a 100 μ m).

Lo anterior otorga una mayor estabilidad en la formulación, previniendo la floculación y coalescencia. Además, al tener un menor tamaño de gotícula, la solubilidad de los ingredientes insolubles en agua se incrementa.

Por otro lado, las nanoemulsiones tienen mayor capacidad que los liposomas para transportar moléculas lipofílicas.

Una de las desventajas que presentan las nanoemulsiones es su producción ya que se requiere un homogeneizador de alta presión. No obstante, se pueden emplear otro tipo de métodos como el de temperatura de fase inversa o concentración de fase inversa para obtener emulsiones o/w.

6.6. Nanocristales

Los nanocristales son un tipo de nanomaterial que presentan un tamaño menor a 100 nm. Se caracterizan por presentar un carácter amorfo. Para comprender la diferencia entre una nanopartícula y un nanocristal, es necesario saber que un nanocristal es un

arreglo atómico regular. Por ejemplo, las nanopartículas de TiO_2 , tienen tres diferentes polimorfos: anatasa, rutilo y brookita (éste último no es utilizado en productos con filtros solares). Un nanocrystal sería un arreglo individual o policristalino de nanopartículas de TiO_2 .

A diferencia de las nanopartículas poliméricas, se encuentran compuestas totalmente del ingrediente o sustancia. Es decir, no es un material portador.

Los nanocristales pueden convertirse fácilmente en una formulación tópica al ser dispersados en agua (Junghanns, J.U., y Müller, R.H., 2008).

6.6.1. Métodos de Síntesis de nanocristales

Son producidos mediante dos enfoques: "*Bottom-up Technologies*" o "*Top-down Technologies*".

Bottom-up Technologies

- Método de Precipitación

Este método consiste en disolver un ingrediente en un solvente, seguido de un no-solvente mediante agitación o sonicación, obteniéndose una dispersión cristalina. En este caso es importante el control del crecimiento de los cristales hacia el rango micrométrico. Además, se debe tener en cuenta la solubilidad de la sustancia en al menos un solvente ya que existen sustancias insolubles tanto en la fase acuosa como en la fase orgánica.

Top-down Technologies

- Método de Milling

Consiste en emplear una cama o un molino de perlas para la reducción del tamaño de partícula. Dicha reducción es causada gracias a las fuerzas de corte generadas en la cámara de molienda. El medio de molienda (generalmente agua), el surfactante o estabilizador y el principal ingrediente así como los componentes de la fase oleosa son cargados en dicha cámara y son indispensables en la determinación del tamaño de

partícula. Esta técnica es sumamente empleada debido a que puede ser escalada fácilmente. No obstante, las perlas que se usan suelen ser de cerámica, vidrio o polímeros especiales como derivados de poliestireno y provocan erosión al momento de utilizarse. Para disminuir la cantidad de impurezas derivadas de la erosión, los nanocristales suelen recubrirse.

En comparación con el método de homogeneización a alta presión, éste es un método que requiere baja energía pero que puede ser lento; además de que necesita ser estabilizado.

- Homogeneización a alta presión

En este método, la dispersión que contiene un ingrediente acuoso a base de surfactante se procesa a través de un pistón bajo presión entre 1500 y 2000 bar a través de una pequeña brecha para producir una nanodispersión por fuerzas de cavitación. Sin embargo, se requiere de un alto número de ciclos (entre 50 y 100 ciclos) para que se pueda obtener una reducción de gota significativa.

6.6.2. Ingredientes empleados en nanocristales

Dentro de los ingredientes se encuentran los polifenoles como flavonoides, catequinas, isoflavonas y resveratrol. La mayoría de estos ingredientes presentan propiedades antioxidantes, por lo que pueden ser empleados en formulaciones con filtros solares. Por ejemplo, el rutósido es un flavonoide que normalmente no se utiliza en formulaciones tópicas debido a que presenta una baja solubilidad en agua. Como sustituto de éste, se emplea su derivado (glucósido de rutósido). Sin embargo, el rutósido formulado en nanocristales se vuelve más soluble en comparación con el derivado. Además, como medida de su propiedad antioxidante, se observó un incremento del FPS de 1.27 a 1.59 en los nanocristales (Petersen, R., 2015). Es importante mencionar que este incremento ocurrió con sólo el 0.01% de concentración, en comparación con el 5% del sacárido de rutósido.

Otro caso similar ocurre con la apigenina, en donde su propiedad antioxidante se incrementó al doble en la nanosuspensión en comparación con el flavonoide por sí solo (Al Shaal, L., Shegokar, R., Müller, R.H., 2011).

El papel de los antioxidantes en un producto cosmético con filtro solar es de suma importancia para poder estabilizar ciertos ingredientes de carácter orgánico como el OMC (ingrediente químico más utilizado en el ámbito de los productos con protectores solares). Éste último, sólo se encuentra en su forma de isómero trans, el cual presenta inestabilidad ante la luz solar, lo que significa que, cuando es expuesto al sol, ocurre una isomerización de trans a cis (Figura 9), perdiendo su eficiencia como agente fotoprotector. Lo anterior puede resultar en daño oxidativo de la piel.

La incorporación de un antioxidante en un protector solar puede retardar la oxidación de este tipo de sustancias.

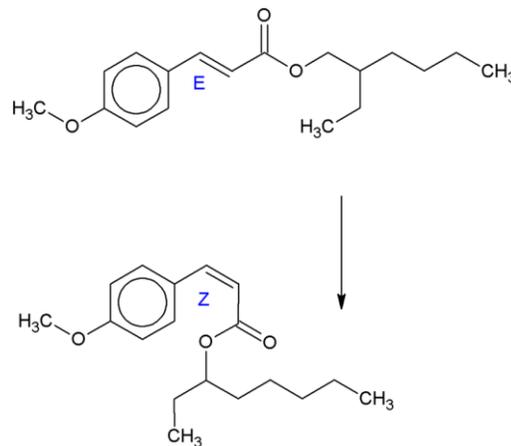


Figura 9. Fotoisomerización del isómero E-OMC (isómero trans) al isómero Z-OMC (isómero cis) al ser expuesto a la luz solar (Fuente: Antioxidants as stabilizers of UV filters: an example for the UV-B filter octylmethoxycinnamate).

