

Trabajo Fin de Grado



ÁCIDO HIALURÓNICO Y PIEL

María de los Ángeles Cansino González

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla



Ácido hialurónico y piel

TRABAJO FIN DE GRADO

María de los Ángeles Cansino González

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutorizado por Profa. Dra. María Jesús Lucero Muñoz

Trabajo de revisión bibliográfica

Julio, 2021

RESUMEN

El envejecimiento de la piel es un proceso natural y cronológico que suscita mucha preocupación en la población de cualquier edad. Actualmente, se sabe que a los factores genéticos se unen los correspondientes al exposoma y que ambos determinan lo que se conoce como edad aparente. Los signos clásicos del envejecimiento cutáneo son: arrugas, flacidez y deshidratación. Las alteraciones cutáneas son debidas, entre otras causas, a la pérdida de agua transepidermica, la disminución del ácido hialurónico y colágeno y al aplanamiento de la unión dermoepidermica.

Son muchos los productos cosméticos que se desarrollan y que están puestos en el mercado con función antienvjecimiento, es decir, con el fin de disimular y retrasar la aparición de sus signos. Entre los ingredientes cosméticos utilizados en estas formulaciones destaca, sobre todo en los últimos años, el ácido hialurónico. Se trata de una sustancia que forma parte de la matriz extracelular y constituye un componente natural de la piel y de otros muchos tejidos.

El ácido hialurónico administrado mediante un producto cosmético posee interesantes funciones que dependen de su capacidad de penetración a través del estrato córneo de la piel. De esta manera, se observa que a menor peso / tamaño molecular puede penetrar y difundir hasta la dermis reticular y son mayores sus beneficios como hidratante y en la reducción de arrugas.

La Industria cosmética está realizando distintos estudios para lograr un ácido hialurónico de muy bajo peso molecular, bien utilizando procesos físicos, químicos o enzimáticos o bien mediante la Nanotecnología con el fin de obtener nanopartículas, liposomas y niosomas, capaces de proporcionar una mayor penetración cutánea.

El Farmacéutico es la figura clave en el Consejo dermofarmacéutico ya que puede elegir el producto cosmético más adecuado y eficaz para el consumidor / paciente que lo solicita, pues a través de sus conocimiento puede interpretar la formulación de cualquiera de los que se encuentran disponibles en el mercado.

PALABRAS CLAVE.

Ácido hialurónico, Piel, Envejecimiento, Cosmética, Nanotecnología.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

AH: Ácido hialurónico

AHS: Ácido hialurónico sintasa

CPI: Complejo de poliiones.

GAG: Glucosaminoglicanos

HIAL: Hialuronidasa

MEC: Matriz extracelular

NP: Nanopartículas

PG: Proteoglicanos

PM: Peso molecular

OAR: Osteoartritis de rodilla

ROS: Especies reactivas de oxígeno

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.	5
1.1	GLUCOSAMINOGLICANOS Y PROTEOGLICANOS.	5
1.2	ÁCIDO HIALURÓNICO.	7
1.2.1	ESTRUCTURA QUÍMICA.	7
1.2.2	BIOSÍNTESIS.	8
1.2.3	BIODEGRADACIÓN.	9
1.2.4	ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	10
1.2.5	APLICACIONES.	10
1.3	LA PIEL.	12
1.3.1	HISTOLOGÍA.	12
1.3.2	MATRIZ EXTRACELULAR.	13
1.4	ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO.	14
2	OBJETIVOS.	15
3	METODOLOGÍA.	15
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	16
4.1	FUNCIONES COSMÉTICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.	16
4.1.1	ANTIINFLAMATORIA.	17
4.1.2	HIDRATANTE.	17
4.1.3	ANTIARRUGAS.	18
4.2	PENETRACIÓN EN LA PIEL DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.	19
4.3	MODIFICADORES DE LA PENETRACIÓN CUTÁNEA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.	20
4.3.1	DISMINUCIÓN DEL PESO / TAMAÑO MOLECULAR.	20
4.3.1.1	MÉTODOS FÍSICOS.	20
4.3.1.2	MÉTODOS QUÍMICOS.	21
4.3.1.3	PROCESOS ENZIMÁTICOS.	21
4.3.2	NANOPARTÍCULAS DE ÁCIDO HIALURÓNICO.	22
4.3.3	LIPOSOMAS Y NIOSOMAS DE ÁCIDO HIALURÓNICO.	23
4.4	INTERPRETACIÓN DE LA FUNCIÓN ANTIENVEJECIMIENTO DE PRODUCTOS COSMÉTICOS COMERCIALES.	25
4.4.1	FUNCIÓN BARRERA CREMAGEL DE LA MARCA gh.	25
4.4.2	HYDRATING B5 DE LA MARCA SKINCEUTICALS.	27
5	CONCLUSIONES.	28
6	BIBLIOGRAFÍA.	29

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 GLUCOSAMINOGLICANOS Y PROTEOGLICANOS.

Los glucosaminoglicanos (GAG) son polímeros no ramificados de azúcares, formados por monosacáridos que se unen dando lugar a distintos disacáridos que pueden tener hasta 1.000 repeticiones. Los GAG en función de los disacáridos que constituyan la molécula, se pueden distinguir en, al menos, 6 tipos: condroitín sulfato (CS), heparán sulfato (HS), queratán sulfato (QS), heparina (HP), dermatán sulfato (DS) y ácido hialurónico (AH) (Figura 1) (Mende et al., 2016). Generalmente, los disacáridos están constituídos por D-glucosamina o D-galactosamina y un ácido urónico que bien puede ser el ácido D-glucurónico o el ácido L-idurónico. Sin embargo, el QS contiene galactosa en lugar de un ácido urónico (Fрати-Munari, 2012).

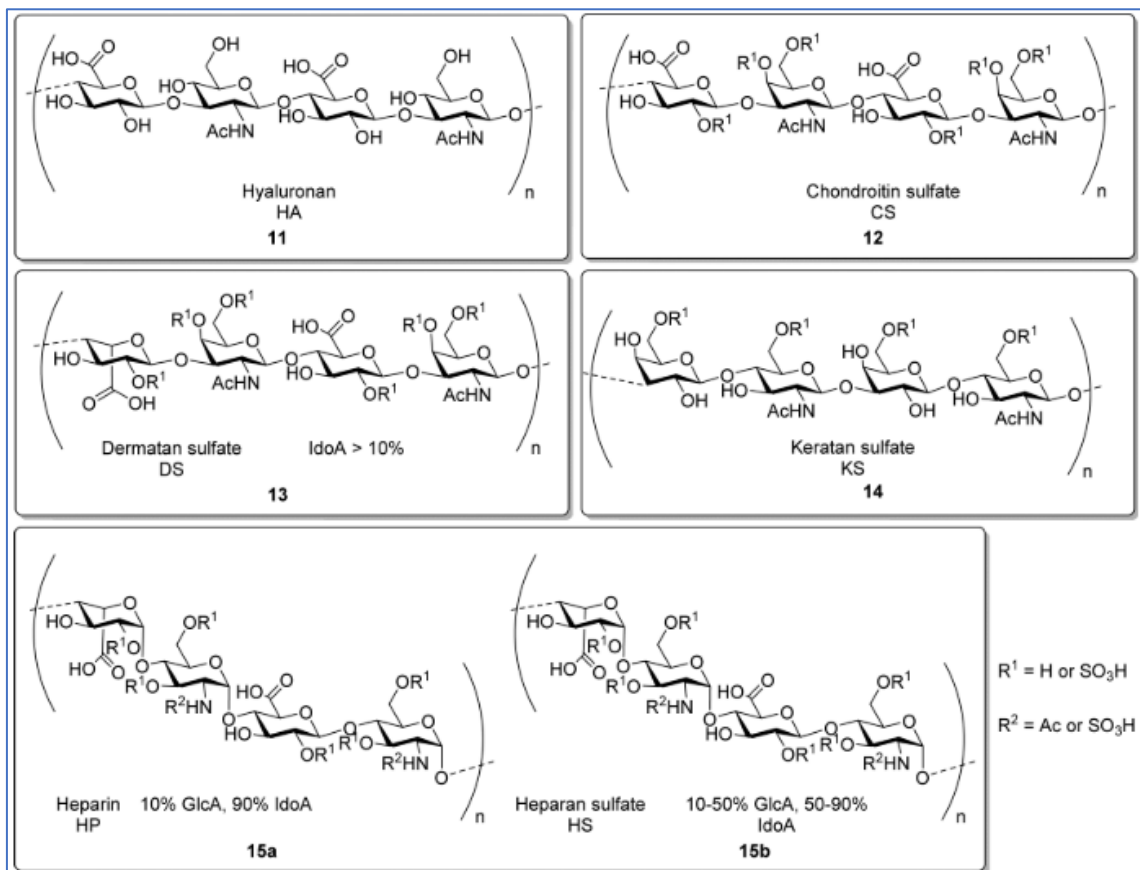


Figura 1. Estructuras químicas de las unidades de disacáridos que conforman los distintos GAG (Mende et al., 2016).

Los GAG, cuando se encuentran en sistemas naturales, poseen sus azúcares parcialmente N-acetilados y O-sulfatados, así como parcialmente N-desacetilados y N-sulfatados. Son sustancias ácidas que pueden unirse a las zonas positivas de las proteínas y llevar a cabo diversas funciones,

como activadores, inhibidores o selectores de la formación del complejo receptor-ligando en la superficie de la célula. A este respecto, existen GAG que se encargan de regular procesos de remodelación de tejidos y migración celular mediante la facilitación o el impedimento en la formación de un complejo ligando-receptor. Además, pueden interactuar con distintos pares ligando-receptor e involucrarse en la coordinación de diversos sistemas de señalización (Mende et al., 2016; Smock and Meijers, 2018).

Su síntesis está muy regulada, lo que permite llevar a cabo modificaciones en sus estructuras atendiendo a estados de enfermedad, respuesta al desarrollo celular, etc. (Seyrek and Dubin, 2010).

Los GAG son utilizados como anticoagulantes, antitumorales y antiinflamatorios. Además, una de sus aplicaciones se basa en que son promotores del crecimiento y la diferenciación celular. También se propone el uso de la heparina, así como el de sus análogos, para tratar la fibrosis quística, ya que inhibe la elastasa (Lima et al., 2017; Köwitsch et al., 2018).

Por otra parte, los proteoglicanos (PG) son moléculas constituidas por una proteína de la superficie celular o de la matriz extracelular (MEC) que constituye el núcleo y a la que se encuentran unidas, mediante enlaces covalentes, cadenas de GAG. Los denominados CS, DS, HP y HS se unen a un residuo de serina de la proteína central mediante un átomo de oxígeno del tetrasacárido común (xilosa-galactosa-galactosa-ácido glucorónico), mientras que QS se une a residuos de asparagina mediante la N-acetilglucosamina. Por su parte, el AH no se une a proteínas (Baghy et al., 2016; Schwartz and Domowicz, 2018). Atendiendo a su localización en el organismo, los PG pueden clasificarse en 4 grupos diferentes (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los proteoglicanos según su localización (modificada de Köwitsch et al., 2018).

