



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

IMPACTO DE LA NANOTECNOLOGÍA EN EL SECTOR INTERNACIONAL DE LA COSMÉTICA



María Audicana Alcalá



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Grado en Farmacia
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

IMPACTO DE LA NANOTECNOLOGÍA EN EL SECTOR INTERNACIONAL DE LA COSMÉTICA

TRABAJO FIN DE GRADO
Revisión Bibliográfica

Alumna: María Audicana Alcalá
Tutora: Mercedes Fernández Arévalo

Sevilla, Junio 2019

RESUMEN

El uso de la nanotecnología es cada vez mayor y ofrece un gran potencial en diversos ámbitos. Entre todos ellos podemos destacar el sector de la salud y el bienestar, dentro del cual se encuentran los productos cosméticos. El empleo de los distintos vehículos nanométricos permite el desarrollo de productos cosméticos de innovación, con propiedades únicas que permiten diversificar sus aplicaciones. Una consecuencia de esta diversificación es la aparición de un nuevo concepto, cosmocéuticos, que son productos que se encuentra a caballo entre los cosméticos y los medicamentos. Estos cosmocéuticos pueden tener distintos usos y según su finalidad se clasifican en 4 grandes grupos.

Además de los beneficios que las nanopartículas ofrecen en el desarrollo de nuevos productos, estas partículas también están asociadas con posibles riesgos toxicológicos que deben analizarse. Estos riesgos se deben a las nuevas propiedades aportadas, sobre todo a su tamaño nanométrico. Los investigadores ponen cada vez una mayor atención en el control de estos posibles riesgos.

El crecimiento de la nanotecnología en el mercado de la cosmética se observa desde una primera visión general del crecimiento del uso de la nanotecnología a nivel mundial. Este crecimiento es cada vez mayor, sobre todo en las tres grandes potencias: EEUU, Europa y Japón. Directamente relacionado se encuentra el crecimiento del mercado de la nanocosmética. Este crecimiento se muestra tanto en las inversiones por parte de las grandes potencias, como en el aumento del número de las patentes publicadas relacionadas tanto con la nanotecnología como la nanocosmética.

Estos nuevos productos desarrollados gracias al uso de la nanotecnología están regulados por diferente legislación en función de la finalidad de los mismos. En concreto los nanocosméticos están regulados por la Ley de los Cosméticos publicada en 2009 en la Unión Europea.

Palabras Clave: nanotecnología, cosméticos, cosmocéuticos, nanocosméticos, patentes, toxicidad.

ABSTRACT

The use of nanotechnology is increasing and offers a great potential in various areas. Among all of them, we can highlight the Welfare and Health sector, within which we can find the cosmetic products. The use of different nanometric carriers allows the development of innovative cosmetic products, with unique properties that allow diversifying their applications. As a consequence of this diversification, a new concept is created: cosmeceuticals. These products are a mix between cosmetics and medicines. These cosmeceuticals can have different uses and according to their purpose they are classified in 4 large groups.

Apart from the benefits that nanoparticles offer in the development of new products, these particles are also related to toxicological risks. These risks are caused by the new properties, especially their nanometric size. Researchers are paying increasing attention in order to control these potential risks.

The growth of nanotechnology in the cosmetic market is seen from a first overlook of the growth of global nanotechnology use. This growth is continually increasing, especially in the three major powers: US, Europe and Japan. Directly related is the growth of the nanocosmetics market. This growth is shown both in the investments done by the big powers, and the larger number of patents concerned with nanotechnology and nanocosmetics.

These new products are regulated by different laws according to the purpose they are made for. In particular, nanocosmetics are regulated by the Cosmetics Act published in 2009 in the European Union.

Key words: nanotechnology, cosmetics, cosmeceuticals, nanocosmetics, patents, toxicity.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	9
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1. Nanocosméticos.....	11
4.1.1 Introducción.....	11
4.1.2 Ventajas.....	11
4.1.3 Vehículos nanométricos en cosméticos.....	12
4.1.4 Categorías de nanocosmocéuticos.....	17
• Cuidado de la piel.....	17
• Cuidado del cabello.....	20
• Cuidado de los labios.....	20
• Cuidado de las uñas.....	21
• Otros.....	21
4.2. Toxicidad.....	22
4.1.5 Introducción.....	22
4.1.6 Propiedades que determinan la toxicidad.	22
4.1.7 Rutas de exposición.....	22
4.2 Impacto internacional.....	24
4.2.1 Nanotecnología	24
• Impacto económico.....	24
• Países líderes.....	25
• Inversión en i+D.....	25
4.2.2 Nanotecnología y mercado cosmético.....	27
4.2.3 Patentes.....	28
• Patentes en nanotecnología.....	29
• Patentes Nanocosmética.....	31
4.3 Regulación cosméticos y nanotecnología.....	32
4.3.1 Nanotecnología.....	32
4.3.2 Nanocosméticos.....	33
5. CONCLUSIÓN.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

Probablemente esté en tu cara o en tu cuerpo ahora mismo; definitivamente está en algún lugar de tu casa. No se puede ver, pero está allí de todos modos. Es la nanotecnología y es más prevalente en el día a día de lo que podríamos pensar (Kaur y Agrawal, 2008).

Todos hemos escuchado la palabra “nanotecnología” en algún momento de nuestra vida, y es fácil relacionarla con partículas diminutas. Pero ¿realmente sabemos lo que significa y el impacto que ha tenido en la innovación en los últimos años? Se trata de un amplio abanico de tecnologías que se desarrollan a escala nanométrica y tienen una gran variedad de aplicaciones. La nanotecnología, según la *U.S. National Nanotechnology Initiative*, es la investigación y el desarrollo a los niveles atómicos, molecular o macromolecular, en un intervalo de 1-100 nm. Es la creación y el uso de estructuras, dispositivos y sistemas que presentan propiedades y funciones novedosas debido a su tamaño. La nanotecnología también es la habilidad de controlar y manipular en la escala atómica (*National Nanotechnology*).

En resumen, las propiedades físicas, químicas y biológicas en la escala nano son totalmente diferentes a aquellas que presentan en la escala macro y micro. Por lo que la I+D en nanotecnología se concentra en comprender, crear y emplear materiales, dispositivos y sistemas sobre la base de sacar partido a estas propiedades.

El “padre” de la nanotecnología fue Richard Feynman, del Instituto de Tecnología de California y ganador del premio Nobel de Física en 1965. Se dice que fue el que generó la inquietud por esta tecnología ya que fue el que propuso las posibilidades que existen en la manipulación de átomos y moléculas. Esta inquietud la generó en su famosa conferencia “Hay mucho espacio en el fondo”, en 1959 (Nelson y Kantuta, 2010). Pero realmente el término como tal fue creado por Taniguchi Norio, de la Universidad de Ciencia de Tokio, en 1974. Norio lo definió como el proceso de separar, consolidar y deformar materiales, átomos por átomos o molécula por molécula (Martin y Serena, 2010). Fue en 1981 cuando estas ideas se consolidaron aún más con el desarrollo del microscopio de efecto túnel por parte de Gerard Binnig y Heinrich Rohrer (Naukas, 2018).

Se trata de un área que en menos de dos décadas pasó de ser una idea de algunos investigadores que hablaban de su gran potencial, a convertirse en un pilar fundamental para el avance científico (Serena y Correia, 2003). Tan grande ha sido su impacto y en ámbitos tan variados, que muchos hacen referencia a “la revolución industrial del siglo XXI”.