6.6.3. Ventajas y desventajas de los nanocristales

Entre sus ventajas se encuentran:

- Factibilidad de producción industrial.
- Baja toxicidad.

- Mayor superficie de contacto en comparación con los macrocristales (debido al área superficial), lo que prolonga el tiempo de residencia en la superficie de la piel.
- Permiten solubilizar ingredientes que son poco solubles en agua como el ácido ursólico, la quercetina o el ácido oleanólico, para que éstos permanezcan en la piel mediante difusión.

Una de sus mayores desventajas es que no suelen emplearse en formulaciones de filtros solares debido a que su FPS no es muy significativo. Sin embargo, suelen emplearse para cremas “antiarrugas”, por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

6.7. Sunspheres Technology TM

Una de las más recientes tecnologías en cuanto a nanomateriales para productos con filtros solares, es la tecnología de “*SunspheresTM*”, la cual se encuentra comercializada y patentada por Dow Chemical.

“*SunspheresTM SPF Booster*” es un copolímero de estireno y acrilatos (polímeros inertes), que se obtiene mediante una polimerización en emulsión. Tiene una estructura de esfera hueca, con un tamaño de aproximadamente 325 nm. Dichos centros huecos son la clave para el modo de acción del polímero y el rendimiento en aplicaciones de cuidado personal. En particular, pueden incrementar la protección UV en todo el espectro UVA y UVB y pueden funcionar tanto para filtros solares inorgánicos como para filtros solares orgánicos (Jones, C.E., 2005). Se fabrican con agua en su interior para que, al aplicar el producto sobre la piel, la esfera quede hueca y la luz incidente se refracte en distintas direcciones.

La estrategia de esta tecnología es que el polímero no absorbe la radiación UV, sino que la dispersa. En este caso, la dispersión de la radiación UV se debe a que dicha radiación atraviesa un material que se encuentra dentro de otro con índice de refracción diferente. Como se observa en la Figura 10., el vacío de la esfera tiene un índice de refracción de 1.0, mientras que la cubierta del polímero presenta un índice de refracción de 1.6. En el caso particular de la formulación de un producto con filtro solar, el índice de refracción

es de aproximadamente 1.5, permitiendo que la diferencia entre estos, disperse la radiación.

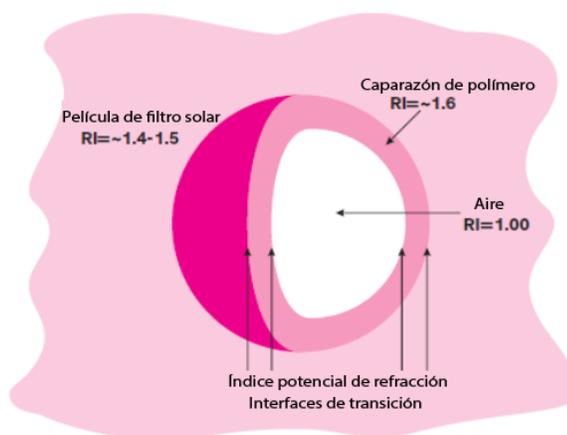


Figura 10. Índice de refracción de “SunSpheres Technology™”. Modificada de Dow Chemical.

6.7.1. Métodos de empleo para formulaciones

Formulaciones procesadas en frío

SunSpheres™ PGL se recomienda para formulaciones procesadas en frío debido a que es una emulsión que presenta baja viscosidad y por consiguiente puede ser incorporada fácilmente en una formulación. Debe ser incorporada y dispersada en la fase acuosa después de que cualquier sólido sea disuelto en agua y antes de llevar a cabo el proceso de emulsificación.

Formulaciones procesadas en caliente

En este caso, Dow recomienda emplear SunSpheres™ PGL y LCG así como SunSpheres™ Powder para formulaciones procesadas con calor.

SunSpheres™ PGL y LCG son esferas huecas de aproximadamente 350 nm recomendadas para emulsiones de tipo o/w. SunSpheres™ PGL es una emulsión acuosa con sólidos al 25.5 % que contiene pentilenglicol, mientras que SunSpheres™ LCG es una emulsión acuosa con 27.0 % de sólidos que contiene clorometilisotiazolinona y metilisotiazolinona. Tanto SunSpheres™ PGL, como SunSpheres™ LCG deben ser incorporadas a una formulación en la etapa de enfriamiento y siempre y cuando la viscosidad del producto no sea mayor a 30,000 cps.

SunSpheres™ Powder es un copolímero de estireno/acrilatos de color blanco, que puede incrementar la protección UVA/UVB y puede ser incorporado tanto con ingredientes activos de carácter orgánico como de carácter inorgánico. Éste, se incorpora mejor en la fase acuosa u oleosa antes de formar la emulsión y se debe homogeneizar calentando a 50°C.

Homogeneización

Se recomienda el uso de SunSpheres™ Powder. Sin embargo, éstas se encuentran en forma de aglomerados con un tamaño de partículas de aproximadamente 100 micrómetros. Dichos aglomerados deben descomponerse a través de un proceso de alto cizallamiento (homogeneización) en la formulación final para que se liberen en forma de partículas primarias de SunSpheres™ SPF Booster. Lo anterior debe realizarse para que se pueda alcanzar el FPS deseado ya que, de otra forma, se puede tener una emulsión de consistencia arenosa.

Emulsiones de alta y de baja viscosidad

Para emulsiones con viscosidades menores a 1000 cps, se recomienda el uso tanto de SunSpheres™ PGL y LCG como de SunSpheres™ Powder. En este caso particular, deben añadirse al final de todo el proceso a través de homogeneización para lograr una dispersión completa. Aquellas formulaciones que sean altamente viscosas, únicamente requerirán mayor tiempo de mezcla para asegurar una dispersión uniforme.