LOCALIZACIÓN		PROTEOGLICANO (PG)
Intracelular		Serglicina
Superficie celular	Transmembrana	Sindecanos, NG2, Fosfacano, Betaglicano
	Anclados a GPI	Glipicanos (1-6)
Pericelulares (membrana basal)		Perleciano, Agrina, Colágeno XVIII , Colágeno XV
Extracelulares	Hialectanos	Agrecano, Versicano, Neurocano, Brevecano
	Pequeños PG repetidos, ricos en leucina	Biglicano, Decorina, Fibromodulina, Lumicano, Queratocano, Osteoadherina Epificano
	Spock	Testicanos (1-3)

Estas moléculas están implicadas en la proliferación, diferenciación y adhesión celular, así como en la coagulación sanguínea, la metástasis tumoral y muchos otros procesos biológicos (Li et al., 2012; Köwitsch et al., 2018).

1.2 ÁCIDO HIALURÓNICO.

1.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA.

La estructura del AH está formada por unidades de ácido D-glucurónico y de N-acetilglucosamina. Estos azúcares se unen entre sí mediante un enlace glucosídico del tipo β ($1\rightarrow3$). Este disacárido se repite centenares o miles de veces y un disacárido se encuentra unido a otro mediante un enlace de tipo β ($1\rightarrow4$) (Figura 2) (Parra and Pons, 1995).

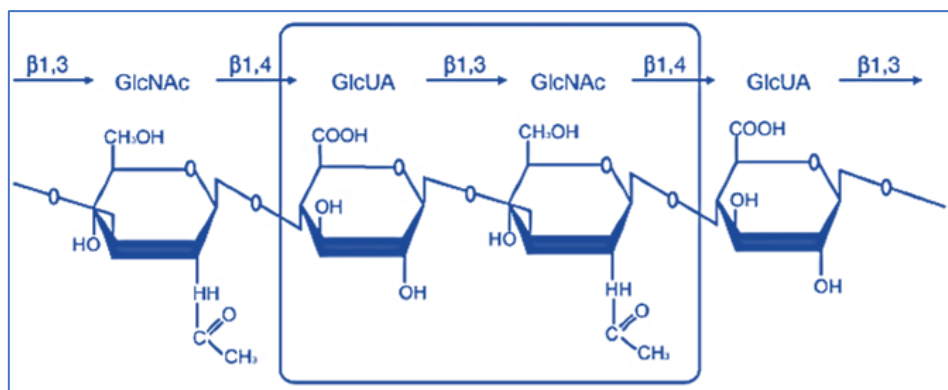


Figura 2. Estructura química del ácido hialurónico (Ferraro et al., 2012).

Los numerosos grupos carboxilo e hidroxilo presentes en esta sustancia le aportan una elevada hidrofilia. Además, cuando se encuentra a pH fisiológico, sus grupos carboxilo están ionizados y, en presencia de cationes, como Na⁺, K⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺, tiene lugar la formación de una sal conocida con el nombre de hialuronano o hialuronato (Fallacara et al., 2018; Li et al., 2020).

Cuando se encuentra en solución, la estructura del AH se encuentra estabilizada mediante la formación de enlaces de hidrógeno, lo que explica sus propiedades físicas, entre las que destaca una buena solubilidad en agua, tanto del AH como de sus sales, y una elevada higroscopicidad y viscoelasticidad (Fallacara et al., 2018; Snetkov et al., 2020). El AH debe ser viscoelástico ya que tiene que ser capaz de deformarse y, a la vez, ser lo suficientemente elástico (Michaud, 2018). Esto es debido a que se encuentra formando un sistema polimérico con gran cantidad de unidades monoméricas, cuyos enlaces proporcionan rigidez a la estructura química (Snetkov et al., 2020). Además, las cargas electrostáticas generadas por los grupos carboxilo propician que esta molécula se extienda, ocupando un gran volumen y formando una malla (Erazo et al., 2009).

Por todo ello, el AH es uno de los GAG presentes en el ser humano no sulfatado que, a diferencia de la mayoría de ellos, se genera en la cara interna de la membrana plasmática de la célula y no en el aparato de Golgi (Fallacara et al., 2018).

1.2.2 BIOSÍNTESIS.

El AH en el organismo humano es abundante y se encuentra en distintos tejidos, por ejemplo, en humor vítreo, líquido sinovial, válvulas cardíacas y piel (Liang et al., 2017). Sin embargo, aproximadamente el 50% del total de esta sustancia se genera y deposita en la piel (Kavasi et al., 2017). Así, una persona que tenga un peso medio de 70 Kg posee alrededor de 15 gramos de AH, de los cuáles unos 5 gramos se renuevan diariamente (Gupta et al., 2019).

Dentro de la piel, la mayor parte del AH se localiza en la dermis, pero también se puede encontrar en la epidermis. En esta capa, el AH se sintetiza mediante los queratinocitos de la capa basal a nivel intracelular, mientras que el AH extracelular va a estar presente en las capas más superficiales de la epidermis. Por otro lado y en la dermis, los fibroblastos son los encargados de su síntesis, teniendo una mayor actividad en la zona papilar (Anderegg et al., 2014).

La biosíntesis del AH (Figura 3) se lleva a cabo mediante una serie de proteínas que se denominan ácido hialurónico sintasas (AHS), con función de glucosiltransferasas, y que en los seres humanos hay 3: AHS1, AHS2 y AHS3. Estas enzimas actúan adicionando repetidamente ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, y sintetizando AH en el lado interno de la membrana plasmática, el cual es secretado a la matriz extracelular dérmica (MEC) (Kavasi et al., 2017; Vasvani et al., 2020) en el caso de la síntesis en los fibroblastos, o epidérmica si se da en los queratinocitos. El AH de alto peso molecular (PM) es sintetizado mediante las AHS1 y AHS2, teniendo una actividad moderada. Sin embargo, la AHS3 se encarga de sintetizar el AH de bajo PM y presenta una actividad mayor (Vasvani et al., 2020). La mayor parte del AH sintetizado en los fibroblastos, se realiza mediante AHS2, mientras que en el caso de queratinocitos, participan de forma igualitaria AHS2 y AHS3 (Kavasi et al., 2017). Según los resultados obtenidos en algunos ensayos *in vitro*, el AH sintetizado por AHS1 y AHS3 en la membrana plasmática alcanza un PM de entre $2 \cdot 10^5$ y $2 \cdot 10^6$ KDa, mientras que en el caso de AHS2 el PM alcanzado es superior a $2 \cdot 10^6$ KDa (Liang et al., 2017).

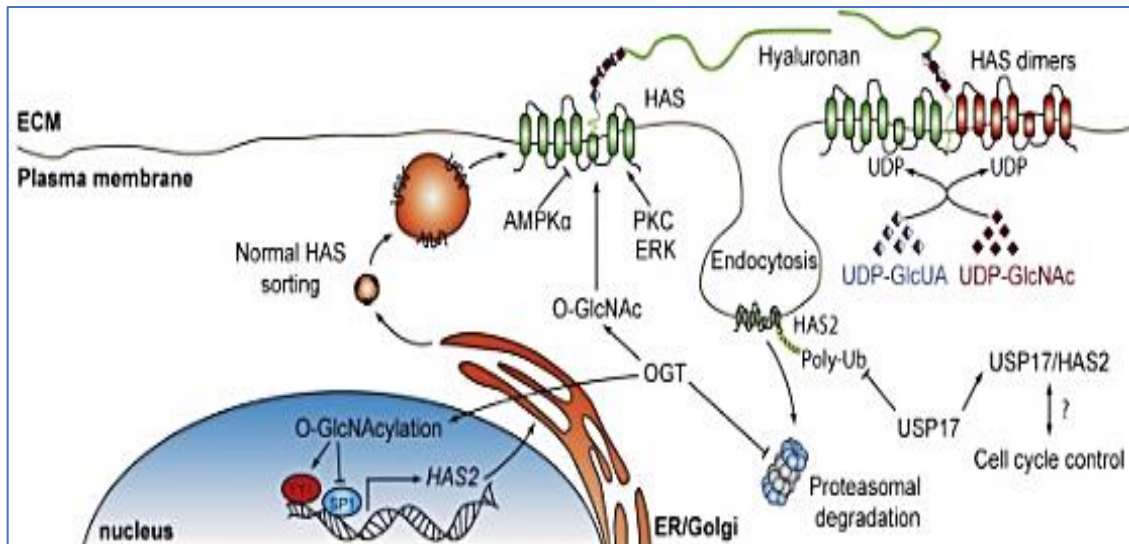


Figura 3. Biosíntesis del ácido hialurónico (Skandalis et al., 2020).

1.2.3 BIODEGRADACIÓN.

Este proceso se produce mediante otro grupo de enzimas que reciben el nombre de hialuronidasas (HIAL), siendo las más activas: HIAL1, HIAL2 y PH-20 (molécula de adhesión del esperma). Actúan hidrolizando las uniones β (1 \rightarrow 4) y dando lugar a la liberación del disacárido D-glucurónico-N-acetil-D-glucosamina (Liang et al., 2017).

HIAL1 y HIAL2 se encargan de degradar la mayor parte del AH del organismo, mientras que PH-20, localizada en la superficie de los espermatozoides, lleva a cabo la del AH de la superficie del ovocito, permitiendo así la fertilización (Locke et al., 2019).

Para que esto sea posible, el AH de alto PM se debe unir al receptor CD44 y a HIAL2 (Kobayashi et al., 2020) que se encuentra anclada bien en el lisosoma o bien en la superficie de la célula, mediante glucofosfatidil inositol. Como consecuencia se forman fragmentos de menor tamaño que son transportados a los lisosomas y allí la HIAL1 los degrada hasta tetrasacáridos, principalmente (Figura 4). Por su parte, la PH-20 se ancla, al igual que la HIAL2, a la superficie celular mediante glucofosfatidil inositol y actúa también sobre los AH de alto PM (Kavasi et al., 2017).

El AH puede degradarse también por una vía oxidativa, a través de la acción de los radicales libres formados por especies reactivas de oxígeno (ROS) (Stern and Maibach, 2013).