La nanotecnología tiene un gran potencial en el sector de la Salud y Bienestar, permitiendo el desarrollo de una gran variedad de productos de innovación. En el sector farmacéutico se destinan gran parte de las inversiones al desarrollo y la investigación de la nanotecnología. Muy relacionado con este sector, se encuentra el cosmético. En el gran potencial de la nanotecnología en la cosmética estará centrado este trabajo, debido al importante papel que ejercen profesionales preparados como los farmacéuticos en el desarrollo de productos

cosméticos de innovación. La relación entre el sector farmacéutico y cosmético es cada vez mayor, como veremos a continuación.

Como ya hemos explicado, uno de los campos en los que la nanotecnología tiene una gran importancia es el de los cosméticos. El mercado de la cosmética está en continuo crecimiento, y la razón es la mayor preocupación, por parte de los consumidores, por la salud y por la apariencia juvenil, estando también relacionado con una población global con una media de edad cada vez mayor. Los consumidores buscan productos que proporcionen grandes beneficios con el mínimo esfuerzo, y además que estos productos lleven incorporados las nuevas tecnologías y las formulaciones más innovadoras. En todo ello la nanotecnología ejerce un papel muy importante (Kumari et al., 2017).

La nanotecnología es un campo con un gran potencial para el desarrollo de productos cosméticos. Las formulaciones utilizadas son muy parecidas a las empleadas en el campo farmacéutico, así como las ventajas que ofrecen los sistemas nanotecnológicos en ambos campos. La gran diferencia es el tiempo necesario para el desarrollo de los productos y para su inclusión en el mercado. Debido a que las regulaciones de los productos farmacéuticos es mucho más compleja, el tiempo necesario para la comercialización de un producto cosmético es menor.

El avance de los nuevos cosméticos, y las nuevas propiedades obtenidas gracias a estos avances y al uso de nuevas tecnologías, ha permitido la introducción de un nuevo concepto: cosmocéuticos. Se trata de un tipo de productos que se encuentra a medio camino entre el campo de los cosméticos y el de los medicamentos.

El Reglamento de la Unión Europea 76/768/EEC define cosmético como cualquier sustancia o mezcla destinada a ponerse en contacto con las diversas partes externas del cuerpo humano (epidermis, pelo, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las membranas perfumadas de la cavidad oral con un objetivo exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, cambiar su apariencia y/o corregir los olores corporales y/o protegiéndolos o manteniéndolos en condiciones adecuadas (art. 1, Directiva 76/768/EEC).

Por otro lado, según la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, un medicamento de uso humano se define como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico (art. 8, Ley 29/2006).

Por lo que es evidente que existe una gran diferencia entre cosméticos y medicamentos; ya que, de acuerdo con su definición, los cosméticos no son usados para la curación o prevención de enfermedades, pero además no son capaces de modificar la función del organismo. Pero la realidad es que el desarrollo de nuevos productos para el cuidado de la piel ha hecho necesario cuestionar las definiciones de cosméticos y medicamentos.

Para definir estos nuevos productos, en 1962, Raymond Reed acuñó el término cosmocéuticos

(Reed, 1962). Este término hace referencia a aquellos productos que se encuentran entre cosméticos y medicamentos, es decir, productos que contienen un compuesto biológicamente activo que tendrá efectos beneficiosos en la superficie aplicada, además realizan el papel de cosméticos ya que poseen el objetivo de mejorar la apariencia (Verma et al., 2018). Siguen siendo productos cosméticos, y por tanto se emplean de forma tópica para que lleven a cabo la función para la cual han sido formulados. Gracias a esta formulación pueden penetrar mucho más que los cosméticos, lugar donde podrán liberar el principio activo que contienen y llevar a cabo su función, modificando la fisiología del individuo.

De esta manera serán cosméticos productos como lápiz de ojos, máscara para pestañas o polvos; mientras que serán cosmocéuticos los protectores solares, antiarrugas, agentes exfoliantes, despigmentadores, productos naturales como el aloe vera, etc.

La introducción de este término permite clasificar de alguna forma a estos productos, por lo que a pesar de que no esté reconocido por la FDA (*Food and Drug Administration*) ni por la EMA (*European Medicines Agency*), ha sido ampliamente adoptado por físicos, científicos y profesionales de la industria cosmética (Krause y Tobin, 2013).

A pesar de su extendido uso no se considera un grupo independiente. Además según dónde se use será considerado cosmético o medicamento. En el caso de Europa y Japón forman parte de la categoría de cosméticos. Por el contrario, en EEUU se consideran un subgrupo dentro de los medicamentos. Esta es la razón por la que algunos productos, como puede ser una crema solar, se considere cosmético en Europa y Japón, mientras que en EEUU están registrados como medicamentos.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es estudiar el impacto de la nanotecnología en el sector de la Salud y Bienestar, en concreto en el sector de la cosmética. Para abordar este objetivo se han establecido una serie de objetivos específicos:

- Conocer la aplicación de la nanotecnología en el desarrollo de los productos cosméticos.
- Abordar el estudio de la posible toxicidad asociada a estos productos.
- Describir el impacto internacional de la nanocosmética. Para ello, se ha establecido como objetivo estudiar de forma general el impacto de la nanotecnología a nivel mundial, para la posterior descripción del impacto de esta tecnología en el mercado cosmético.
- Estudiar la variación en el número de patentes publicadas relacionadas con el uso de la nanotecnología en productos cosméticos.
- Analizar brevemente la regulación europea a la que se someten estos productos.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica necesaria para abordar todos los objetivos establecidos, se ha llevado a cabo una intensa búsqueda empleando diferentes fuentes. Algunas de las fuentes utilizadas han sido *Pubmed*, *Espacenet*, *Fama* de la Universidad de Sevilla, *Google Académico* o *Research Gate*. A partir de los cuales hemos tenido acceso a diferentes artículos y revisiones relacionadas con el objetivo a desarrollar. Además se han utilizado algunos portales de páginas oficiales como la OMS o la Comisión Europea, entre otras.

Para llevar a cabo una búsqueda eficiente se siguieron una serie de pasos. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda general del tema con palabras clave como “nanotechnology”, “cosmetics”, “cosmeceuticals”, “nanoparticles”. El objetivo de este primer paso era acotar los aspectos más relevantes en los que nos íbamos a centrar. En segundo lugar, se estableció la estrategia de búsqueda determinando la franja temporal de los artículos que se iban a seleccionar, a partir del año 2000, dando mayor prioridad a los publicados en los últimos 5 años. La razón de esta discriminación se debe a que el campo de estudio experimenta una evolución mayúscula día a día, que hace los últimos artículos sean los que ofrezcan una panorámica más real.

Posteriormente se llevó a cabo una lectura de todos aquellos artículos y fuentes de información encontradas, con el objetivo de seleccionar la información de mayor relevancia para nuestro estudio. Para la selección de los artículos de mayor importancia no sólo se ha tenido en cuenta la información contenida, si no también factores como el número de veces que fueron citados, el prestigio internacional de la revista en la que habían sido publicados, así como los autores de los mismos.