Formulaciones no acuosas

Para productos como bálsamos labiales o protectores solares en barra, se recomienda ampliamente la incorporación de SunSpheres™ Powder. Se incorpora agregando una pequeña cantidad de aceite (fase oleosa) y homogeneizando. Para algunos casos, puede agregarse una pequeña cantidad de agua (menor al 0.5 %).

Siliconas de Alto Nivel

Finalmente, para formulaciones que contienen altos niveles de siliconas, lo mejor es utilizar SunSpheres™ Powder y mezclarlo en una fase oleosa que contenga aceites

alifáticos para prevenir la floculación. SunSpheres™ Powder puede ser añadido a la fase acuosa o a la fase orgánica que no contiene siliconas antes de preparar la emulsión. Posteriormente, se pueden añadir las siliconas.

6.7.2. Ingredientes Empleados

Entre más “Sunspheres™” contenga una formulación, mayor dispersión de la radiación UV. De acuerdo a la Ley de Beer, la absorbancia de la radiación UV incrementa cuando hay un ingrediente presente, y por consiguiente se obtienen incrementos en el valor de FPS de dicha formulación.

Es importante mencionar que esta tecnología no es por sí sola un ingrediente o una sustancia ya que el polímero en sí, no absorbe la radiación UV, sino que es una tecnología con centros de dispersión que optimiza la absorción de productos orgánicos e inorgánicos en la película, al incrementar la probabilidad de que la radiación UV entre directamente en contacto con los ingredientes presentes.

Tabla 7. Resultados obtenidos del valor de FPS a través de “Sunspheres Technology™”
(Fuente: Dow Chemical).

| Nombre Formulación | Ingrediente sin “Sunspheres” | Resultados <i>in vivo</i> sin “Sunspheres” | Ingrediente con “Sunspheres” | Resultado <i>in vivo</i> con “Sunspheres” |
|-------------------------------|---|---|--|--|
| W | Ceras y aceites minerales (Filtro solar en barra) | FPS 45.6 | SunSpheres Powder (90%) al 3.33% | FPS 57.3 |
| X | 6.0% OMC 1.0% Oxibenzona | FPS 7.8 | 6.0% OMC 1.0% Oxibenzona 5.0% SunSpheres sólidas (27%) | FPS 12.5 |

| | | | | |
|---|--|----------|--|----------|
| Y | 7.5% OMC 2.0% Oxibenzona 3.0% Octil salicilato | FPS 14.9 | 7.5% OMC 2.0% Oxibenzona 3.0% Octil salicilato 5.0% SunSpheres sólidas (27%) | FPS 25.6 |
| Z | 5% TiO ₂ | FPS 11.5 | 5% TiO ₂ 11.11% SunSpheres Polymer (27%) en solución acuosa (equivalente al 3% en sólidos) | FPS 17.3 |

6.7.3. Ventajas y desventajas *Sunspheres Technology™*

Entre las ventajas de esta tecnología se encuentran:

- Incremento en la eficiencia de las sustancias utilizadas como filtros solares tanto orgánicos como inorgánicos.
- Compatibilidad con ingredientes inorgánicos y orgánicos.
- Incremento en la absorbancia de UVA por lo que permite tener una protección UV más completa.
- Disponibilidad tanto en polvo como en formulaciones líquidas.
- Es adecuada para distintas formulaciones: o/w, w/o, cremas, lociones, formulaciones en barras, BB creams, etcétera.
- Presentan un rendimiento predecible: por cada 1% de sólidos de *SunSpheres Polymer*, se puede obtener entre un 11 a 15% de FPS.
- Tecnología considerada como un producto inerte por definición, según la regulación de Estados Unidos.

La desventaja que presenta este tipo de tecnología, es que no puede utilizarse con adipatos, ya que éstos son conocidos como plastificantes agresivos.

7. Discusión

En la actualidad existen distintos nanomateriales y alternativas para la elaboración tanto de productos cosméticos con filtros solares físicos como químicos. Los distintos métodos de elaboración de éstos son de suma importancia para mejorar la consistencia del producto y sobre todo, para proteger a la piel de la radiación UV previniendo tanto desde quemaduras leves hasta daños más fuertes.

Los liposomas son una buena alternativa para incorporar ingredientes tanto de carácter hidrofílico como lipofílico. En la Tabla 1, se muestran algunos resultados de investigaciones en donde es posible apreciar que el FPS incrementa en un 64.3% cuando el ingrediente de carácter lipofílico (OMC) es formulado con liposomas.

La resistencia a la degradación de un ingrediente con acción fotoprotectora en un producto con filtro solar químico, es importante debido a que prolonga su vida de anaquel y ofrece un mayor tiempo de protección en la piel al ser expuesto a la radiación UV. El ejemplo de la avobenzona formulada en liposomas, presenta un 10.89% menos de degradación, diferencia significativa para la elaboración de un de un producto que lo contenga.

Por lo dicho anteriormente, se puede indicar que los liposomas son un material noble al considerarse biodegradables, no tóxicos y biocompatibles, además de que permiten la liberación del ingrediente fotoprotector de una manera selectiva. No obstante, existen diversas controversias en cuanto a la clasificación de si un liposoma debe ser considerado como un nanomaterial o no, debido a que normalmente suelen presentar tamaños mayores a 100 nm.

La preferencia del mercado cosmético hacia un producto con filtro solar de tipo inorgánico ha ido en incremento debido a una de sus grandes ventajas: no suelen causar reacciones alérgicas a diferencia de los productos con filtros solares químicos, los cuales pueden causar irritación en pieles sensibles. Dicha inclinación también se ve reflejada en que

grandes empresas como BASF, Dow Chemical, Burt's Bees, L'Oreal, Kobo Inc., entre otras, han desarrollado distintos polvos de TiO_2 y ZnO de tamaño nanométrico para la fabricación de productos con filtros solares de carácter físico tales como ZCote (BASF) o TiO_2 en polvo (Kobo Inc).