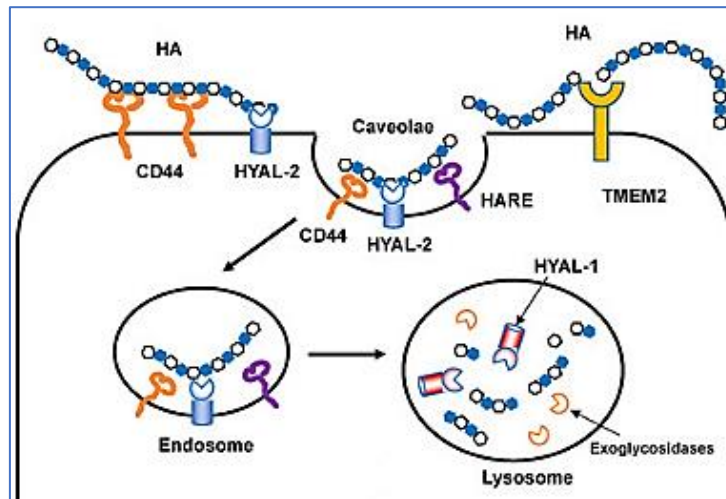


Figura 4. Degradación del ácido hialurónico (Kobayashi et al., 2020).

1.2.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

El AH está involucrado en procesos de proliferación, diferenciación, desarrollo y reconocimiento celular, así como en distintas funciones fisiológicas, como en el equilibrio de hidratación (diferencia entre el agua que se pierde por la transpiración, la que posee la MEC y la que se ingiere), en la constitución de la estructura de la MEC dérmica, y en la lubricación (Kavasi et al., 2017; Gupta et al., 2019).

Las funciones biológicas dependen en gran medida del PM del AH, de manera que (Stern et al., 2006):

- AH de PM entre 0,4 y 4,0 kDa es inductor de proteínas de choque térmico con propiedades no apoptóticas;
- AH de PM entre 6 y 20 kDa es inmunoestimulador, angiogénico y rubefaciente;
- AH de PM entre 20 y 200 kDa interviene en el desarrollo del embrión, la ovulación o la cicatrización de heridas;
- AH de PM entre $4 \cdot 10^2$ - $2 \cdot 10^4$ kDa rellena espacios, como el del vítreo del ojo en vertebrados, y puede actuar como amortiguador y como lubricante.

1.2.5 APLICACIONES.

El AH presenta características físicas, químicas y biológicas que hacen que tanto él como sus derivados sean interesantes en diversas áreas, como Oftalmología, Odontología y Cosmética, y en distintas enfermedades como en la osteoartritis de rodilla (OAR) o el cáncer, entre otras (Figura 5) (Fallacara et al., 2018).



Figura 5. Aplicaciones del ácido hialurónico y sus derivados (Fallacara et al., 2018).

El empleo de esta sustancia en el ámbito de la Medicina Estética también ha sido y es muy frecuente. Las inyecciones de AH son muy utilizados para tratar los efectos del envejecimiento cutáneo. Sin embargo, su aplicación requiere de un proceso doloroso y costoso. Por ello, uno de los objetivos actuales de la Cosmética antiedad – Cosmética *antiaging* o Cosmética *proaging* – es la obtención de un tratamiento no doloroso ni invasivo (Nobile et al., 2014).

El AH es ampliamente utilizado con fines cosméticos y en complementos alimenticios para normalizar las alteraciones de la piel, así como para paliar los efectos del proceso de envejecimiento. En este ámbito, el AH se relaciona con una mejor hidratación cutánea, aumento de la síntesis de colágeno y, en definitiva, un rejuvenecimiento facial (Bukhari et al., 2018). Por eso, esta sustancia es ampliamente utilizada para prevenir y disminuir la aparición de arrugas y evitar, por tanto, el envejecimiento facial y mejorar el estado de la piel (Li et al., 2020).

Las formas cosméticas utilizadas para incluir el AH son variadas: cremas, espumas, serum, geles, etc. y el objetivo es tratar y prevenir la aparición de arrugas y los efectos del envejecimiento. En concreto, la eficacia antiarrugas depende del PM del AH, el cual influye en la penetración a través del estrato córneo. El resultado final es una piel más tersa, radiante y suave (Mitura et al., 2020).

Pavicic et al. (2011) realizan un ensayo clínico en el que participan 76 mujeres de edad comprendida entre 30 y 60 años y que presentan arrugas periorbitales. Todas las cremas de AH que fueron utilizadas mostraron una mejora tanto de la hidratación como de la elasticidad cutáneas.

1.3 LA PIEL.

1.3.1 HISTOLOGÍA.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, con una superficie promedio de 2 m² en un adulto y recibe 1/3 de la sangre que circula por el organismo (Supe and Takudage, 2020).

Está formada por 2 capas: epidermis y dermis. Por debajo de ellas se localiza el tejido celular subcutáneo, también llamado hipodermis (Figura 6) (Arda et al., 2014).

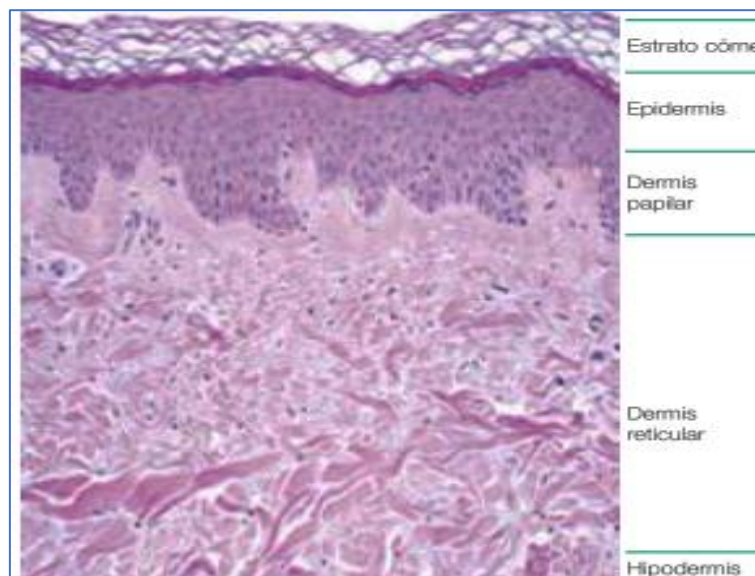


Figura 6. Histología de la piel (Conejo-Mir et al., 2018).

La epidermis tiene un espesor máximo de 200 μm (Lucero, 2013) y se divide en 5 capas o estratos que se denominan, de abajo hacia arriba: germinativo, espinoso, granuloso, lúcido y córneo (Supe and Takudage, 2020).

Bajo la epidermis se encuentra la dermis. Se trata de una capa de procedencia mesenquimatosa y que se encarga de nutrir y sostener a la epidermis (Arda et al., 2014). Tiene un grosor de 1,5-4 mm y se compone de GAG, designados con el término *sustancia fundamental*; tejido conectivo formado por fibras de colágeno, elásticas y reticulares; y diversas células como son los fibroblastos, dendrocitos, mastocitos e histiocitos (Lanigan and Zaidi, 2010) . Para facilitar el estudio de la dermis, se divide en dos zonas: papilar y reticular. La primera es delgada y cubre las papilas dérmicas, encontrándose aquí las fibras de colágeno dispuestas verticalmente respecto a la superficie de la piel. Por su parte, la zona reticular es más profunda y en ella se encuentran horizontales fibras de colágeno y también las elásticas (Lucero, 2013). El AH está

presente tanto en la dermis reticular como en la dermis papilar, pero es en esta última donde su presencia es más abundante (Stern and Maibach, 2008).

La epidermis está unida a la dermis mediante la unión dermoepidérmica (UDE). Los hemidesmosomas, el colágeno de tipo XVII, las integrinas $\alpha 6\beta 4$ y las lamininas 332 están encargados de unir las células basales de la epidermis a la membrana basal. La UDE está constituida, en su mayoría, por componentes que provienen de queratinocitos y, en menor medida, de los fibroblastos de la dermis (Albanna and Holmes, 2016).

Finalmente, el tejido celular subcutáneo sirve de aislante y amortiguador, por lo que protege a los órganos internos de posibles traumas. Está compuesto principalmente por grasa, vasos sanguíneos y linfáticos (Ventre et al., 2009; Navarrete, 2013; Arda et al., 2014; Supe and Takudage, 2020).

1.3.2 MATRIZ EXTRACELULAR.

La MEC es una red tridimensional que consta de unas 300 proteínas que constituyen lo que se conoce como el *matrisoma central* (Yue, 2014). Entre los componentes principales se encuentran el colágeno, los PG, las glucoproteínas y la elastina (Muncie and Weaver, 2018) los cuales aportan tonicidad al tejido mediante la generación de presión osmótica (Haydont et al., 2019).

Entre las funciones de la MEC también se pueden citar la emisión de señales tanto mecánicas, estructurales como bioquímicas, que ayudan a dirigir la cicatrización de los tejidos y al mantenimiento de la homeostasis (Hoffmann et al., 2019).

Los PG y glucoproteínas constituyen una estructura fina que se encuentra bañada por el líquido intersticial y se localiza entre la estructura gruesa de las fibras de colágeno y de elastina. De esta forma permiten que la piel posea elasticidad y resistencia a la tensión (Naranjo et al., 2009).

La MEC también contiene AH, siendo uno de sus componentes más abundante. El AH se une a PG para llevar a cabo la mitigación de traumas y el relleno del espacio. Como ya se menciona anteriormente, los encargados de biosintetizar el AH dérmico son los fibroblastos y la mayor parte tiene lugar en la dermis papilar, siendo su tasa de renovación alta y la vida media baja (inferior a 1 día) (Anderegg et al., 2014; Lee et al., 2016).

El AH va a ser importante en la piel para mantener el volumen y la estructura del tejido ya que es capaz de atrapar 1000 veces su peso en agua (Anderegg et al., 2014). Esto hace que se considere la reserva de agua de la piel.

1.4 ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO.

El envejecimiento se define como un proceso natural que da lugar a un deterioro de funciones fisiológicas, bioquímicas y morfológicas del organismo y que ocurre de forma progresiva (Bocheva et al., 2019).

Respecto a este proceso cobra importancia el término exposoma, descrito por primera vez por Wild en 2005, en el que recoge que no es más que el conjunto de factores a los que se expone un individuo desde que nace y que van a influir en su salud y, por tanto, en su piel. Bajo este término se engloban tanto factores ambientales (contaminación, radiación UV, humedad y temperatura) como endógenos (estrés, calidad del sueño, la nutrición, el consumo de tabaco, etc.), su interacción y la respuesta que ofrece el organismo ante ellos (lo que da lugar a que aparezcan los signos clínicos y biológicos del envejecimiento) (Krutmann et al., 2017).

Es importante conocer que se distinguen 2 tipos de envejecimiento: el intrínseco (también conocido como cronológico) y el extrínseco (Bonté et al., 2019), lo que va a dar lugar a la diferenciación entre la edad cronológica (determinada por la fecha de nacimiento) y la edad aparente (la que los demás perciben que tienes).