Debido a la variedad de temas tratados en este trabajo, a parte de artículos científicos, ha sido necesario utilizar diferentes portales en Internet. Para ello se realizó una primera búsqueda general en Google, a partir de la cual se seleccionaron las páginas de mayor fiabilidad para poder emplearlas como fuentes en el desarrollo de nuestro trabajo.

Esta metodología ha posibilitado una revisión bibliográfica del tema bastante completa, permitiendo un estudio profundo del mismo a partir del objetivo general anteriormente citado.

4. RESULTADOS

4.1 NANOCOSMÉTICOS

En 2007 Fronza define nanocosmético como una “formulación cosmética que lleva activos u otros ingredientes nanoestructurados, que tiene propiedades superiores en cuanto a su rendimiento en comparación con productos convencionales” (Melo et al., 2015).

4.1.1 INTRODUCCIÓN

El uso de la nanotecnología en el preparado de los cosméticos aporta numerosas alternativas frente a los convencionales transportadores de moléculas activas. Además permite el uso de excipientes seguros que evitan el desarrollo de la toxicidad crónica asociada con la posible absorción en la piel.

En las últimas décadas ha habido un gran interés por la búsqueda de nuevas técnicas que ofrecieran vehículos adecuados para controlar la absorción de los cosméticos a través de la piel, y además aseguraran la protección y regeneración de la función y estructura del estrato córneo (Bugaj, 2015). Entre estas nuevas técnicas utilizadas, la nanotecnología tiene un papel esencial. Es considerada uno de los principales avances tecnológicos del siglo 21, y se ha convertido en el gran *boom* de la industria cosmética (Verma et al., 2018).

Los cosmocéuticos tienen una elevada eficacia en el tratamiento de la piel, y las nuevas formulaciones han permitido que se diversifiquen sus aplicaciones, siendo usados para el tratamiento de distintas situaciones como pelo dañado, arrugas, daño causado por el sol, hiperpigmentación... (Srinivas, 2016) (Verma et al., 2018). Por lo que están presentes en champús, acondicionadores, pastas de dientes, cremas anti arrugas, cremas anti celulíticas, cremas hidratantes, maquillaje, lociones para el afeitado, desodorantes, jabones, protectores solares, perfumes, abrillantadores de uñas...(Melo et al., 2015).

4.1.2 VENTAJAS

El uso de nanopartículas presenta un gran número de ventajas, así como algunos inconvenientes relacionados con la toxicidad de los que hablaremos más adelante. Algunas de las ventajas que presentan son el control de la liberación de compuestos activos por parte de los *carriers* gracias a una serie de factores como son la interacción química o física entre los componentes, además de la composición del fármaco, la presencia de polímeros o aditivos, o el método de preparación.

Gracias al uso de nanopartículas la eficacia se ve aumentada, así como la estabilidad y la eficacia de penetración en la piel. A pesar de que en los productos cosméticos sea importante que no exista una absorción sistémica de las moléculas activas, sí que es interesante cierto grado de penetración del activo en la piel, con el objetivo de que presente una mayor eficacia en el desarrollo de su función.

El uso de la nanotecnología en el campo cosmético permite el transporte activo de moléculas biológicamente activas, y su direccionamiento específico. Además presenta propiedades oclusivas (Mu y Sprando, 2010) (Verma et al., 2018) (son capaces de formar una capa física sobre la epidermis para evitar la pérdida de agua (O'Lenick y Siltech, 2009)).

4.1.3 VEHÍCULOS NANOMÉTRICOS EN COSMÉTICOS

Las nanopartículas han sido utilizadas para incorporar cosméticos y aumentar sus beneficios. Estos compuestos pueden ser absorbidos por los nanomateriales, disueltos o dispersos en ellos, conectado a sus matrices o encapsulados en su interior (Kaur y Agrawal, 2008).

Existen un gran número de vehículos o *carriers* nanométricos empleados en este ámbito, pero es importante elegir cuidadosamente aquel que se va a utilizar. Se clasifican en función de diferentes variables, como su naturaleza, forma, tamaño, superficie y propiedades fisicoquímica (Blázquez, 2018). Dependiendo de la finalidad para la cual haya sido formulado el producto, se buscará que permanezca en la piel sin ser absorbido, como los protectores solares, o se buscará la máxima penetración (Melo et al., 2015).

En función de la morfología, las nanopartículas se clasifican en nanoesferas y nanocápsulas. La diferencia entre ellas es que las nanoesferas incluyen las sustancias activas entre los polímeros que las forman y que constituyen un sistema matricial, mientras que las nanocápsulas incluyen en su interior la sustancia activa (Bahamonde-Norambuena et al., 2015).

Los principales *nanocarriers* son:

- A. **Liposomas:** Son vesículas esféricas de dimensiones coloidales, poseen un interior acuoso encapsulado por una bicapa lipídica. Son usados en una gran variedad de cosmocéuticos porque son biocompatibles, biodegradables, no son tóxicos, y son vesículas flexibles que pueden incluir componentes activos fácilmente (Kaur y Agrawal, 2008)(Joshi et al., 2014). Son capaces de proteger estos componentes del ambiente externo y son adecuados para la liberación de componentes tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, ya que en el interior pueden albergar agentes hidrosolubles (como se muestra en la Figura 1), además de poder absorber una pequeña cantidad de compuestos liposolubles en el interior de la bicapa lipídica (Prajapati et al., 2012).

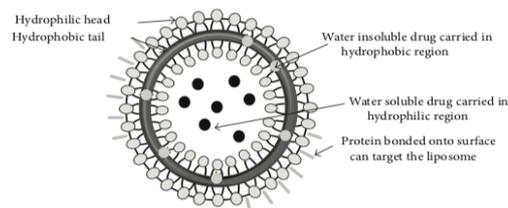


Figura 1. Representación gráfica de la estructura de un liposoma (Joshi et al., 2014).

Su componente principal, la fosfatidilcolina, permite que los liposomas sean utilizados en productos destinados al cuidado de la piel, como cremas hidratantes. Los liposomas se fusionan con la capa de barrera de la piel, aumentando su permeabilidad y

permitiendo que los agentes alcancen capas profundas (Nentwich, 2010). Pero además son también utilizados en productos para el cabello como champús y acondicionadores, gracias a sus propiedades suavizantes y acondicionadoras (Joshi et al., 2014).

Han sido formulados para la liberación de compuestos como fragancias, sustancias botánicas, y vitaminas a partir de formulaciones como desodorantes, anti transpirantes, sprays corporales y barras de labios. Además son empleados en cremas anti envejecimiento, protectores solares, todo tipo de maquillaje y productos para la caída de pelo (Blume, 2008).

Capture fue la primera crema anti envejecimiento formulada con liposomas, lanzada al mercado por Dior en 1986 (Müller-Goymann, 2004). Otros ejemplos de productos comercializados se muestran en la Tabla 1. (Verma et al., 2018).