Al analizar la Tabla 2, se observa que la mayoría de las formulaciones presentan un FPS entre 45 y 50, a diferencia de la formulación "E", en donde se muestra un valor de FPS igual a 30. A pesar de que esta formulación tiene la concentración más alta de TiO_2 , presenta el valor de FPS más bajo y el segundo valor más bajo en cuanto a FPA. El valor de FPS más bajo, refleja que los ingredientes químicos como la oxibenzona o avobenzona son más eficientes que el TiO_2 por sí solo (ingrediente físico), o que para poder incrementar dicho valor de FPS, es recomendable utilizar una combinación de ingredientes químicos y físicos como en el caso de las formulaciones D (oxibenzona con TiO_2) y H (avobenzona con ZnO).

En cuanto al valor de FPA de 8.4, es posible establecer que el TiO_2 por sí sólo no puede brindar la misma protección contra la radiación UVA (320-400 nm) debido a que su espectro de radiación es menor (entre 290 y 320 nm) en comparación con el espectro del ZnO (entre 320 y 400 nm).

En la Tabla 3, se muestran algunas formulaciones de NSL que contienen TiO_2 y/o ZnO a distintas concentraciones, pero que tienen como ingredientes base la misma fase acuosa y lipídica. En esta tabla es posible observar que las formulaciones F2, F3, F4, F5 y F6 presentan valores de FPS más elevados que en el caso de F1 (FPS = 19.97), la cual es una nanosuspensión que no contiene TiO_2 por lo que, se infiere que el uso de estas nanopartículas, influye en el incremento del FPS.

Por otro lado, se observa que el efecto de sólo realizar una mezcla física repercute directamente en el FPS obteniéndose un valor menor. Además, es de notar que las formulaciones F3, F4 y F5 tuvieron un incremento en el FPS al ser NSL, lo cual no ocurre en la formulación F2.

También es posible observar que a mayor concentración de TiO_2 se tiene mayores valores en el FPS lo cual se demuestra con los resultados de la F5 que presenta una concentración del 6% del ingrediente protector y el mayor dato de FPS (52.02), con respecto a las formulaciones F3 y F4 con el 2% y el 4% de TiO_2 .

A diferencia de la información presentada en la Tabla 2, (en donde el TiO_2 por sí solo no incrementa significativamente el FPS) en la tabla 3, la mayor concentración de TiO_2 presenta mejores resultados en los valores del FPS. Dichas diferencias pueden deberse a factores como el método de síntesis, el nanomaterial y la mezcla de ingredientes físicos y químicos (TiO_2 , etilhexil metoxicinamato, avobenzona), o a la combinación de ellos.

Finalmente, de todas las formulaciones presentadas en la Tabla 3, F6 representa el valor de FPS más alto (56.17), con lo que es posible establecer que para poder tener una mejor protección contra la radiación UV, se requiere de una combinación de sustancias con acción protectora solar de tipo físicos (TiO_2 y ZnO), así como de filtros o ingredientes de carácter químico para mejorar la eficacia de un producto que tenga una acción fotoprotectora.

Los resultados obtenidos en la Tabla 5, reflejan que la cantidad de benzofenona-3 se puede reducir en un 50% al formular con NSL, obteniéndose el mismo nivel de protección UV que en el caso de una emulsión o/w.

En la Tabla 6, se muestran dos formulaciones de nanoemulsiones elaboradas por medio de distintos métodos (homogeneización a alta presión y ultrasonificación). En el primer caso, se observa un valor de FPS de alrededor de 20 y se tienen cuatro ingredientes fotoprotectores distintos de tipo químico. En el segundo caso, se tienen dos ingredientes en común con la formulación 1, más octocrileno, benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo y quitosano. El quitosano fue incorporado a la nanoemulsión con el objetivo de incrementar la retención del filtro solar en la piel, ya que al ser un polímero cargado positivamente, puede interactuar con la epidermis (cargada negativamente) y retener la

formulación en la superficie de ésta, permitiendo obtener una formulación segura. Esta segunda formulación obtuvo un FPS de 26. Dicho incremento en 6 unidades de FPS con respecto a la formulación 1, podría deberse a los ingredientes empleados, la concentración de éstos y el tamaño de gota obtenido.

Por otro lado, el método de elaboración de la nanoemulsión influye directamente en el tamaño del glóbulo. Dicho tamaño depende de la temperatura de producción, el número de ciclos y la presión utilizada para el caso. La principal diferencia entre estos dos métodos, reside en que la ultrasonificación se utiliza para muestras más pequeñas y se puede ajustar tanto la temperatura como el tiempo e intensidad de sonicación, mientras que la homogeneización a alta presión es utilizada a nivel industrial e implica el forzamiento de una suspensión a través de un espacio estrecho, lo que hace que sea una opción mucho más rápida para reducir el tamaño de partícula. Por lo que, de forma indirecta al modificarse el tamaño de las gotas dispersas se puede mejorar el FPS.

Adicional a la determinación de la FPS en la Tabla 6, se puede apreciar la tasa de UVA/UVB (0.714) la cual permite identificar el porcentaje de radiación UVA que absorbe un protector solar con respecto a la radiación UVB (Boost Star Rating System). Se sabe que a mayor tasa, mayor protección contra la radiación UVA. De acuerdo al “*Boost Star Rating System*”, un producto con una tasa mayor a 0.7, se puede considerar como un producto con una buena fotoprotección contra los rayos UVA (Cerqueira, C., Dos Santos, E., Mansur, C., Santos-Oliveira, R., 2015).

Lo anterior resulta sumamente relevante ya que dicha radiación representa el 95% de la radiación UV que llega a la superficie de la piel y penetra hasta la dermis, ocasionando que se presenten manchas y melasma, así como fotoenvejecimiento debido al cambio en la orientación de las fibras de elastina y de colágeno. Siendo, la radiación UVA la principal responsable del desarrollo de cánceres de piel de tipo no melanoma y melanoma.