El envejecimiento de la piel ocasiona pérdida de calidad y de grosor de la dermis de forma paralela al aplanamiento de la UDE. Lo que ocurre es que las papilas dérmicas se aplanan, provocando una disminución del aporte de nutrientes a la epidermis así como una pérdida de la resistencia a la deformación. Conjuntamente, tiene lugar la disminución del grosor de los haces de colágeno, causando la aparición de un espacio de separación mayor entre ellos, reduciéndose la densidad tisular, tanto en la zona papilar como en la reticular. Esto se debe a una estimulación de las enzimas metaloproteinasas (MMPs) encargadas de la degradación de colágeno en la MEC, como consecuencia de la presencia de ROS. Todo ello ocasiona una pérdida de la configuración elástica, dando lugar a su rotura (Tobin, 2017).

También destaca una disminución del AH, explicándose así las alteraciones que aparecen en la organización y composición de la MEC (Haydont et al., 2019). Sus proteínas de unión (receptor CD44, RHAMM, CD37 -ciclo de división celular 37- y USP17 -proteasa 17 específica de ubiquitina-) disminuyen respecto del número existente en la piel joven (Shin et al., 2019; Skandalis et al., 2020). Por otra parte, la piel envejecida evidencia un descenso de los niveles de AH a nivel dérmico (Baumann, 2007), así como de PG y otros GAG, pudiendo ocasionar una alteración en la relación que se establece entre la MEC y las distintas células de la piel, junto a una pérdida del tono de la MEC (Bonté et al., 2019). Además, queda demostrado que una disminución de los

niveles de AH se acompaña de un aumento de los niveles de CS en el caso de pieles que sufren fotoenvejecimiento (Baumann, 2007).

2 OBJETIVOS.

El objetivo principal del presente trabajo es llevar a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía existente sobre el ácido hialurónico para justificar las funciones cosméticas atribuidas a esta sustancia y conocer los últimos avances publicados en la mejora de los productos cosméticos antienvjecimiento.

Al final de esta Memoria, se desarrolla un estudio sobre varios productos cosméticos puestos en el mercado cuya composición contempla, al menos, uno de los tipos de ácido hialurónico recogidos en la bibliografía.

3 METODOLOGÍA.

Este Trabajo Fin de Grado se lleva a cabo a través de una revisión bibliográfica. Para ello, se utilizan bases de datos electrónicas, libros, revistas, etc. con el fin de obtener la información necesaria.

Se realiza la búsqueda de artículos científicos y capítulos de libros con el objeto de encontrar la información pertinente, existente hasta el momento, sobre el AH y su repercusión en la piel.

Se utilizan descriptores y palabras clave y se acota la búsqueda a artículos científicos de revisión y de investigación dentro de los últimos 5 años. Además, las referencias encontradas en los diferentes libros y artículos permiten acceder a otros documentos y así se puede aumentar el fundamento de la presente revisión bibliográfica.

Las bases de datos internacionales consultadas son:

- **PubMed** (2021). Desarrollada y administrada por *The National Library of Medicine – National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Está especializada en la rama de Ciencias de la Salud y, aunque en sus inicios comprendía solo las revistas *Proceedings of the National Academy of Sciences* y *Molecular Biology of the Cell*, actualmente cuenta con más de 19 millones de referencias bibliográficas.
- **Science Direct** (2021). Comprende diversas editoriales entre las que se encuentran *Elsevier*, *Excerpta-Medica*, *Pergamon* y *North Holland*. Abarca distintas disciplinas, desde las Ciencias de la Salud hasta Informática. Se pueden encontrar textos completos y resúmenes de más de 1100 revistas internacionales.

- **Google Scholar** (2021). Es el buscador de Google que permite acceder a documentos de carácter académico, como lo son artículos, patentes, tesis, etc.
- **CosIng** (2021a). Base de datos de ingredientes cosméticos autorizados por la Comisión Europea – *The European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients* – en la que además se incluyen otros muchos datos para poder formular productos cosméticos que cumplan con la legislación vigente.

Al mismo tiempo, se consultan revistas internacionales no recogidas en las bases de datos anteriores, pero que se consideran de gran relevancia en el sector cosmético. Entre ellas se destaca *Cosmetics and toiletries*, Noticias de cosmética y perfumería (NCP) perteneciente a la Sociedad española de Químicos cosméticos, y Prospector® (2021a) que es un buscador de ingredientes cosméticos comercializados.

Se usan numerosas palabras clave y descriptores con los que se obtienen numerosos registros. Entre ellos se destacan:

- *Hyaluronic acid*: 778.
- *Intrinsic skin ageing*: 250.
- *Hyaluronic acid and cosmetics*: 863.
- *Hyaluronic acid and skin*: 134.
- *Skin histological structure*: 45.

Del mismo modo, se consultan libros a los que se accede físicamente u *on line* a través del catalogo FAMA (2021) perteneciente a la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El AH es comúnmente utilizado en formulaciones cosméticas por su capacidad hidratante. Sin embargo, su PM supone un hándicap en el proceso de penetración cutánea (Lucero, 2013).

4.1 FUNCIONES COSMÉTICAS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.

Se sabe que el AH es un ingrediente cosmético eficaz, puesto que es capaz de disimular o reducir arrugas y pliegues cutáneos. El estudio de su eficacia en el envejecimiento de la piel se lleva a cabo utilizando distintas formulaciones que incluyan dicha sustancia, sólo o combinada con otros ingredientes, y diferentes formas cosméticas (serum, gel, crema, loción, etc.) (Bukhari et

al., 2018). Las funciones cosméticas del AH reconocidas por la Comisión Europea están recogidas en CosIng (2021b).

4.1.1 ANTIINFLAMATORIA.

La radiación solar, en concreto del 20 al 30% de la UVA, son capaces de llegar a la dermis, generando ROS, induciendo la respuesta inmune y el proceso inflamatorio. Además, los ROS degradan el AH, dando lugar a la aparición temprana de signos propios del envejecimiento (Soltés et al., 2007; Battie et al., 2014).

El AH de bajo PM es capaz de estimular las células inflamatorias, debido a que el organismo lo relaciona con una degradación de la molécula por parte de los ROS (Harrer et al., 2021). Farwick et al. (2008) llevan a cabo un estudio en el que se mide la expresión de una citoquina proinflamatoria (TNF- α) con el fin de determinar si existe respuesta inflamatoria; los resultados indican que aquellos AH de tamaño superior a los 50 kDa no muestran efecto proinflamatorio, pero cuando se mide la expresión de esta citoquina en respuesta a moléculas de AH de tamaño inferior a los 20 kDa, se observa un aumento evidente.

Más tarde, Farwick et al. (2011) determinan cual es el tamaño del AH ideal, teniendo en cuenta que, además, tenga funciones hidratantes y antienvjecimiento sin desencadenar un proceso inflamatorio. De nuevo en este estudio, se demuestra que los AH de PM igual o superior a 50 kDa no presentan actividad proinflamatoria.

De hecho, al AH de mayor PM se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, ya que el organismo lo reconoce como señales que indican la integridad del tejido y, por lo tanto, suprimen la respuesta inflamatoria (Petrey and de la Motte, 2014).

En contraposición a todo lo expuesto hasta ahora, el AH desarrollado por Bloomage Biotechnology Corporation Limited (2020) tiene un peso molecular de 5 kDa y no sólo no muestra actividad inflamatoria, sino que inhibe la liberación de TNF- α generado por la radiación UV.

4.1.2 HIDRATANTE.

El AH de alto PM permanece en la superficie de la piel, disminuye la evaporación del agua presente en este órgano y, al mismo tiempo, limita su interacción con factores ambientales (incluidos en el exposoma) como pueden ser temperatura, contaminación o radiación solar (Zhu et al., 2020). Además, como el resto de macromoléculas, si en una formulación aparece AH de elevado PM, este cuenta, además, con un efecto suavizante (Lucero, 2013).

Gracias a su capacidad higroscópica, el AH puede retener hasta 1000 veces su propio volumen en agua, o lo que es lo mismo, que 1 g de AH es capaz de retener 6 L de agua. Esto hace que sea un ingrediente capaz de proporcionar hidratación al estrato córneo, la epidermis y la dermis. El AH de bajo PM tiene una menor capacidad para hidratar el estrato córneo, en comparación con los AH de PM medios y altos. Además, para los AH de bajo PM, esta capacidad de hidratación dependerá de la concentración que de dicha sustancia contenga el producto cosmético (Wisniewski et al., 2014; Zhu et al., 2020).

4.1.3 ANTIARRUGAS.

Con una buena hidratación cutánea, la formación de arrugas se convierte en un proceso más lento y aquellas que ya estén formadas pueden reducirse (Bukhari et al., 2018; Mitura et al., 2020). En el estudio realizado por Jegasothy et al. (2014) se evalúa la eficacia antiarrugas de un producto cosmético con AH de tamaño nanométrico y se concluye que propicia una mejora en la hidratación de la piel, una disminución en su rugosidad y un aumento de su elasticidad.

La eficacia antiarrugas del AH depende en gran medida de su PM, el cual influye de forma crucial en la penetración a través de la piel (Bukhari et al., 2018).

En el estudio realizado por Pavicic et al. (2011) se determina que sólo los AH de PM de entre 50 y 130 kDa aportan efectos significativos tras 2 meses de tratamiento. Sin embargo, pasado este tiempo, los valores de elasticidad obtenidos con todas las formulaciones con AH (50, 130, 300, 800 y 2000 kDa) muestran una diferencia evidente con respecto al placebo. Además, indican que los posibles mecanismos a través de los cuales se lleva a cabo pueden ser su capacidad de captar agua, así como su efecto antiinflamatorio.

En el estudio realizado por Nobile et al. (2014) se evalúa la eficacia de un producto cosmético comercial que contiene una mezcla de AH de PM 1, 5, 50, 200 y 2000 kDa. Para ello se testa sobre la piel de 20 mujeres y se observa una mejora de la flacidez en comparación con el grupo control.

Otro estudio llevado a cabo por Kaya et al. (2019) se ensaya con una población de 10 sujetos. Se comprueba que la aplicación tópica de AH de bajo PM puede ser complementaria a la inyección del mismo en la piel, dando lugar a un efecto de llenado cutáneo. En dicho estudio, se les inyecta previamente AH de bajo PM a los participantes y se observa que la aplicación tópica de fragmentos de AH, con PM entre 50 y 400 kDa, durante 5 días produce un aumento en la cantidad de AH presente en la dermis papilar. Estos resultados indican que dichos fragmentos de AH pueden actuar, también, como relleno tópico (Figura 6).