Product name	Marketed by	Uses
Capture Totale	Dior	Removes wrinkles and dark spots and has radiance effect with sunscreen
Dermosome	Microfluidics	Moisturizer
Decorte Moisture Liposome Face Cream	Decorte	Moisturizer
Decorte Moisture Liposome Eye Cream	Decorte	Moisturizes, firms, and brightens the delicate skin around the eyes
Natural Progesterone Liposomal Skin Cream	NOW Solutions	Maintenance of healthy feminine balance
C-Vit Liposomal Serum	Sesderma	Hydration, boosts collagen synthesis, enhances skin's elasticity and firmness, and brightens the complexion
Advanced Night Repair Protective Recovery Complex	Estée Lauder	Skin repair
Fillderma Lips Lip Volumizer	Sesderma	Increases volume of lips, fills wrinkles contour, moisturizes the skin, and outlines the lips
Lumessence Eye Cream	Aubrey Organics	Antiwrinkle & firming
Russell Organics Liposome Concentrate	Russell Organics	Hydrating & rejuvenating. Makes skin firmer, softer, and smoother
Clinicians Complex Liposome Face & Neck Lotion	Clinicians Complex	Nourishes skin and prevents photoaging
Kerstin Florian Rehydrating Liposome Day Crème	Kerstin Florian	Moisturizer

Tabla 1. Tabla de algunos de los productos que incluyen liposomas en su formulación, su marca y los usos para los que se emplean (Verma et al., 2018).

- B. **Niosomas:** Son vesículas compuestas de una bicapa de surfactantes no iónicos. Son adecuadas para la liberación de compuestos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos (Joshi et al., 2014).

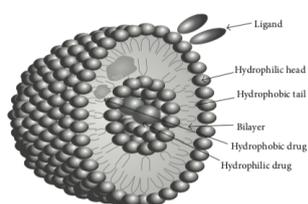


Figura 2. Representación gráfica de la estructura de un niosoma (Joshi et al., 2014).

Son usados en productos de aplicación en la piel porque aumentan su penetración, gracias a su capacidad de reducir reversiblemente la resistencia de la capa córnea, aumentan el tiempo de permanencia de los compuestos activos y disminuyen la absorción sistémica (Joshi et al., 2014). Además, con el uso de niosomas, se puede

alcanzar la liberación de los compuestos en el lugar específico donde tienen que llevar a cabo su efecto terapéutico (Sankhyan y Pawar, 2012).

El empleo de este tipo de vehículos permite superar los inconvenientes que presentan los liposomas, como problemas de estabilidad, su elevado coste y la posibilidad de ser oxidados (Kumar y Rajeshwarrao, 2011).

El primero en utilizar los niosomas fue L’Oreal en los 70, consiguieron patentarlos en el año 1987 con el nombre de Lancôme. Numerosos productos con niosomas se encuentran comercializados, desde cremas antiarrugas y cremas hidratantes hasta champús y acondicionadores (Nasir et al., 2012). Algunos ejemplos se muestran en la Tabla 2.

Product name	Marketed by	Uses
<i>Niosome+ Perfected Age Treatment</i>	Lancome	Removes wrinkles
<i>Niosome+</i>	Lancome	Foundation cream, clear and white skin tone
<i>Mayu Niosome Base Cream</i>	Laon Cosmetics	Whitening and moisturizing
<i>Anti-Age Response Cream</i>	Simply Man Match	Treatment of wrinkles
<i>Identik Masque Floral Repair</i>	Identik	Hair repair masque
<i>Identik Shampooing Floral Repair</i>	Identik	Hair repair shampoo
<i>Eusu Niosome Makam Pom Whitening Facial Cream</i>	Eusu	Skin whitening

Tabla 2. Tabla de algunos de los productos que incluyen niosomas en su formulación, su marca y los usos para los que se emplean (Verma et al., 2018).

- C. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN) y transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC): En primer lugar, vamos a explicar las SLN. Este tipo está compuesto por una monocapa de surfactantes con un contenido de naturaleza oleosa o lipídica. Son utilizados con sustancias lipofílicas, hidrofílicas o poco hidrosolubles (Verma et al., 2018).

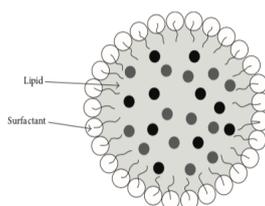


Figura 3. Representación gráfica de la estructura de una SLN (Joshi et al., 2014).

Son muy utilizados en cosmocéuticos debido a que presenta una serie de ventajas como estar formados por lípidos fisiológicos y biodegradables que explica su baja toxicidad; su pequeño tamaño asegura que está en estrecho contacto con el estrato córneo, lo que aumenta la penetración de las moléculas activas a través de la piel.

Además presentan propiedades que le confieren resistencia ante la radiación UV, por lo que aumentan la fotoprotección y reducen los efectos laterales cuando son combinados con cremas solares; también tienen propiedades oclusivas, por lo que pueden ser utilizados para aumentar la hidratación de la piel; cuando son utilizados en perfumes

permiten prolongar su duración en el tiempo; por último son ideales para ser utilizados en cremas de día (Verma et al., 2018).

Algunos ejemplos productos comercializados que usan este tipo de formulación se muestran en la Tabla 3.

Product name	Marketed by	Uses
Allure Body Cream	Chanel	Body moisturizer
Allure Parfum Bottle	Chanel	Perfume
Allure Eau Parfum Spray	Chanel	Perfume
Soosion Facial Lifting Cream SLN Technology	Soosion	Antiwrinkle cream
Phyto NLC Active Cell Repair	Sireh Emas	Skin rejuvenation, overcomes hyperpigmentation, moisturizing & skin firming

Tabla 3. Tabla de algunos de los productos que incluyen SLN en su formulación, su marca y los usos para los que se emplean (Verma et al., 2018).

Los inconvenientes que muestra este tipo de formulación, como la baja capacidad de carga de las moléculas bioactivas, y la liberación previa de su contenido durante el almacenamiento debido a su estructura, son solucionados mediante la aparición de un nuevo tipo de *carrier* desarrollado a partir de SLN: los *carriers* lipídicos nanoestructurados (NLC). Además esta nueva formulación mantiene todas las ventajas de los SLN (Verma et al., 2018).

El primer producto con nanopartículas lipídicas nació en Octubre de 2005, *NanoRepair Q10* de Dr. Rimpler (Müller et al., 2007). Otros productos que presentan este tipo de estructura se muestran en la Tabla 4.

Product name	Marketed by	Uses
Cutanova-Cream Nanorepair Q10	Dr. Rimpler	Smoothing of fine lines, promotes restructuring of skin & aging
Intensive Serum Nanorepair Q10	Dr. Rimpler	Antiwrinkle serum, fights sign of aging
Cutanova Cream Nanovital Q10	Dr. Rimpler	Antiaging treatment with UV-protection, protective,
Iope Supervital Extra Moist Softner	Amore Pacific	Moisturizes dry and rough skin
Iope Supervital Extra Moist Eye Cream	Amore Pacific	Removes eye wrinkles, dullness, and poor elasticity
Surmer Masque Crème Nano-Hydratant	Isabelle Lancray	Restricting dry and dehydrated skin, reduction of wrinkles and fine lines
Olivenöl Augenpflegebalsam	Dr. Theiss/Medipharma cosmetics	Removes wrinkles, eye rings, and swelling of eyes
Olivenöl Anti Falten Pflegekontrat	Dr. Theiss/Medipharma Cosmetics	Antiwrinkle and skin tightening
Regenerations Cream Intesive Ampoules	Scholl	Promotes cell regeneration and smoothes wrinkles
Swiss Cellular White Illuminating Eye Essence	La prairie	Removes under eye darkness and discoloration
Surmer Crème Légère Nano-Protection	Isabelle Lancray	Intensely hydrating

Tabla 4. Tabla de algunos de los productos que incluyen NLC en su formulación, su marca y los usos para los que se emplean (Verma et al., 2018).