Otro de los valores reportados es el de longitud de onda crítica de 376 nm para el caso de la formulación con OMC, octocrileno, benzofenona-3, benzoato de dietilamino

hidroxibenzoil hexilo y quitosano; que según los criterios de COLIPA y FDA puede considerarse como un compuesto de protección solar de amplio espectro. Lo anterior presenta el beneficio de que puede proteger a la población contra el daño a la piel ocasionado por la radiación tanto UVB como UVA (fotoenvejecimiento y probablemente problemas más graves en la piel).

Mientras que las nanoemulsiones presentan la ventaja de poder involucrar a otro tipo de ingredientes como el quitosano para demostrar la seguridad en una formulación, los nanocristales son funcionales para incorporar ingredientes que son poco solubles en agua debido a que permiten incrementar el área superficial disponible en la disolución, para incorporar ingredientes como antioxidantes.

Con respecto a los valores de FPS, los antioxidantes también son útiles para incrementar este valor. Sin embargo, no son los únicos que pueden potenciar dicho incremento, ya que depende tanto de la metodología como de la mezcla de ingredientes y de la concentración de éstos. En este caso, la crema del flavonoide (conocido como rutósido) formulada con nanocristales, presentó un incremento del 25.2% en comparación con el sacárido de éste (sección “6.6.2 Ingredientes Empleados”). Además, con sólo 1/500 de las moléculas disueltas del flavonoide en la crema, se obtienen mejores resultados que con el derivado de glucósido de dicho flavonoide (rutósido).

Otro de los aspectos importantes a considerar en las formulaciones de nanocristales es que al final, para poder ser aplicadas sobre la piel se crea una nanosuspensión. Lo anterior es visualmente bueno ya que permite disolver pigmentos insolubles en la fase acuosa, y por ende fungir tanto como maquillaje y como producto cosmético con filtro solar.

Entre las nanotecnologías más modernas y atractivas, se encuentra la tecnología de *Sunspheres™*. En la Tabla 7, se demuestran los incrementos del FPS al incluir “Sunspheres™” en determinadas formulaciones de productos con filtros solares, que incluyen como ingredientes avobenzona, oxibenzona, octil salicilato y TiO₂.

Para el caso de la formulación “W”, se muestra un incremento del 25.7 % en el FPS al utilizar “*Sunspheres*™”; un incremento del 60.3 % para el caso de la formulación “X”; un incremento del 71.8% para el caso de la formulación “Y” y un incremento del 50.4% para el caso de la formulación “Z”. En este caso, lo importante a destacar es que al utilizar esta tecnología sin importar el ingrediente utilizado se observa una mejora en la protección superior al 25 %.

En cuanto a los métodos de síntesis de los distintos nanomateriales presentados, es posible establecer que éste se elegirá de acuerdo a ciertos criterios como: tamaño de partícula o de glóbulo que se quiere lograr, ingredientes que se quieran utilizar, medios de dispersión (casos en los que apliquen), escalamiento o producción industrial y factibilidad económica.

Cuatro de los seis nanomateriales investigados (NSL, nanoemulsiones, nanocristales y *Sunspheres Technology*™) utilizan el método de “Homogeneización a Alta Presión” para reducir el tamaño de partícula, el cual se logra al seleccionar temperatura de producción, presión y número de ciclos de homogeneización. Este método es muy efectivo para escalar procesos por su rapidez y eficiencia, siendo su principal desventaja el requerir utilizar energías elevadas (de hasta 3500 bar y 1500 K), lo que se ve reflejado en un incremento en los costos de producción.

En el caso particular de la síntesis de nanopartículas inorgánicas, el método más simple y exitoso es el “Método sol-gel” debido a que se realiza a temperatura ambiente. Además, en términos de pureza, homogeneidad, y control de tamaño de partícula o glóbulo, se obtienen resultados favorables. La única consideración que debe tomarse en cuenta para este método es el control del pH.

El método hidrotermal también es útil para obtener partículas o gotas homogéneas y puras, así como para disminuir las aglomeraciones de éstas. Sin embargo, en este caso se debe de tomar en cuenta la solubilidad de las sustancias inorgánicas en agua, los

parámetros de presión y temperatura elevados, el tipo de solvente y el pH para poder lograr la cristalización del material y para poder obtener nanopartículas homogéneas. Respecto al método de precipitación, si no se tiene un control sobre el pH y la concentración de los reactivos, se pueden obtener partículas más grandes.

El método de síntesis verde presenta como dificultad la toxicidad e incubación de los microorganismos.

El reto que presenta el método de síntesis húmeda es la producción a gran escala y la alta temperatura a la que debe efectuarse la reacción.

Por consiguiente, es posible establecer que para poder elegir un método adecuado de síntesis de nanopartículas inorgánicas, es necesario tomar en cuenta distintos factores: pH, solubilidad y concentración de los ingredientes, escalamiento, así como presión y temperatura de elaboración de éstas.

La ultrasonicación es un método utilizado para NSL, nanopartículas inorgánicas, nanoemulsiones y liposomas, y es muy útil para la obtención de emulsiones estables y uniformes. Sin embargo, al requerir el uso de energía alta (alrededor de 1000 bar y 5000 K) puede generar defectos en las bicapas de los liposomas, por lo que éstos en particular es mejor elaborarlos mediante el Método de Bangham o Extracción por Membrana. En la Tabla 1, se muestran algunos resultados en la disminución del tamaño de partícula o glóbulo empleando el “Método de Bangham” o “Extrusión”.

Para todos los casos presentados, la benzofenona-3 redujo su tamaño de gota después de llevarse a cabo el proceso de extrusión. Se observan reducciones de hasta 192.90 nm (concentración de benzofenona-3 de 0.020 g/mL) y porcentajes de reducción de tamaño de partícula de hasta 65.55% (concentración de 0.015 g/mL). Por otro lado, es posible establecer a través de estos resultados, que la desviación estándar en todos los casos, disminuyó significativamente presentando valores de entre 2.26 y 2.87 nm, lo que significa que se tiene una menor variación en el tamaño. Además, después de la

extrusión, se obtuvieron tamaños prácticamente uniformes en todos los casos (promedio de 124 nm), lo que significa que es un método que funciona de acuerdo al tamaño del poro de la membrana.