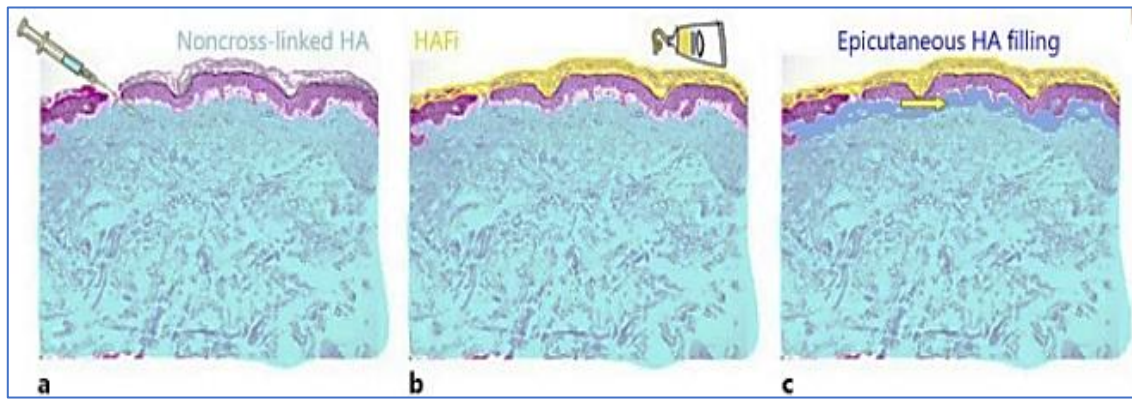


Figura 6. Esquema del llenado de la piel que generan los AH de bajo PM en aplicación tópica.

a. Administración previa de AH mediante inyección intradérmica.

b y c. Fragmentos de AH aplicados tópicamente, sólo o en combinación con la inyección intradérmica.

c. Relleno tópico (línea azul oscuro) (Kaya et al., 2019).

4.2 PENETRACIÓN EN LA PIEL DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.

El estrato córneo, capa más externa de la epidermis y de la piel, representa una barrera contra la penetración de sustancias y, por lo tanto, de ingredientes cosméticos. De forma general, las candidatas a poder atravesar esta capa son aquellas que tengan un tamaño molecular pequeño bien sean hidrófilas o lipófilas. Las apolares penetran por un proceso de difusión pasivo, mientras que las polares penetran mediante la vía intercelular, a través de los lípidos, mediante lo que se conoce como ventanas polares (Latorre., 2019). Por lo tanto, se considera que el AH no es capaz de penetrar a través del estrato córneo mediante un proceso pasivo (Shigefuji and Tokudome, 2020).

Actualmente se sabe que la penetración del AH (Figura 7) mejora cuanto menor es su PM (Vasvani et al., 2020) ya que si es elevado este proceso es limitado, mientras que si es bajo pueden atravesar el estrato córneo, la epidermis y llegar hasta la zona más profunda de la dermis (Zhu et al., 2020).

Essendoubi et al. (2016) evidencian que aquellos AH de PM comprendido entre 20 y 300 kDa son capaces de penetrar en la piel, mientras que los de 1000 a 1400 kDa no tienen dicha capacidad. Del mismo modo, cuando posee un PM de 50 kDa da lugar a una penetración significativamente más alta que aquellos cuyo peso es 300 kDa (Farwick et al., 2011).

Cuando este AH consigue penetrar a través del estrato córneo, se une a sus receptores en los queratinocitos. Si el AH difunde hasta la dermis, se une a sus receptores presentes en los fibroblastos (Zhu et al., 2020).

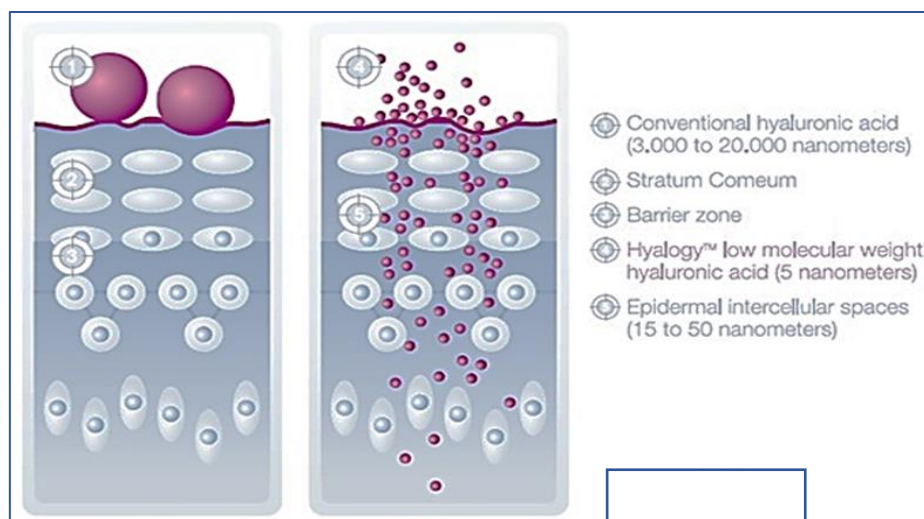


Figura 7. Niveles de penetración en la piel del AH en función de su PM (Hatto, 2019).

El AH obtenido de forma convencional y que se suele encontrar presente en la mayoría de las formulaciones antienvjecimiento, posee un PM demasiado grande como para que sea viable la penetración y la difusión a las zonas más profundas de la dermis (Jegasothy et al., 2014). Además, el hecho de que presente un nivel alto de adsorción a queratinocitos contribuye a esta sustancia permanezca en la superficie de la piel (Shigefuji and Tokudome, 2020).

4.3 MODIFICADORES DE LA PENETRACIÓN CUTÁNEA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.

4.3.1 DISMINUCIÓN DEL PESO / TAMAÑO MOLECULAR.

Los científicos japones de *Forlle'd Laboratories* (Hatto, 2019) consiguen una reducción del tamaño de AH a escala nanométrica, con una longitud de 5 nm, conservando la estructura básica del disacárido. Así, logran disminuir el número de repeticiones de D-glucurónico-N-acetil-D-glucosamina, reduciendo el PM. En estas condiciones, el AH puede atravesar la barrera cutánea y llegar a zonas profundas de la dermis (Jegasothy et al., 2014).

Este AH de pequeño tamaño o de bajo PM posee propiedades diferentes a las del fisiológico, destacando la estimulación del recambio celular y la remodelación tisular (Kaya et al., 2019).

Su obtención mediante la degradación del AH fisiológico se puede llevar a cabo por distintos procesos, los cuales engloban métodos físicos, químicos y enzimáticos (Wu, 2012).

4.3.1.1 MÉTODOS FÍSICOS.

Uno de los procesos físicos utilizados es el electroquímico, en el que el AH se somete a electrolisis mediante un electrodo de Ti/TiO₂ – RuO₂, dando lugar a un AH de reducido PM sin producir cambios en la estructura química de la molécula (Gu et al., 2010).

Otro método puede ser la sonicación, mediante la cual tampoco se produce alteración de su estructura química (Kubo et al., 1993).

En un estudio realizado por Kwon et al., (2009) investigan el tratamiento térmico del hialuronato sódico a una temperatura de 100°C, durante un tiempo inferior a 10 minutos, produciendo un cambio en el PM; sin embargo, cuando el periodo de tratamiento es más prolongado, la reducción del mismo es más acusada.

4.3.1.2 MÉTODOS QUÍMICOS.

Entre los procesos químicos se utiliza la degradación de moléculas de AH de alto PM mediante el uso de H₂O₂, H₂O₂ junto con CuCl₂, NaOCl y NaOCl junto con CuCl₂ y vitamina C. Todos ellos son sistemas oxidativos capaces de producir fragmentos de AH a partir de otro de mayor tamaño (Rychlý et al., 2006). En cualquier caso, debido a la posibilidad de que existan residuos de peróxido, carboxilo u otro sustituyente ajenos al AH fisiológico, es necesario que estas empresas fabricantes de AH de bajo PM indiquen la técnica de fragmentación que se utiliza, para así evitar riesgos potenciales en la salud humana (Soltés et al., 2007).

En este grupo de métodos se incluye el tratamiento con ozono. Concretamente, en un estudio realizado por Wu (2012) se usa este oxidante para tratar 500 mL de una solución de AH nativo en cloruro de sodio 0,15 mol/mL. Se observa que cuando los tiempos de reacción son 20, 40, 60, 80, 100 y 120 minutos, se obtienen moléculas de AH de 583, 237, 155, 112, 103, y 87 kDa, respectivamente. Esta técnica es prometedora para la producción de AH de bajo PM a escala industrial.

4.3.1.3 PROCESOS ENZIMÁTICOS.

Las moléculas de AH se pueden obtener mediante la acción de distintos grupos de enzimas, como son: HIAL, beta-glucuronidasas o hexosaminidasas (Kaya et al., 2019).

Uno de estos mecanismos es el desarrollado por Liu et al. (2008) en el que, tras realizar un estudio en el que se produce AH mediante un cultivo de *Streptococcus zooepidemicus* junto con una HIAL, se demuestra que es posible obtener AH de 21 kDa cuando la concentración de la enzima alcanza 0,25 g/L.

En otros estudios, se obtiene también AH de bajo PM a partir de AH extraído de cordón umbilical humano junto a la HIAL testicular bovina (Gao et al., 2006; Lenormand et al., 2011).

Pese a todo, se determina que la obtención de AH de bajo PM mediante la degradación por parte de HIAL no resulta rentable (Liu et al., 2009).

4.3.2 NANOPARTÍCULAS DE ÁCIDO HIALURÓNICO.

Shigefuji and Tokudome (2020) realizan un ensayo *in vitro* con ratones sin pelo y los resultados obtenidos sugieren que se puede mejorar la permeabilidad cutánea de AH de elevado PM mediante la adopción de una estructura de nanopartícula.

Las sustancias pueden penetrar a través del estrato córneo mediante diversas vías: intercelular, intracelular y folicular, aunque esta última es prácticamente despreciable (Figura 8) (Lohani et al., 2014). La vía de penetración de las nanopartículas (NP) va a depender de su tamaño, forma, carga, polaridad y capacidad de deformación (Latorre, 2019). Concretamente, Shigefuji and Tokudome (2020) concluyen en su estudio que las NP de AH desarrolladas por ellos llevan a cabo la penetración mediante los lípidos intercelulares, lo que propicia una penetración más profunda, a diferencia del AH obtenido por métodos convencionales, el cual queda adsorbido en gran medida en los queratinocitos, como ya mencionamos anteriormente. Además de mejorar la penetración, las NP de AH una vez penetran se funden y liberan el AH en la piel, aunque esto requiere de una mayor investigación (Shigefuji and Tokudome, 2020).