- D. Nanoemulsiones: Se tratan de dispersiones líquidas cinética y termodinámicamente estables, donde se combinan una fase acuosa y una fase oleosa con un surfactante. Su composición puede ser modificada dando lugar a diferentes tipos: aceite en agua (W/O), agua en aceite (O/W) o emulsión bicontinua (Shah et al., 2010).

Poseen un interior lipofílico rodeado de una monocapa de fosfolípidos, por lo que son adecuadas para albergar componentes lipofílicos. Se caracterizan por una viscosidad baja,

elevada estabilidad cinética, elevada área interfacial y por una elevada capacidad de solubilización (Verma et al., 2018).

Cuando son empleadas en la formulación de cosmocéuticos proporcionan una penetración rápida, transporte activo de sus ingredientes e hidratación de la piel (Verma et al., 2018).

Son utilizados en desodorantes, protectores solares, champús, lociones, laca de uñas, acondicionadores y serums para el pelo (Özgün, 2013). Algunos ejemplos de productos comercializados que emplean nanoemulsiones en su formulación se muestran en la Tabla 5.

Product name	Marketed by	Uses
Korres Red Vine Hair Sun Protection	Korres	Prevents hair color from fading away
Nanocream	Sinerga	Wet wipes
Vital Nanoemulsion A-VC	Marie Louise	Nutrition and miniaturization
Bepanthol-Protect Facial Cream Ultra	Bayer HealthCare	Moisturizing, antiaging, and antipollution
Coco Mademoiselle Fresh Moisture Mist	Chanel	Prolongs fragrance effect
Precision-Solution Déstressante Solution Nano Émulsion Peaux Sensitivity	Chanel	Moisturizer
Coni Hyaluronic Acid & Nanoemulsion Intensive Hydration Toner	Coni Beauty	Skin hydration
Phyto-Endorphin Hand Cream	Rhonda Allison	Softens and smoothes the skin
Nanovital Vitanics Crystal Moisture Cream	Vitacos Cosmetics	Skin moisturizing, elastic, and lightening effects
Vitacos Vita-Herb Nona-Vital Skin Toner	Vitacos Cosmetics	Moisturizer

Tabla 5. Tabla de algunos de los productos que incluyen nanoemulsiones en su formulación, su marca y los usos para los que se emplean (Verma et al., 2018).

- E. **Nanocristales:** Se trata de agregados formados de cientos o miles de átomos combinados en forma de racimo (Figura 4), usados principalmente para la liberación de compuestos poco solubles (Keck y Müller, 2006). Incrementan la penetración a través de la piel debido a que son capaces de aumentar la solubilidad de saturación (aumentan el gradiente de concentración), aumentan la velocidad de disolución y además permiten una elevada adhesión (Meinke et al., 2014)

En 2007 el primer producto con nanocristales en su formulación fue lanzado al mercado por Juvena en Suiza, éste es *Juvedical having rutin* (Joshi et al., 2014); al que siguieron otros productos de marcas como La Prairie y Lancôme.

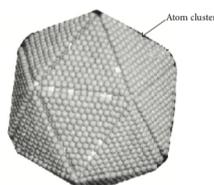


Figura 4. Representación gráfica de la estructura de un nanocrystal (Joshi et al., 2014).

- F. **Dendrimeros:** Presentan una estructura ramificada y a menudo adoptan una morfología esférica tridimensional. Las generaciones de dendrimeros están determinadas por el número total de series de ramas, de manera que si está formada por una sola serie será de primera generación, y si está compuesta por dos será de segunda generación. Se caracterizan por ser extremadamente pequeños y por tener propiedades como monodispersión, polivalencia y estabilidad que los hacen ideales para la liberación con

precisión y selectividad (Verma et al., 2018), (Joshi et al., 2014).

Son ampliamente usados en productos para el cuidado de la piel, del cabello o de las uñas. Empresas como L'Oréal, The Dow Company, Wella o Unilever tienen numerosas patentes de productos con dendrímeros (Verma et al., 2018).

Además de todos estos vehículos se emplean otros como son las partículas polimerizadas, el PLA (Poly lactic acid) y PLGA (Poly Lactic- co-Glycolic Acid); estructuras moleculares más grandes como los fullerenos; o estructuras de diferentes componentes inorgánicos como metales, óxidos metálicos o sílice. De este último grupo podemos destacar las nanopartículas de oro y plata, muy empleadas debido a su potente efecto antifúngico y antibacteriano.

Por último, existen numerosas investigaciones para la aplicación de los cubosomas en los cosmocéuticos, así como los nanotubos de carbono, ya empleados en productos para la coloración del pelo.

4.1.4 CATEGORÍAS DE NANOCOSMOCÉUTICOS

Dentro del gran grupo de los cosmocéuticos existe una diversidad de productos que a su vez pueden clasificarse en distintas categorías según su finalidad:

- Cuidado de la piel (*skin care*)
- Cuidado del cabello (*hair care*)
- Cuidado de los labios (*lip care*)
- Cuidado de las uñas (*nail care*)

- [Cuidado de la piel](#)

“El cuidado de la piel se está convirtiendo definitivamente en una gran área de la nanociencia” dice Neil Gordon, presidente de *Canadian NanoBusiness Alliance* (Deutsch, 2005).

El cuidado de la piel representa un 43% del mercado de los cosmocéuticos, en este caso la piel no es una barrera que tiene que atravesar, como es el caso de los medicamentos, si no que es el *target* de las moléculas activas que componen estos productos (Bugaj, 2015).

La piel es un tejido complejo compuesto por tres capas: la epidermis, dermis e hipodermis. A medida que pasan los años, el colágeno y las fibras de elastina que mantienen la piel firme, se van debilitando lo que da lugar a cambios en la piel como arrugas, flacidez e imperfecciones; a pesar de que estos cambios aparecen en la superficie, son realmente originadas en la segunda capa de la piel, la dermis (Kaur y Agrawal, 2008). Hasta hace relativamente poco, la mayoría o prácticamente todos los tratamientos de la piel solo trataban la capa de la superficie.

Otro gran problema con la piel es el llamado foto-envejecimiento. Se trata del daño provocado por el sol, que da lugar a la aparición de arrugas en edades cada vez más tempranas. Se debe al aumento de la radiación UV, consecuencia de la degeneración de la capa de ozono. Esta radiación produce daño en el ADN de las células de la piel que comienzan a mutar y dar lugar a un crecimiento anormal de las mismas (Kaur y Agrawal, 2008).

Como solución a estos problemas una nueva línea de cosmocéuticos que usan la ciencia de la nanotecnología ha ido surgiendo para la liberación de moléculas activas en las capas más profundas de la piel con el objetivo de rejuvenecer y revitalizar la piel desde dentro hacia fuera. Estos productos han sido clínicamente probados para la reconstrucción de una piel sana a nivel celular (Kaur y Agrawal, 2008).

El tamaño nanométrico de las partículas que componen los nanocosmocéuticos permite que puedan penetrar mucho más profundo a través de la piel, potenciando el efecto del producto, tal y como se muestra en la Figura 5 (TNSolution, 2015).