Para el caso de la síntesis de nanopartículas poliméricas, es claro que el método de síntesis se elegirá de acuerdo al carácter químico de los ingredientes, principalmente de los surfactantes.

El Método de Milling para la síntesis de nanocristales es una buena alternativa al método de Homogeneización a Alta Presión, ya que se requiere de una baja energía, por lo que es muy utilizado a nivel industrial a pesar de ser más lento. Adicionalmente, si se compara contra el Método de Precipitación, tiene la ventaja de no requerir tanta precaución al monitorear el crecimiento de los nanocristales.

Al realizar una comparación entre la ultrasonificación y la homogeneización a alta presión, es posible establecer que ésta última presenta mayor factibilidad a nivel industrial, debido a que a pesar de que la sonicación es eficiente para reducir el tamaño de partícula, para ciertos casos como en la elaboración de NSL puede incrementar el riesgo de degradación del lípido o ingrediente, así como el riesgo de contaminación con titanio proveniente de la sonda del sonicador.

Además, la alta temperatura puede favorecer la coalescencia de los glóbulos (situación indeseable para este tipo de formulaciones). Por otro lado, la ultrasonificación es útil para lotes pequeños y poco eficiente en la reducción de partículas y lotes muy grandes.

En el caso de la homogeneización a alta presión en caliente, para el caso de las NSL, se realiza 10°C por arriba del punto de fusión del lípido, ya que cuando se opera a una menor temperatura se obtienen gotas de mayor tamaño. La desventaja de la homogeneización en caliente es que puede favorecer la degradación de los ingredientes. Sin embargo, se puede llevar a cabo la homogeneización a alta presión en frío para encapsular ingredientes termolábiles e hidrofílicos. También existe la posibilidad de

mantener el sistema a temperatura ambiente y aumentar la presión de homogeneización, para obtener gotículas de un diámetro menor a 50 nm.

De la información presentada a lo largo de este trabajo de investigación, es discutible el hecho de que en distintos artículos se considera a un nanomaterial a aquello que contiene la unidad nanométrica. Sin embargo, en el estricto sentido de la definición, los nanomateriales son aquellos que presentan un tamaño de partícula o gota menor a los 100 nm, por lo cual es necesario que las autoridades establezcan regulaciones más estrictas respecto a lo que puede considerarse como nanomaterial.

La mayoría de los valores de FPS presentados en este trabajo, se encuentran dentro del rango de 15 a 25 y se clasificarían como filtros solares de protección alta según la COLIPA, y de amplio espectro según la FDA. Ambas clasificaciones son completamente válidas, por lo que, el consumidor podría considerar ambas al momento de adquirir un producto de protección solar.

Una tendencia clara encontrada con respecto al uso de nanomateriales, es que su uso suele incrementar el FPS de una formulación en un producto de protección solar. Adicionalmente se identificó que, no se observan FPS elevados cuando se tienen a los ingredientes de forma individual, y que es requisito la combinación de distintos ingredientes que pueden ser tanto de carácter químico como de carácter inorgánico para lograr elevar el FPS.

Por otro lado, existe una gran preocupación por la formación de radicales libres al utilizar en la formulación TiO_2 y/o ZnO , lo que generaría más problemas que soluciones para el consumidor. Por lo anterior, es imprescindible que la industria cosmética recubra estas nanopartículas inorgánicas para su uso en formulaciones con filtros o protectores solares y, dependiendo del tipo de recubrimiento podrían clasificarse dentro de las NSL o nanopartículas poliméricas.

8. Conclusiones

- Los nanomateriales son claves para incrementar los niveles de FPS, mejorar la apariencia y textura de un producto cosmético con filtro solar y, por ende, brindar una mayor protección a la piel contra la radiación UVA y UVB.
- Los puntos críticos encontrados en la elaboración de un nanomaterial son: el control del tamaño de partícula, los ingredientes empleados y la compatibilidad entre ellos, así como el método de síntesis de éstos.
- El incremento en el FPS depende de ingredientes, estabilidad y concentración, así como del nanomaterial y del método utilizado.
- Dentro de los principales retos para implementar la nanotecnología en el desarrollo de filtros solares se encuentran: el control del tamaño de partícula, la compatibilidad y solubilidad de los ingredientes, la factibilidad de escalamiento a nivel industrial, así como la alta energía que se requiere en los procesos.

9. Perspectiva

Fomentar la regulación de los filtros solares en materia de nanotecnología, ya que debido a la novedad de la aplicación en este ámbito todavía no existen normas que soliciten la falta de toxicidad, ni exigencias con respecto a los criterios mínimos a cumplir para ser considerados como efectivos.