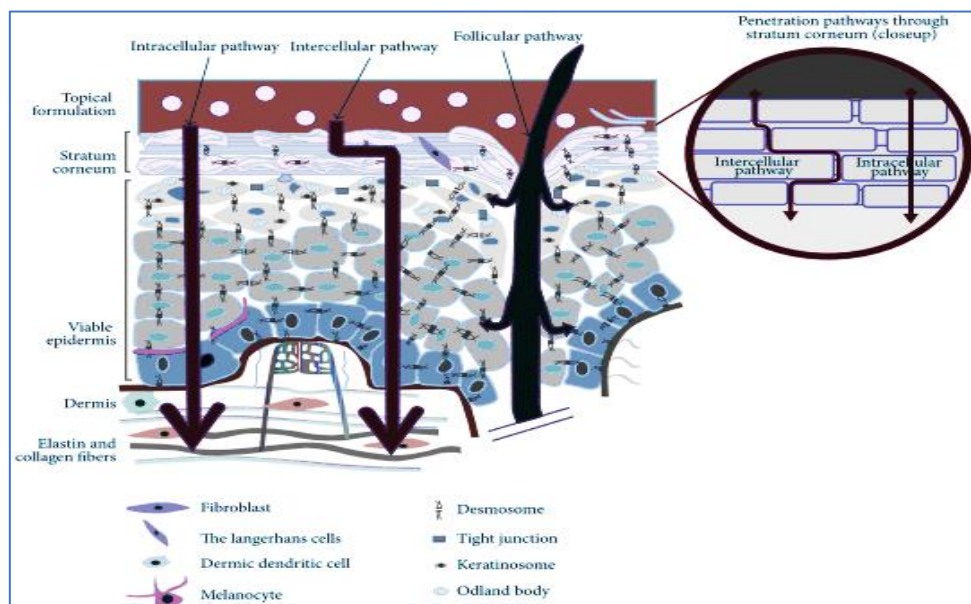


Figura 8. Vías de penetración a través del estrato córneo (Lohani et al., 2014).

Una de las opciones a la hora de preparar NP es la de producir complejos de poliiiones (CPI) que son agregados constituídos gracias a la existencia de interacciones electrostáticas fuertes, las cuales propician la anulación de las cargas opuestas de los polielectrolitos, que son macromoléculas con una estructura basada en la repetición de unidades que se disocian en un

polímero cargado al ser introducido en un solvente ionizante (Meka et al., 2017; Shigefuji and Tokudome, 2020).

En un estudio llevado a cabo por Tokudome et al. (2018) se obtienen NP de AH. En este caso, se parte de AH de un PM promedio de 1200 kDa, cargado negativamente, y de protamina catiónica (polímero rico en arginina con carga positiva). Los resultados indican que las NP favorecen una penetración más profunda del AH.

En otro estudio posterior (Shigefuji and Tokudome, 2020) ensayan AH, como sustancia aniónica, junto con otra catiónica que es la poli-L-clorhidrato de lisina. De este modo, se observa que el diámetro de las NP (Figura 9) pasa de $242,5 \pm 22,7$ a $92,2 \pm 7,8$ nm. A continuación, se realiza un estudio de penetración *in vitro* en piel de ratón utilizando técnicas de fluorescencia y se observa que logran una mayor penetración que la que consigue el AH convencional (Figura 10).

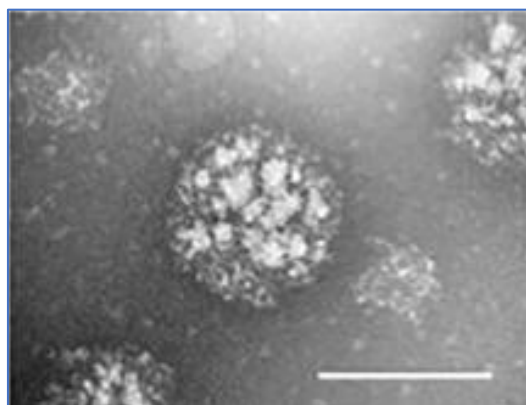


Figura 9. Nanopartícula de AH y poli-L-clorhidrato de lisina obtenida mediante microscopía electrónica de transmisión (Shigefuji and Tokudome, 2020).

Entre las NP de AH desarrolladas, se pueden encontrar las de ácido tioetilamino hialurónico de oro (*Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid*) que es un complejo constituido por AH, tioetilamina y oro coloidal, según la información recogida en CosIng (2021c).

4.3.3 LIPOSOMAS Y NIOSOMAS DE ÁCIDO HIALURÓNICO.

Los liposomas son otro tipo de nanopartículas que permiten aumentar la penetración del AH a través de la piel. Estos vectores son usados con el fin de vehicular el AH en el tratamiento de heridas producidas, tanto en dermis como en tejido celular subcutáneo (Zhu et al., 2020).

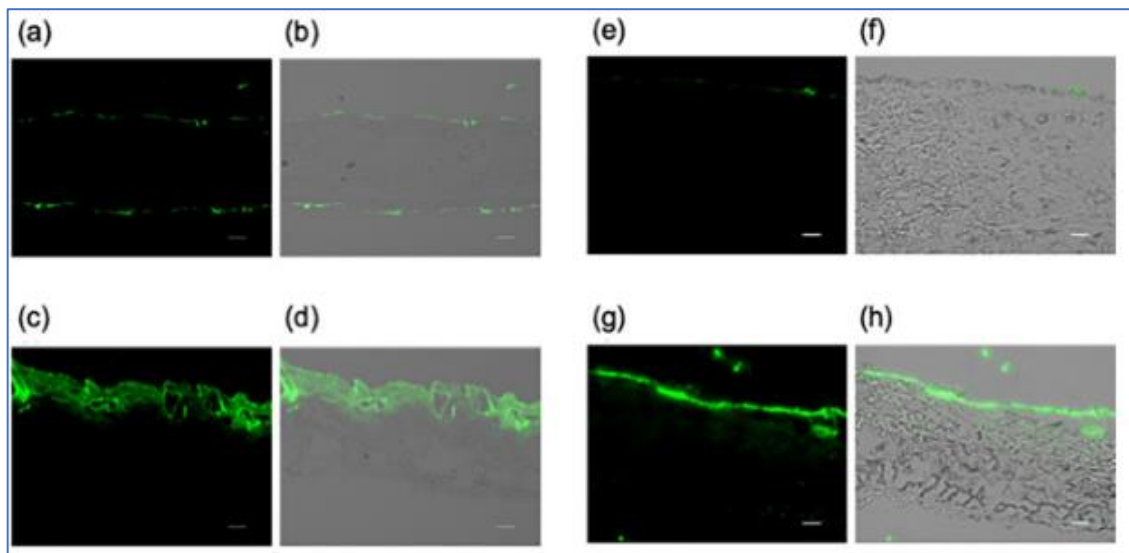


Figura 10. Penetración del AH nativo y de nanopartículas (NP) en piel desnuda de ratón sin pelo de AH mediante fluorescencia transversal. **(a)** Fluorescencia tras aplicar HA, **(b)** Campo brillante tras aplicar HA, **(c)** Fluorescencia tras aplicar NPHA, **(d)** Campo brillante tras aplicar NPHA, **(e)** Fluorescencia de espesor total de piel tras aplicar HA, **(f)** Campo brillante de espesor total de piel tras aplicar HA, **(g)** Fluorescencia de espesor total de piel tras aplicar NPHA, **(h)** Campo brillante de espesor total de piel tras aplicar NPHA. (Shigefuji and Tokudome, 2020).

Los niosomas tienen propiedades y funciones similares a los liposomas. La diferencia que existe entre ellos es la composición, así los primeros están elaborados a base de tensioactivos y los segundos a base de fosfolípidos. En ambos casos su función se realiza gracias al carácter anfifílico de los sistemas nanoparticulares (Muzzalupo and Tavano, 2015).

La penetración de los ingredientes cuando se formulan en liposomas o en niosomas se puede producir mediante diversos mecanismos. Tanto unos como otros pueden causar una alteración reversible del estrato córneo, mejorando su hidratación y relajando su compacta estructura celular o bien pueden quedar adsorbidos a la superficie cutánea, propiciando así la permeación (Muzzalupo and Tavano, 2015). Los liposomas, al depositarse sobre la piel, sufren una fusión que hace que su estructura se modifique asemejándose a una bicapa lipídica plana (Vázquez-González et al., 2015). Esta fusión propicia un vaciado total del contenido de estas estructuras (Figura 11) (Muzzalupo and Tavano, 2015).

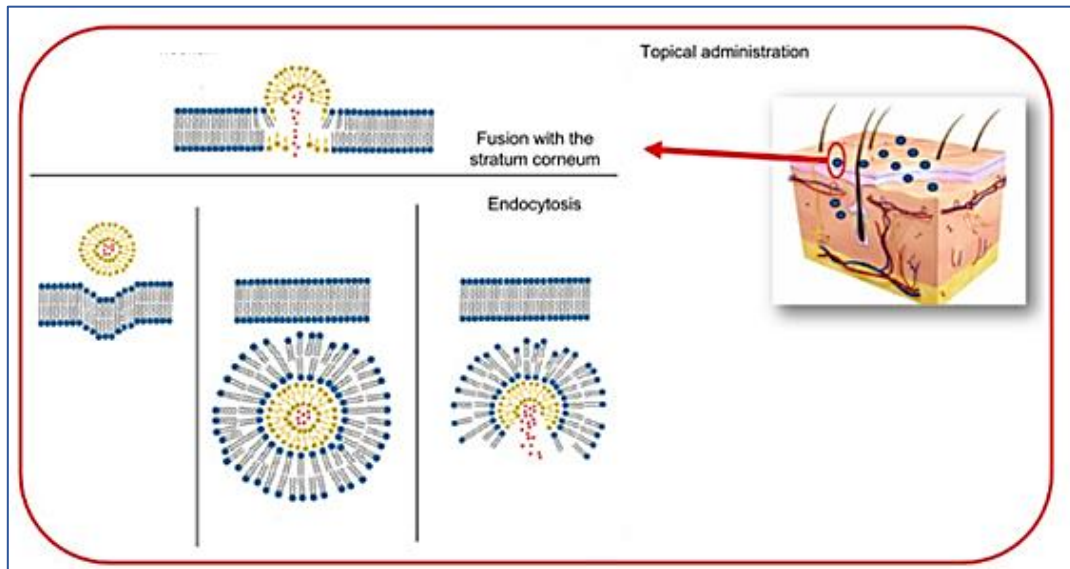


Figura 11. Posible mecanismo de penetración de liposomas y niosomas en la piel (Muzzalupo and Tavano, 2015).

4.4 INTERPRETACIÓN DE LA FUNCIÓN ANTIENVEJECIMIENTO DE PRODUCTOS COSMÉTICOS COMERCIALES.

4.4.1 FUNCIÓN BARRERA CREMAGEL DE LA MARCA gh.

Según la página web oficial de gh. (gh, 2021), Función Barrera (Figura 12) es un producto cosmético en cremagel (también denominado emulgel) que aporta todos aquellos ingredientes cosméticos necesarios para que la piel lleve a cabo su función de barrera de forma óptima.



Figura 12. Función Barrera, producto cosmético de la marca gh (gh, 2021).