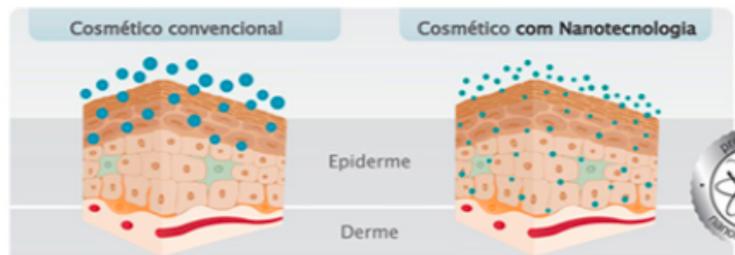


Figura 5. Representación gráfica de la penetración en la piel de un cosmético tradicional y uno con nanotecnología (TNSolution, 2015).

Dentro de este grupo destacan las cremas de protección solar, las hidratantes, los productos destinados al antienvjecimiento y a la limpieza de la piel.

- Protectores solares: Son empleados para proteger la piel de los daños asociados a la exposición al sol. Los protectores solares son considerados actualmente por los dermatólogos productos esenciales que deben ser utilizado por los pacientes en el día a día, y las mejoras en este tipo de productos son una de las principales innovaciones conseguidas gracias a la nanotecnología.

Ingredientes minerales de tamaño nanométrico como el óxido de Zinc (ZnO) y el dióxido de Titanio (TiO₂) están aprobados para ser empleados en la protección de la piel de la radiación solar. Llevan a cabo su acción reflejando los rayos UVA y UVB desde las capas más profundas de la piel, sin producir irritación (Smijs y Pavel, 2011). Mediante el empleo de nanopartículas se supera el principal efecto negativo de las lociones solares convencionales, que dejan una capa blanquecina sobre la piel; mientras que con las nanopartículas se obtienen productos cristalinos, menos grasos, que dan lugar a un mejor aspecto visual tras su aplicación (Kumari et al., 2017).

- Productos antienvjecimiento: Se trata de los principales nanocosmocéuticos del mercado. Son productos destinados a combatir el envejecimiento, formulados en forma de nanocápsulas, nanoesferas, liposomas o niosomas (Verma et al., 2018).

Se entiende envejecimiento de la piel como la modificación de la superficie de la misma con la aparición de arrugas, la pérdida de la suavidad y textura, la aparición de manchas, alteración de su función barrera y aparición de sequedad. Todos estos procesos pueden estar asociados a la exposición a químicos, al estrés, la contaminación, la radiación UV

o IR, o incluso al roce. En este proceso de envejecimiento y formación de arrugas ejerce un papel fundamental el colágeno, cuya cantidad disminuye con el paso de los años (Kumari et al., 2017).

Existe una gran variedad de productos en el mercado que tienen como objetivo combatir estos efectos, y gran parte de ellos incluyen en su formulación nanopartículas. Uno de ellos es *Revitalift* de L'Oreal, se trata de una crema antiarrugas que posee como ingrediente principal Pro-retinol A en forma de nanosomas (Kumari et al., 2017); el retinol es un compuesto que ejerce su función en la piel aumentando el contenido en agua, aumentando la hiperplasia y potenciando la renovación celular y la síntesis de colágeno. Como consecuencia, son capaces de reducir las líneas de expresión y las arrugas (Joshi et al., 2014).

Otro producto que ejerce una función similar es *Hydra Zen Cream* de Lancôme, que contiene triceramida nanoencapsulada (Joshi et al., 2014).

- Cremas hidratantes: Se trata de productos muy útiles en distintas enfermedades de la piel, como piel atópica, dermatitis, psoriasis... (Verma et al., 2016).

La principal barrera de la piel es el estrato córneo, capa en la que el agua se evapora rápidamente dando lugar a deshidratación. Mediante el uso de hidratantes se forma una fina capa humectante en la piel que permite evitar esta deshidratación y aportar flexibilidad a la piel, mejorando la apariencia de la misma (Joshi et al., 2014).

En la formulación de estos productos se utilizan liposomas, nanoemulsiones y SLN debido a que son capaces de proporcionar un efecto prolongado (Verma et al., 2018).

- Limpiadores de la piel: La limpieza frecuente de la piel es básica para mantenerla en las mejores condiciones, por ello la importancia de este tipo de productos.

La piel está cubierta de una capa hidrolipídica, fundamental para la defensa del organismo ante el ataque de organismos patógenos, en muchas ocasiones los microorganismos que entran en contacto con esta capa reaccionan con sus componentes liberando compuestos de desecho que pueden dar lugar a malos olores. Además en función de la zona de nuestro cuerpo encontramos la secreción generada por glándulas sebáceas y sudoríparas, además de la suciedad y contaminación del ambiente que son atraídas por la piel (Joshi et al., 2014) (Kumari et al., 2017).

Los productos de limpieza permiten eliminar estos compuestos que generan malos olores, mal aspecto o que pueden alterar la salud de la piel. Muchos de ellos incluyen en su formulación nanopartículas para aumentar su eficacia, como es el caso de nanopartículas de plata que actúan como desinfectantes y descontaminantes (Joshi et al., 2014).

Uno de estos productos es *Nano Cyclic Inc.*, compuesto de nanopartículas de plata y productos naturales, lo que le permite atacar a bacterias, hongos, combatir el acné, proteger de los peligros del sol y disminuir las manchas de la piel.

- Cuidado del cabello:

Se trata de un grupo formado por productos como champús, acondicionadores, estimulantes del crecimiento del cabello, tintes y productos de acabado, que incluyen en su formulación vehículos como niosomas, nanoemulsiones, nanoesferas y liposomas para llevar a cabo su función (Hu et al., 2012).

Gracias a esta tecnología evitan la degeneración de la capa externa de las fibras del pelo, denominada cutícula (Joshi et al., 2014). En el caso de los champús permiten optimizar el tiempo de contacto con el cuero cabelludo y el pelo, en el que forma una capa protectora que permite mantener la humedad dentro de las cutículas (Rosen et al., 2015). Por otro lado, los acondicionadores tienen como finalidad mantener la suavidad, el brillo, sedosidad y facilitar el desenredado del pelo (Verma et al., 2018).

Las nanopartículas catiónicas de sericina son muy utilizadas en estos productos. Muchos estudios demuestran que se adhiere fácilmente al pelo y trata las cutículas dañadas (Kumari et al., 2017), como se muestra en la Figura 6, en la que se puede ver la diferencia de las condiciones de las fibras del pelo antes y después del tratamiento con sericina.



Figura 6. Cabello antes y después de tratamiento con sericina (Joshi et al., 2014).

- Cuidado de los labios:

También se ha aplicado la nanotecnología en productos destinados a aumentar la suavidad de los labios y su apariencia, como pintalabios, brillos labiales, bálsamos o voluminizadores. La suavidad se aumenta gracias a que impiden la pérdida de agua transepidérmica. Además, son capaces de aumentar el tiempo de permanencia de los productos y por tanto prolongar su efecto. En el caso de los voluminizadores, contienen en su formulación liposomas que ayudan a llevar a cabo su función de aumento del volumen del labio, de hidratarlo, perfilarlo y rellenar las arrugas del contorno (Verma et al., 2018).

El instituto de investigación de Biociencia de Korea tiene una patente que demuestra que es posible conseguir mayor tiempo de duración en estos productos usando nanopartículas de oro y plata (Europa, Patente Nº 1909745A1, 2008). Además, también se ha demostrado que la distribución homogénea de los pintalabios se puede conseguir gracias al uso de nanopartículas de sílice (Kumari et al., 2017).