Referencias

1. Alonso, M., Álvarez., C., Cruz-Leal, Y., Fernández, L., Laborde, R., Lanio, M., Luzardo M., Pazos, F., Sánchez, O., Tejucaa, M., y Valle, A., (2009). *Las vesículas liposomales: obtención, propiedades y aplicaciones potenciales en la biomedicina*. Rev. Cub. Física vol .26, No. 1 p.23-30.
2. Al Shaal, L., Shegokar, R., Müller, R.H. (2011). *Production and characterization of antioxidant apigenin nanocrystals as a novel UV skin protective formulation*. Elsevier.
3. Alvarez-Roman, R., Barre, G., Guy, R.H., Fessi, H. (2001). *Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection*. Eur. J. Pharm.Biopharm. 52, 191-195.
4. Arab-Tehrany, E., Belhaj, N., Kabri, T., y Linder., M. (2011). *Physico-chemical characterization of nano-emulsions in cosmetic matrix enriched on omega-3*. Journal of Nanobiotechnology.
5. Banerjee, K., Banerjee, S., Mandal, M. (2016). *Biological and Pharmaceutical Applications of Nanomaterials*. CRC Press.
6. Barry, B.W., El Maghraby, G.M., Williams, A.C., (2008). *Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes*. Eur. J. Pharm. Sci. 34, 203-222.
7. Batlle Farmacéutica, C. (s.f.). *Vol 24 núm 6 junio 2005*.
8. Beasley, D., Meyer, T., (2010). *Characterization of the UVA Protection Provided by Avobenzone, Zinc Oxide, and Titanium Dioxide in Broad-Spectrum Sunscreen Products*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rudca/v13n2/v13n2a21.pdf>
9. Berkman, M y Yazan, Y. (2012). *Solid lipid nanoparticles: A possible vehicle for zinc oxide and octocrylene*. Pharmazie 67(3):202-8.
10. Buendía, E., Mazuecos, J., Camacho, F. (2018). *Anatomía y Fisiología de la Piel*. Manual de Dermatología. 2ª Edición- Volumen I. Grupo Aula Médica.
11. Campillos, M., Causín., S., Duro, E. (2003). *El sol y los filtros solares*. Medifam; 13: 159-165.

12. Castanedo, J., Torres, B., Portales, B., Martínez, K., y Hernández, D. (2016). *Análisis de la radiación solar ultravioleta acumulada en México*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(1): 26-31.
13. Cerqueira, C., Dos Santos, E., Mansur, C., Santos-Oliveira, R. (2015). *Development of photoprotective and antioxidant nanoemulsion containing chitosan as an agent of improving skin retention*. Engineering in Life Sciences, 15, 593-604.
14. Carvahlo, A., et.al. (2013). *In vivo and in vitro evaluation of octyl methoxycinnamate liposomes*. International Journal of Nanomedicine.
15. Caverzan, J., Duran, N., Ferreira, C., Justo, G., Machado, D., Marcato, P., Pinto, E., Rossi-Bergmann, B., Silva, A. (2011). *Nanostructured Polymer and Lipid Carriers for Sunscreen. Biological Effects and Skin Permeation*. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21449324/>
16. Chabalgoity, J., Pereira M., Rial, A (2008). *Temas de bacterología y virología médica: Inmunidad contra los agentes infecciosos*. p.99
17. Cheaburu-Yilmaz, C.N., Karasulu, H.Y., Yilmaz, O. (2019). *Nanoscaled dispersed systems used in drug delivery applications*. Micro and nano technologies. Elsevier Inc, Amsterdam.
18. Chellapa, P. (2016). "Nanoemulsion for Cosmetic Application". European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.
19. ChemTec Publishing (2015). *Handbook of UV Degradation and Stabilization. Segunda Edición*. Canadá.
20. Chomiczewska D, Trznadel-Budźko E, Kaczorowska A, Rotsztein H, (2009). *The Role of Langerhans Cells in the Skin Immune System*. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19388527/>
21. Conejo-Mir Sánchez, J., Moreno Giménez, J., & Camacho Martínez, F. (2018). *Manual de dermatología*. Aula Médica.
22. Cuadrado Vega, O. (30 de 12 de 2011). *Cosmética solar: el envejecimiento prematuro y la protección solar*. *Ciencia y Salud Virtual*, 3(1), 123.
23. Daniels, R. (2011). *Liposomes—Classification, Processing Technologies, Industry Applications and Risk Assessment*. Recuperado de: <http://www.azonano.com/>

24. Del Pozo, A. y Marín, D. (2005). *Filtros solares: Características, tipos y requerimientos*. Universidad de Barcelona.
25. Dubed, G., (2017). "Síntesis y caracterización fisicoquímica y fotoelectroquímica de membranas de nanotubos de TiO_2 (MNTs- TiO_2) modificadas con materiales electrocatalíticos. Conacyt
26. Draelos, Z., y Lim, H. (2009). *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*. New York: Informa Healthcare.
27. Esquisabel, A., Gascón, A., Hernández., R., Igartua., M., Orive., G., Pedraz., J y Solinis., M. (2007). *Solid Lipid and Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery*.
28. Faria, L., Severino, P., Soto, E., y Zanchetta, B. (2012). *Elastic liposomes containing benzophenone-3 for sun protection factor enhancement. Pharmaceutical Development and Technology*, 17(6): 661–665.
29. Fontal, B. (2019). *El Espectro Electromagnético y sus Aplicaciones VII*. Escuela Venezolana Para la Enseñanza de la Química.
30. Förster ,T., Von Rybinski, W., Wadle, A. (1995). *Influence of microemulsion phases on the preparation of fine-disperse emulsions*. *Adv Colloid Interface Sci*;158:119–49.
31. Franceschi, S., Gafà, L., Laurent, C., Martinez, C., Navarro, C., Perea, E., Rosso, S., Sancho-Garnier, H., Schrameck, R., Talamini, R., Tumino, R., Tormo, S., Wechsler, J., y Zanetti, R. (1996). *The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin*. *Br J Cancer* 73, 1447–1454 Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.275>.
32. Gabard, B. (2014). *Sun protection and sunscreens*. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 4a edición. p. 287-292.
33. García, D. (2015). *¿Cómo funciona tu crema solar?* Recuperado de: <http://dimetilsulfuro.es/2015/05/27/solares-con-filtros-quimicos-o-fisicos/>.
34. García, F., Garzón, S., Hernández, L., Vázquez R., Villafuerte R. (2008). *Preparación de nanopartículas sólidas lipídicas (SLN), y de Acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC)*. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 39, núm. 4, p. 50-66.