La lista de ingredientes que figura en el etiquetado es la siguiente:

Aqua, Caprylic/Capric Triglyceride, Glycerin, Butyrospermum Parkii Butter, Propanediol, Olea Europaea Fruit Oil, Plukenetia Volubilis Seed Oil, C10-18 Triglycerides, Stearyl Alcohol, Sodium Polyacrylate, Simmondsia Chinensis Seed Oil, **Ceramide NP**, **Hydrolyzed Hyaluronic Acid**, **Sodium Acetylated Hyaluronate**, **Sodium Hyaluronate**, Tocopheryl Acetate, Tocopherol, Polyglyceryl-10 Laurate, Ethylhexylglycerin, Polyglyceryl-3 Caprate, Citric Acid, Dicaprylyl Carbonate, Sodium Hydroxide, Parfum, Benzyl Alcohol.

Se trata de un cremagel de fase externa acuosa, ya que contiene sustancias tanto hidrófilas como lipófilas, es decir, presenta dos fases, y un polímero (Sodium Polyacrilate) que es soluble en la fase acuosa.

En cuanto al resto de ingredientes, se pueden destacar como claves en esta formulación los siguientes:

- **Ceramida NP:** Tiene la función de acondicionador de la piel. Es un ingrediente cosmético que permite reforzar la barrera lipídica natural de la piel, reforzando así mismo la función protectora de la misma. Es una molécula idéntica a la ya presente en la piel humana por lo que está indicada para obtener una protección a largo plazo, así como una reparación de aquellas pieles que sean sensibles o secas (CosIng, 2021; Propsector®, 2021b).
- **Sodium Hyaluronate (0.1%):** Se trata de un AH de alto PM por lo que no va a conseguir alcanzar la dermis. Sin embargo va a actuar como hidratante, evitando que se evapore el agua ya presente en la piel, y como acondicionador de la misma. Al quedarse en la superficie de la piel aporta, además, un efecto suavizante (CosIng, 2021e; Propsector®, 2021c).
- **Hydrolyzed Hyaluronic Acid (0.1%):** Tiene las funciones de humectante y acondicionador de la piel. Presenta un menor tamaño que sodium hyaluronate, lo que le permite alcanzar zonas más profundas de la piel, dando lugar a una hidratación más profunda y una acción antienvjecimiento (CosIng, 2021f; Propsector®, 2021d).
- **Sodium Acetylated Hyaluronate (0.1%):** Tiene función humectante. Es un derivado del AH obtenido mediante la sustitución del grupo hidroxilo por un grupo acetilo, lo que le confiere una alta afinidad y adsorción a la piel, así como una resistencia a las HYAL. Por lo tanto, proporciona una hidratación cutánea superficial excelente y una agradable sensación de suavidad (CosIng, 2021g; Propsector®, 2021e).

4.4.2 HYDRATING B5 DE LA MARCA SKINCEUTICALS.

Según la información recogida en la página web oficial de SkinCeuticals (skinceuticals, 2021), *Hydrating B5* (Figura 13) es un sérum hidratante que es capaz de restablecer la hidratación y devolver la luminosidad a la piel, sin contar con ningún aceite en su composición.

Las reivindicaciones que la marca hace sobre este producto son las siguientes:

- Deja una sensación suave y elástica en la piel.
- Potencia el efecto de una crema hidratante diaria.
- Ofrece una hidratación óptima sin causar obstrucción de poros.
- Puede ser usada en cualquier tipo de piel.
- Se recomienda su uso con tratamientos de vitamina C.



Figura 13. *Hydrating B5*, producto cosmético de la marca SkinCeuticals (Skinceuticals, 2021)

La lista de ingredientes que figura en el etiquetado del producto es la siguiente:

Aqua / Water, Glycerin, Phenoxyethanol, **Sodium Hyaluronate**, **Calcium Pantothenate**, Sodium Benzoate, Sodium PCA, Disodium EDTA, Urea, Trehalose, Polyquaternium-51.

Según sus reivindicaciones, se trata de un fluido y eso concuerda con los ingredientes que aparecen ya que se trata de una solución acuosa y sólo puede aportar un cierto grado de viscosidad el Polyquaternium-15 (sales de amonio de un polímero cuaternario formado por metacrilamida y beta-metacrilamida) (Cosing, 2021h).

En cuanto al resto de ingredientes, se pueden destacar:

- **Sodium Hyaluronate:** Se corresponde con AH de alto PM que permanece en la superficie cutánea y actúa como hidratante y como acondicionador de la piel. Aporta, además, un efecto suavizante (CosIng, 2021e; Prospector®, 2021c).
- **Calcium Pantothenate:** Se trata de la sal cálcica del ácido pantoténico o vitamina B5. Se encuentra de forma habitual en plantas y tejidos animales (PubChem, 2021). Este ingrediente va a actuar como acondicionador de la piel (CosIng, 2021i).

En la página web oficial se habla de una combinación exclusiva de extractos de algas marinas rojas y marrones capaces de nutrir e hidratar la piel, pero en la lista de ingredientes esto no aparece como tal. Ciertamente es que la vitamina B5 se puede extraer de las algas rojas y marrones, pero debería ir indicado como un ingrediente procedente del extracto de algas y escrito en nomenclatura INCI (*Internacional nomenclatura of cosmetic ingredients*). Actualmente se designan en INCI con el nombre del género y el de la especie del alga específica seguido de la palabra *Extract*.

5 CONCLUSIONES.

1. El ácido hialurónico es una molécula que suscita un interés creciente como ingrediente cosmético en los productos antienvjecimiento. Esto se debe a su gran capacidad hidratante, antiarrugas y a que, aunque se encuentra de forma natural en nuestra piel, su presencia y síntesis disminuye con la edad.
2. Dado que sus funciones en la piel dependen en gran medida de su nivel de penetración, la obtención de moléculas funcionales y de bajo peso molecular es el reto principal que la Industria cosmética se propone.
3. La disminución del peso y tamaño molecular del ácido hialurónico mediante procesos físicos, químicos o enzimáticos, permite una mayor penetración a través del estrato córneo y, por tanto, una mayor función antiarrugas y un efecto hidratante en capas más profundas.
4. La obtención de nanopartículas, bien liposomas o bien niosomas, supone una revolución en la Cosmética antienvjecimiento basada en el ácido hialurónico y sus derivados.
5. El FÁrmacéutico desde la Farmacia Comunitaria va a ser una figura clave en el consejo y recomendación de productos cosméticos con función antienvjecimiento. Para ello, debe de ser capaz de interpretar las formulaciones y reconocer las propiedades de los distintos derivados de ácido hialurónico presentes, para así aconsejar el más adecuado para la piel del consumidor que realiza la consulta.

6 BIBLIOGRAFÍA.

Albanna M, Holmes H. Skin tissue engineering and regenerative medicine. 1ª ed. Londres: Academic Press Inc.; 2016 [en línea] [Consultado marzo 2021]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/uses/detail.action?docID=4335663>

Anderegg U, Simon JC, Averbeck M. More than just a filler - The role of hyaluronan for skin homeostasis. *Exp Dermatol*. 2014;23(5):295303. DOI: 10.1111/exd.12370

Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):3-13. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.021

Baghy K, Tátrai P, Regös E, Kovalszky I. Proteoglycans in liver cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):379-93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.379

Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, Del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol*. 2014;23Suppl 1:7-12. DOI: 10.1111/exd.12388

Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241-51. DOI: 10.1002/path.2098

Bloomage Biotechnology Corporation Limited. MicroHA—super active, low molecular weight hyaluronic acid (HA) with outstanding biological efficacy. *Cosmet. Toiletries*. 2020 [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/antioxidant/microHASuper-Active-Low-Molecular-Weight-Hyaluronic-Acid-HA-with-Outstanding-Biological-Efficacy-567237991.html>

Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine aspects of skin aging. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2798. DOI: 10.3390/ijms20112798

Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin changes during ageing. En: Harris J KV, editor. *Biochemistry and cell biology of ageing: Part II Clinical science*. Singapur: Springer; 2019. p. 249-80. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2_10

Bukhari S, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120:1682-95. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188

Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. Manual de Dermatología. 2ª ed. Toledo: Aula Médica; 2018.

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. 2021a [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/cosing/>

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Hyaluronic acid. 2021b [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=34315

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Gold thioethylamino hyaluronic acid. 2021c [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=89536

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Ceramide NP. 2021d [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=92555

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Sodium hyaluronate. 2021e [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=79556

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Hydrolyzed hyaluronic acid. 2021f [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=82209

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Sodium Acetylated Hyaluronate. 2021g [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=58706

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Polyquaternium-15. 2021h [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/growth/tools->

[databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=82554](https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=82554)

CosIng. European commission database for information on cosmetic substances and ingredients. Calcium Pantothenate. 2021i [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en:

[https://ec.europa.eu/growth/tools-](https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=74910)

[databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=74910](https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=74910)

Essendoubi M, Gobinet C, Reynaud R, Angiboust JF, Manfait M, Piot O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res Technol.* 2016;22(1):55–62. DOI: 10.1111/srt.12228

Erazo PJ, Carvalho AC de, Alexander T, Ramos M, Vianna P. Relleno facial con ácido hialurónico: Técnica de pilares y malla de sustentación. Principios básicos para obtener una remodelación facial. *Cir Plást Ibero-Latinoam.* 2009;35(3):181–94.

Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers.* 2018;10(7):701. DOI: 10.3390/polym10070701

FAMA. Biblioteca de la Universidad de Sevilla. 2021 [en línea] [Consultado en mayo de 2021]. Disponible en: https://bib.us.es/busca_y_encuentra/cat

Farwick M, Lersch P, Strutz G. Low molecular weight hyaluronic acid: Its effects on epidermal gene expression & skin ageing. *SOFW J.* 2008;11:134-37.

Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T, Köhler T, Wegmann M, Schwach-Abdellaoui K, et al. Fifty-kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNF- α expression in reconstituted epidermis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(4):210–7. DOI: 10.1159/000324296

Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol.* 2012;40(3):89-99.

Ferraro GI, Martino V, Bandoni AL. Fitocosmética, fitoingredientes y otros productos naturales. Buenos Aires: Eudeba; 2012.

Gao F, Cao M, Yang C, He Y, Liu Y. Preparation and characterization of hyaluronan oligosaccharides for angiogenesis study. *Appl Biomater.* 2006;78(2):385-392. DOI: 10.1002/jbm.b.30499

gh. Herrerías G. Función barrera cremagel. [En línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://ghgemaherrerias.com/product/gh-funcion-barrera-cremagel-50-ml/>

Google Scholar. 2021 [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible:

<https://scholar.google.es/>

Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192. DOI: 10.3389/fvets.2019.00192

Gu Z, Cai Q, He Y, Fu T, Li F. Degradation of hyaluronan by an electrochemical process. *Carbohydr Polym.* 2010;82(2):521–3. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.081

Harrer D, Sánchez E, Friedl JD, Jalil A, Jelkmann M, Leichner C, et al. Is hyaluronic acid the perfect excipient for the pharmaceutical need? *Int J Pharm.* 2021;601:120589. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120589

Hatto M. Low molecular hyaluronic acid. 2019 [en línea] [Consultada en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.forlleduk.com/technology>

Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:150-6. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.006

Hoffmann GA, Wong JY, Smith ML. On force and form: Mechano-biochemical regulation of extracellular matrix. *Biochemistry.* 2019;58(47):4710–20. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00219

Jegasothy SM, Zabolotniaia V, Bielfeldt S. Efficacy of a new topical nano-hyaluronic acid in humans. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):27–9.