Un ejemplo de producto en el mercado es *Lip Tender*, de Kara Vita, que contiene en su formulación nanoesferas para la hidratación de los labios.

- Cuidado de las uñas:

Los productos para las uñas en los que se utiliza la nanotecnología presentan una serie de ventajas frente a los convencionales. Entre ellas podemos destacar que son capaces de aumentar la fuerza y resistencia de las uñas, secarse con mayor rapidez y tener mayor duración. Además son más fáciles de aplicar gracias a su elasticidad, que permite su aplicación sin agrietamiento (Kumari et al., 2017) (Europa, Patente Nº 1986594A2, 2008).

Además, las nanopartículas permiten añadir antifúngicos en los productos para las uñas, lo que permite que puedan ser utilizados para combatir los hongos (Kumari et al., 2017).

- Otros:

Otro grupo de productos en el que se está comenzando a emplear la nanotecnología es el de los perfumes, en los que proporcionan una mayor duración de los mismos. Es el caso de *Chanel's Allure*, un perfume en el que han sido incorporados SLN, que permiten que la fragancia se libere a menor velocidad y por tanto aumentan la duración de su efecto (Verma et al., 2018).

Chanel Allure fue uno de los primeros perfumes en los que se incorporaron nanomateriales. Al principio se utilizaron nanoemulsiones, y posteriormente éstas fueron sustituidas por SLN. Un estudio demostró que la inclusión de SLN en la formulación del perfume permitía una liberación prolongada del mismo. De esta manera, después de 6 horas de la aplicación del perfume, aquella formulación en la que se incluía los SLN había liberado un total de 75% del mismo, mientras que aquel en el que tan solo se incluía nanoemulsiones se había liberado un 100% (Pardeike et al., 2009). En la siguiente figura (Figura 7) se compara la liberación prolongada obtenida al incluir SLN en la formulación (Preifac, Apifil), con la liberación no prolongada que se obtiene cuando se incluye el perfume en una nanoemulsión.

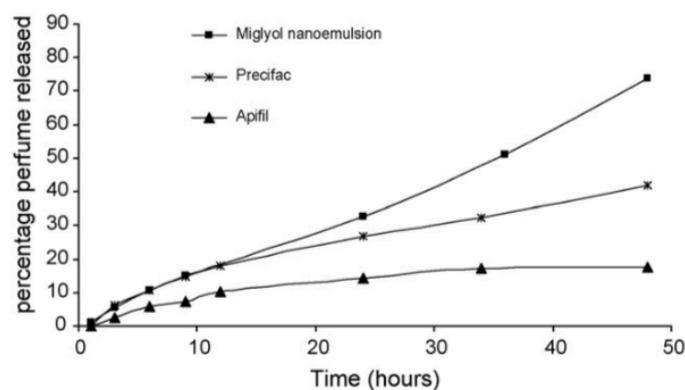


Figura 7. Representación gráfica del perfil de liberación del perfume respecto al tiempo (Pardeike et al., 2009).

4.2 TOXICIDAD:

4.2.1 INTRODUCCIÓN

El aumento del uso de las nanopartículas en la industria ha creado nuevas oportunidades, pero también está relacionado con el aumento de los riesgos e inseguridades. Como consecuencia del aumento de producción y uso de productos con nanomateriales, también se ha incrementado el número de trabajadores y consumidores expuestos a estos materiales (Joshi et al., 2014). A pesar de que la información sobre la toxicidad de las nanopartículas y nanomateriales no es mucha, se sabe lo suficiente como para ser conscientes de que muchos productos y nanomateriales podrían constituir un riesgo para la salud humana y el medio ambiente, en comparación con los productos convencionales (Maynard, 2006).

Las nuevas propiedades características de las moléculas nanométricas son las responsables de estos efectos tóxicos. Por esto cada vez es mayor el esfuerzo en la investigación para conocer qué toxicidad podría estar inherente con el uso de estos sistemas. El objetivo es controlar lo máximo posible los potenciales riesgos que pudieran ir asociados con las nanopartículas, ya que van a seguir siendo utilizadas.

La mayor preocupación por parte de los consumidores por la seguridad de las nanopartículas contenidas en los productos que consumen, ha llevado a la industria cosmética a la realización de numerosos estudios de seguridad previo a la salida al mercado. El objetivo es demostrar en la mayor medida la ausencia de efectos tóxicos para evitar una disminución en el consumo de los productos que contengan estas partículas.

4.2.2 BIOCMPATIBILIDAD

La toxicidad de las nanopartículas depende de una gran variedad de propiedades como son el área superficial de la misma, el revestimiento, estructura, tamaño y la capacidad que tengan de agregación. El área superficial es la principal razón por la cual presentan mayor riesgo para la salud que la misma concentración de partículas con tamaño mayor. Además, la toxicidad también depende de su composición química (Yah et al., 2011).

El tamaño y la toxicidad de las partículas están relacionadas: cuánto menor es el tamaño, mayor es la relación del área superficial con el volumen, y como consecuencia mayor es la reactividad química y biológica (Verma et al., 2018).

Se conoce que el tamaño de estas partículas les permite atravesar la membrana celular y pasar a su interior. Pero, existen pruebas de que determinados tipos de partículas pueden generar daño en las células en las que penetran (Maynard, 2006), ya que una vez han penetrado en el interior celular pueden ser capaces de generar inflamación y daño, como consecuencia del estrés oxidativo (Nentwich, 2010).

4.2.3 RUTAS DE EXPOSICIÓN

Los riesgos para la salud humana dependen del grado de exposición y de la ruta por la cual acceden estas partículas en el organismo. Las rutas por las que el ser humano puede exponerse a estas partículas son inhalación, ingestión y a través de la piel.

- A. Inhalación: según el *National Institute of Occupational Health and Safety*, la ruta más común de exposición a las nanopartículas es la de la inhalación. Los consumidores pueden inhalar estas partículas y exponerse a sus efectos a través de la vía respiratoria, mientras consumen productos que las contienen. Estos productos pueden ser perfumes, desodorantes, aerosoles o polvos. Además, los trabajadores quedan expuestos al peligro de estas partículas durante el proceso de producción (Tsuji et al., 2006).

Según los resultados de estudios realizados en animales, la mayor parte de las nanopartículas inhaladas penetran en el tracto pulmonar y pueden viajar por los nervios de la vía nasal al cerebro, e incluso alcanzar otros órganos a través de la vía sanguínea (Tsuji et al., 2006).

La toxicidad pulmonar ha sido la más estudiada, al ser la principal vía de exposición. Estudios *in vivo* realizados sobre células pulmonares de roedores demuestran el efecto tóxico de las nanopartículas de TiO₂, empleadas en la producción de protectores solares. Estas partículas producen estrés oxidativo y la liberación de mediadores de inflamación (Singh et al., 2007).

- B. Ingestión: las nanopartículas pueden ser ingeridas de manera no intencionada a través del contacto de las manos con la boca. Además, también pueden ser ingeridas a partir de cosmocéuticos que se aplican en los labios o boca, como los pintalabios (Hoet et al., 2004). La mayor parte de las nanopartículas son eliminadas del organismo después de la ingestión, pero una pequeña fracción puede ser captada y distribuida por los distintos órganos (Raj et al., 2012).