35. González, L (2003). *Las quemaduras y su tratamiento*. Offarm: Vol. 2 Núm 9: p 62-68.
36. González, L. (2006). *Exposición Solar: Beneficios, riesgos y protección*. Offarm.
37. Guston, D.(2010). *Encyclopedia of Nanoscience and Society, Volume 2*. Sage Publications Inc. Londres. Arizona State University.
38. Guterres, S., Alves,.M., Pohlmann., A. (2007). *Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications*. Sage Journals.
39. Hani Y, Mandy A, Sandeep S. (2019). *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. Recuperado de : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
40. Inzunza, J., (2019). *Meteorología descriptiva*. Chile: Universitaria.
41. Instituto Nacional del Cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel>
42. Jones, C.E., (2005). *Use of SunSpheres Technology to Increase the Effective SPF and UVA Absorbance of Personal Care Products Containing UV Active*. Rohm and HaasCompany, Spring House, PA, USA, PCIA.
43. Junghanns, J.U., Müller, R.H., (2008). *Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications*. Int. J. Nanomed. 3 (3), 295-309.
44. Kanitakis, J. (2002). *Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin*. Research Gate.
45. Karsten, Kellicott,), Stålfelt,), & Karsten,). (s.f.). *The journal of investigative dermatology worker plant studied maximum number*.
46. Knowlton, J., & Pearce, S. (1993). SKIN AND SKIN PRODUCTS. En J. Knowlton, & S. Pearce, *Handbook of Cosmetic Science & Technology* (págs. 167-200). Elsevier.
47. Le Bitoux, M.-A., & Haftek, M. (2008). Fisiología cutánea: queratinización epidérmica. *EMC - Podología*, 10(3), 1-10.
48. Levy, S. (2014). *UV Filters*. Handbook of Cosmetic Science and Technology. 4a Edición. p. 279-286.
49. Linus Pauling Insitute. Oregon State University. *Vitamina D*. Recuperado de : <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>

50. López, R. (2012). *Guía para el uso y elección de protectores solares y componentes para la industria cosmética y consumidores finales.*
51. L'Oréal (2014). *L'Oréal USA champions sunscreen innovation, education and skin protection to mark skin cancer awareness month.* Recuperado de: <https://www.lorealusa.com/media/press-releases/2014/may/L'Oréal-usa-champions-sunscreen-innovation--education-and-skin-protection-to-mark-skin-cancer-awareness-month>
52. Mayo Clinic Family Health Book (Libro de Salud Familiar de Mayo Clinic) 5.^a edición.
53. Moreno, L. (s.f.). *Protectores solares.* Instituto Nacional de Salud: Centro Nacional de Control de Calidad.
54. Melo, A., Seragiotto, M., Lancellotti, M., et. al (2015). *The role of nanomaterials in cosmetics: national and international legislative aspects.* Research Gate.
55. Nasrollahi, A., et.al. (2012). *Usage of nanoemulsion in preparation of chemical sunscreen.* Research in Pharmaceutical Sciences; 7(5) School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Isfahan University of Medical Sciences.
56. Nikoli, S., Kecka, C., Anselmic, C. (2011). *Skin photoprotection improvement: synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters.* Int. J. Pharm. 414, 276-284.
57. Petersen, R., 2015. *Nanocrystals for Use in Topical Cosmetic Formulations and Method of Production Thereof.* Abbott GmbH & Co., US Patent 9,114,077 B2.
58. Pinillos, J., y Gallardo, C. (2011). *Encapsulación de un filtro solar (avobenzona) en liposomas.* Revista Cubana de Farmacia; 45(3):331-340.
59. Popov, A., (2010). *Designing Light Protective Skin Nanotechnology Products.* J.Biomed. Nanotechnol. Vol,6.
60. Rigano, L., y Lionetti, N. (2016). *Nanobiomaterials in Galenic Formulations.* Cap.6 p. 129-133.
61. Roshini et. al (2014). *Evaluation and Management of Sunburn.* IJRPC 2014, 4(2), 342-345.
62. SEGOB (2010). Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. DOF.

Recuperado

de:

http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5143790&fecha=21/05/2010

63. Sepúlveda, J., y Soto, A. (2014). *Texto Atlas de Histología y Biología Celular y Tisular*. México: Mcgraw-Hill.
64. Serpone, N., Dondi, D y Albini, A. (2005). *Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and sun care products*.
65. Severino, P., Figueiro, J., Chaud, M., Cordeiro, J., Silva, A., & Souto, E. (2016). Advances in nanobiomaterials for topical administrations: new galenic and cosmetic formulations. En P. Severino, J. Figueiro, M. Chaud, J. Cordeiro, A. Silva, & E. Souto, *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*. Elsevier Inc. p. 1-23.
66. Skincancer Foundation. *Sunburn & your Skin*. Recuperado de: <https://www.skincancer.org/risk-factors/sunburn/>.
67. Sol, E. (s.f.). *Capítulo 3. Radiación Solar y Terrestre*.
68. Thurircgm, J., & Katzberg, A. (s.f.). *The effect of age on mitosis in the human epidermis*. J Invest Dermatol. Vol. 33: 35-9.
69. Watson, T. (2003). *Soft Tissue Wound Healing Review*. Recuperado de: <https://www.skyephysio.co.uk/ckfinder/userfiles/files/Tim%20Watson%20Tissue%20Repair.pdf>
70. Wilson, N. (2009). Market Evolution of Topical Anti-aging Treatments. En N. Wilson, *Skin Aging Handbook* (págs. 15-34). Elsevier Inc.
71. Wissing, S.A., y Müller, R.H. (2001). *The development of an improved carrier system for sunscreen formulations based on crystalline lipid nanoparticles*. International Journal of Pharmaceutics 242: 373–375.
72. Zwinkels, J., (2015). *Light, Electromagnetic Spectrum*. Encyclopedia of Color Science and Technology.
73. Wolber, R., Schlenz, K., Wakamatsu, K., Smuda, C., Nakanishi, Y., Hearing, V., & Ito, S. (2008). Pigmentation effects of solar-simulated radiation as compared with UVA and UVB radiation. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 21(4), 487-491.

74. *Filtros UV inorgánicos.* (s.f). Croda. Recuperado de:
<https://www.crodapersonalcare.com/es-mx/discovery-zone/technology-platforms/inorganic-uv-filters>.