Kavasi R-M, Berdiaki A, Spyridaki I, Corsini E, Tsatsakis A, Tzanakakis G, et al. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease. *Food Chem Toxicol.* 2017;101:128-38. DOI: 10.1016/j.fct.2017.01.012

Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. Induction of hyalurosomes by topical hyaluronate fragments: Results in superficial filling of the skin complementary to hyaluronate filler injections. *Dermatopathology.* 2019;6(2):45-9. DOI: 10.1159/000500493

Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and function. *Biomolecules.* 2020;10(11):1525. DOI: 10.3390/biom10111525

Köwitsch A, Zhou G, Groth T. Medical application of glycosaminoglycans: A review. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(1):e23-41. DOI: 10.1002/term.2398.

Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152-61. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015

Kubo K, Nakamura T, Takagaki K, Yoshida Y, Endo M. Depolymerization of hyaluronan by

sonication. *Glycoconj J.* 1993;10(6):435–9. DOI: 10.1007/bf00737963

Kwon JH, Hwang E, Cho I-H, Moon MH. Depolymerization study of sodium hyaluronate by flow field-flow fractionation/multiangle light scattering. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395(2):519–25. DOI: 10.1007/s00216-009-2952-0

Lanigan SW, Zaidi Z. *Dermatology in clinical practice.* 2010 [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://link--springer--com.us.debiblio.com/book/10.1007%2F978-1-84882-862-9>

Latorre, G. Nanopartículas como transportadores de fármacos a través de la piel. Trabajo Fin de Grado Inédito. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2019.

Lee DH, Oh J-H, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci.* 2016;83(3):174-81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.05.016

Lenormand H, Deschrevel B, Vincent JC. pH effects on the hyaluronan hydrolysis catalysed by hyaluronidase in the presence of proteins: Part I. Dual aspect of the pH-dependence. *Matrix Biol.* 2010;29(4):330-7. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.12.007

Li L, Ly M, Linhardt RJ. Proteoglycan sequence. *Mol Biosyst.* 2012;8(6):1613-25. DOI: 10.1039/c2mb25021g.Proteoglycan.

Li J, Qiao M, Ji Y, Lin L, Zhang X, Linhardt RJ. Chemical, enzymatic and biological synthesis of hyaluronic acids. *Int J Biol Macromol.* 2020;152:199-206. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.214.

Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;97:186–203. DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.017

Lima M, Rudd T, Yates E. New applications of heparin and other glycosaminoglycans. *Molecules.* 2017;22(5):1-11. DOI: 10.3390/molecules22050749.

Liu L, Du G, Chen J, Wang M, Sun J. Influence of hyaluronidase addition on the production of hyaluronic acid by batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Food Chem.* 2008;110(4):923-6. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.02.082

Liu L, Du G, Chen J, Zhu Y, Wang M, Sun J. Microbial production of low molecular weight hyaluronic acid by adding hydrogen peroxide and ascorbate in batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Bioresource Technol.* 2009;100(1):362–7. DOI: 10.1016/j.biortech.2008.05.040

Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: A novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv.*

2019;26(1):98-106. DOI: 10.1080/10717544.2018.1551442

Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N. Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol.* 2014;1-14. DOI: 10.1155/2014/843687

Lucero MJ. Conceptos básicos en Dermofarmacia necesarios para dar un buen consejo farmacéutico. En: Lucero MJ, Herrerías G, Riu I, editoras. *Dermofarmacia. Cómo empezar, desarrollar con éxito y ser referente en tu zona.* Sevilla: Sulime; 2013.

Meka VS, Sing MKG, Pichika MR, Nali SR, Kolapalli VRM, Kesharwani P. A comprehensive review on polyelectrolyte complexes. *Drug Discov Today.* 2017;22(11):1697–706. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.06.008

Mende M, Bednarek C, Wawryszyn M, Sauter P, Biskup MB, Schepers U, et al. Chemical synthesis of glycosaminoglycans. *Chem Rev.* 2016;116(14):8193-255. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00010.

Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: Topographical specificities. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(5):736-43. DOI: 10.1111/jocd.12774

Mitura S, Sionkowska A, Jaiswal A. Biopolymers for hydrogels in cosmetics: Review. *J Mater Sci Mater Med.* 2020;31(6):50. DOI: 10.1007/s10856-020-06390-w

Muncie JM, Weaver VM. The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate. *Curr Top Dev Biol.* 2018;130:1-37. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2018.02.002

Naranjo TÁ, Noguera-Salvá R, Guerrero FF. La matriz extracelular: Morfología, función y biotensegridad (parte I). *Rev Esp Patol.* 2009;42(4):249–61. DOI: 10.1016/s1699-8855(09)70192-8

Muzzalupo R, Tavano L. Niosomal drug delivery for transdermal targeting: Recent advances. *Res Rep Transdermal Drug Deliv.* 2015;4:23–33. DOI: 10.2147/rrtd.s64773

Navarrete, G. Histología de la piel. *Rev Fac Med UNAM.* 2003;46(4):130-3.

Nobile V, Buonocore D, Michelotti A, Marzatico F. Anti-aging and filling efficacy of six types hyaluronic acid based dermo-cosmetic treatment: Double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Cosmet Dermatol.* 2014;13(4):277-87. DOI: 10.1111/jocd.12120

Parra JL, Pons L. *Ciencia cosmética: Bases fisiológicas y criterios prácticos.* Madrid:Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1995.

Pavicic T, Gauglitz P, Lersch P, Schwach-Abdellaou K, Malle B, Korting HC, et al. Efficacy of cream-

based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):990-1000.

Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:101. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00101

Prospector®. 2021a [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Product>

Prospector®. Ceramide NP. 2021b [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ulprospector.com/es/eu/PersonalCare/search?k=ceramide+np&st=1>

Prospector®. Sodium hyaluronate. 2021c [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ulprospector.com/es/eu/PersonalCare/search?k=sodium+hyaluronate&st=1>

Prospector®. Hydrolyzed hyaluronic acid. 2021d [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ulprospector.com/es/eu/PersonalCare/search?incival=Hydrolyzed+Hyaluronic+Acid&sug=1&st=1>

Prospector®. Acetylated sodium hyaluronate. 2021e [en línea] [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ulprospector.com/es/eu/PersonalCare/search?incival=Sodium+Acetylated+Hyaluronate&sug=1&st=1>

PubChem. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

PubMed. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Smock RG, Meijers R. Roles of glycosaminoglycans as regulators of ligand/receptor complexes. *Open Biol*. 2018;8(10):180026. DOI: 10.3390/polym13020313

Rychlý J, Šoltés L, Stankovská M, Janigová I, Csomorová K, Sasinková V, et al. Unexplored capabilities of chemiluminescence and thermoanalytical methods in characterization of intact and degraded hyaluronans. *Polym Degrad Stab*. 2006;91(12):3174–84. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2006.07.009

Schwartz NB, Domowicz MS. Proteoglycans in brain development and pathogenesis. *FEBS Lett*. 2018;592(23):3791-805. DOI: 10.1002/1873-3468.13026

Science Direct. [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/>

Seyrek E, Dubin P. Glycosaminoglycans as polyelectrolytes. *Adv Colloid Interface Sci.* 2010;158(1-2):119-29. DOI: 10.1016/j.cis.2010.03.001.

Shigefuji M, Tokudome Y. Nanoparticulation of hyaluronic acid: A new skin penetration enhancing polyion complex formulation: Mechanism and future potential. *Materialia.* 2020;14:100879. DOI: 10.1016/j.mtla.2020.100879

Shin J-W, Kwon S-H, Choi J-Y, Na J-I, Huh C-H, Choi H-R, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126. DOI: 10.3390/ijms20092126

Skandalis SS, Karalis T, Heldin P. Intracellular hyaluronan: Importance for cellular functions. *Semin Cancer Biol.* 2020;62:20-30. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.07.002

Skinceuticals. 2021 [en línea] [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.skinceuticals.es/buscar-por/ingredientes/acido-hialuronico>

Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, Olekhnovich R, Uspenskaya M. Hyaluronic acid: The influence of molecular weight on structural, physical, physico-chemical, and degradable properties of biopolymer. *Polymers.* 2020;12(8):1800. DOI: 10.3390/polym12081800

Soltés L, Kogan G, Stankovska M, Mendichi R, Rychlý J, Schiller J, et al. Degradation of high-molar-mass hyaluronan and characterization of fragments. *Biomacromolecules.* 2007;8(9):2697-705. DOI: 10.1021/bm070309b

Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: An information-rich system. *Eur J Cell Biol.* 2006;85(8):699-715. DOI: 10.1016/j.ejcb.2006.05.009

Stern R, Maibach H. Innovations in hyaluronic acid. *Cosmet Toiletries.* 2013;128(3):148-51.

Supe S, Takudage P. Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review. *Skin Res Technol.* 2020;27(3):299–308. DOI: 10.1111/srt.12968

Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37-46. DOI: 10.1016/j.jtv.2016.03.002

Tokudome Y, Komi T, Omata A, Sekita M. A new strategy for the passive skin delivery of nanoparticulate, high molecular weight hyaluronic acid prepared by a polyion complex method. *Sci Rep.* 2018;8:2336. DOI: 10.1038/s41598-018-20805-3

Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug

delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol.* 2020;151:1012-29. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066

Vázquez-González ML, Calpena AC, Domènech Ò, Montero MT, Borrell JH. Enhanced topical delivery of hyaluronic acid encapsulated in liposomes: A surface-dependent phenomenon. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015;134:31–9. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.06.029

Ventre M, Mollica F, Netti PA. The effect of composition and microstructure on the viscoelastic properties of dermis. *J Biomech.* 2009;42(4):430-5. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2008.12.004.

Wisniewski JD, Ellis DL, Lupo MP. Facial rejuvenation: Combining cosmeceuticals with cosmetic procedures. *Cutis.* 2014;94(3):122–6.

Wu Y. Preparation of low-molecular-weight hyaluronic acid by ozone treatment. *Carbohydr Polym.* 2012;89(2):709–12. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.03.081

Yue B. Biology of the extracellular matrix: an overview: An overview. *J Glaucoma.* 2014;23(8 Suppl 1):S20-3. DOI: 10.1097/IJG.000000000000108

Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho C-T, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. *Int J Pharm.* 2020;578:119127. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127