Aunque en la evaluación de la toxicidad gastrointestinal el número de estudios realizados sea menor, se han demostrado efectos tóxicos por parte de distintos tipos de partículas, como son la disminución de la viabilidad o la alteración de la integridad del ADN (Jos et al., 2009).

- C. Piel: Ha sido demostrado que las partículas de tamaño <10nm pueden penetrar más fácilmente que aquellas que tienen un tamaño >30nm (Verma et al., 2018).

Los nanoproductos aunque sean aplicados superficialmente pueden penetrar a través de los poros de la piel y los folículos del pelo (Kumari et al., 2017). Las partículas pueden penetrar por esta vía a partir del aire en el ambiente laboral, y mediante el uso de cosméticos y cremas solares que las contienen.

Se han realizado diferentes estudios para determinar la capacidad de las partículas para

atravesar la piel, llegando a la conclusión que muchas de ellas no pueden atravesare el estrato córneo, aunque pueden acumularse en los folículos pilosos. Otras muchas si serán capaces de atravesarlo y acumularse en la dermis. Además, se ha observado que la piel solo actúa como barrera efectiva frente a los nanomateriales cuando se encuentre sana e intacta (Jos et al., 2009).

En la evaluación de la toxicidad dérmica también se han realizado estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. En el caso de los nanotubos de carbono se ha demostrado que inducen citotoxicidad y estrés oxidativo en queratinocitos humanos y roedores (Jos et al., 2009).

Después de ser absorbidas las nanopartículas pueden distribuirse por la vía sanguínea o linfática, alcanzando distintos órganos y produciendo diferentes efectos sistémicos. Su toxicidad dependerá también del tiempo de permanencia en estos órganos en los que se depositan (Jos et al., 2009). Como consecuencia de esta distribución serán capaces de tener efecto tóxico sobre otras partículas como las renales, hepáticas y neuronas. Además, su interacción con las moléculas de ADN es la razón por la cual pueden generar cáncer o afectar a la fertilidad (Singh et al., 2009).

Además, también se intenta conocer el impacto que pueden llegar a tener las nanopartículas en el medio ambiente. Se conoce que muchos nanomateriales al ser de larga duración van a permanecer en el ambiente mucho después del uso de los productos de los que forman parte (Maynard, 2006). Se está estudiando el efecto que tiene esta permanencia en el ambiente.

Dado que los avances en nanotecnología son indudables y está previsto que sigan aumentandp algunos años, es evidente la necesidad de establecer una línea de trabajo que apoye la expansión de una nanotecnología segura. El objetivo tendría que ser que fuera a nivel internacional, sin embargo, una expectativa más realista sería a nivel nacional con una estructura adecuada que permitiera la colaboración y coordinación por parte de los diferentes países (Maynard, 2006). Una de las medidas necesarias sería a nivel del proceso de producción, donde los trabajadores se encuentran expuestos a gases peligrosos que pueden ser inhalados dando lugar a enfermedades respiratorias (Wang et al., 2008).

4.3 IMPACTO INTERNACIONAL

4.3.1 NANOTECNOLOGÍA

- [Impacto económico](#)

Debido la gran diversidad de aplicaciones, su impacto económico es inevitable, ya que ha originado un gran interés por parte de organismos, instituciones y empresas de los países más desarrollados. Su rápida evolución ha hecho que se convierta en una de las claves para la estimulación de la innovación y el desarrollo de nuevos negocios para aquellos sistemas económicos que quieren ser protagonistas de la era de la globalización.

Los recursos utilizados por parte de los diferentes países están en constante crecimiento, tanto

aquellos del sector público como del privado. Pero para que estos recursos invertidos obtengan sus frutos y den lugar a un crecimiento económico, es importante que exista innovación, que depende directamente de la investigación (Busquin, 2004).

En este entusiasmo nanotecnológico, numerosas iniciativas han sido desarrolladas desde el primer momento por parte de los diferentes gobiernos con el objetivo de estimular la investigación de la nanociencia y nanotecnología. Se estima que el gasto público a nivel mundial pasó de 430 millones de dólares en 1997 a 3 mil millones de dólares en 2003 (Roco, 2004).

Como se ha explicado, la nanotecnología experimentó una gran evolución en tan solo pocos años, en la Figura 8 se muestra como fue el crecimiento del mercado de esta tecnología de 2006 a 2015, según las principales aplicaciones de la misma. En ella se puede observar como los principales ámbitos en los que se emplea son tanto la química como el cuidado de la salud, por un lado, la aplicación en química se caracteriza porque fue la primera en ganar importancia con respecto al resto, pero no ha experimentado un importante crecimiento. Por otro lado, el cuidado de la salud sí que experimentó un crecimiento destacable que hizo que se convirtiera en el sector más importante a partir de 2013.

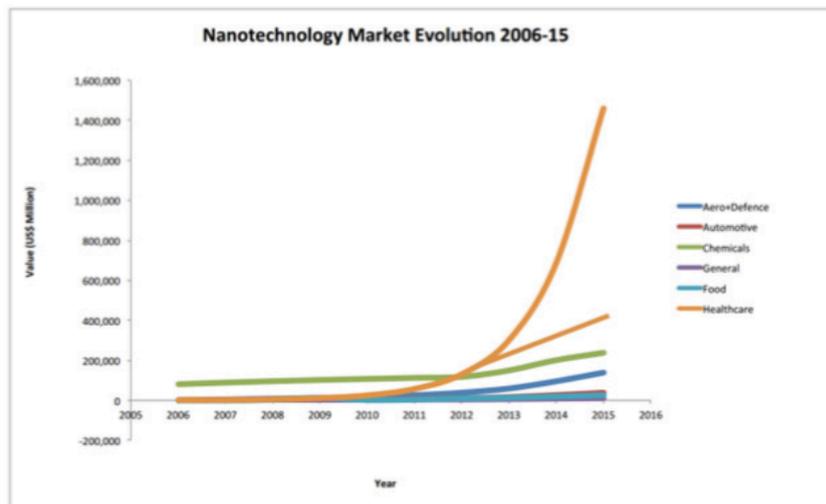


Figura 8. Evolución del mercado de la nanotecnología del año 2006 al 2015 (Irfan, 2016).

- Países líderes

Muchos países han ido desarrollando programas de i+D a los que destinan importantes inversiones para desarrollar nuevos productos. ¿Cuáles son los países líderes en este ámbito? El primero es Estados Unidos, con numerosos centros de investigación ligados a las principales universidades y empresas inversoras en nanotecnología. Siguiendo a USA se encuentran el conjunto de países de la Unión Europea y Japón.

Desde un primer momento Europa se dio cuenta de la importancia de esta nueva tendencia y fue desarrollando un fuerte conocimiento de la materia. Con respecto al gasto público, destina recursos a niveles que la hacen comparable con grandes potencias como USA y Japón.

- [Inversión en i+D](#)

En las próximas tablas (Tabla 6 y Tabla 7) se muestra cómo fue la inversión en i+D en nanotecnología en los países líderes, tanto en 2004 como en 2008. En ellas se demuestra lo mencionado anteriormente sobre las tres principales potencias. Además, al compararlas podemos observar cómo fue el crecimiento en tan sólo 4 años, pasando de una inversión mundial en 2004 de 3850 millones de euros a 6985 millones de euros (7849 millones de dólares americanos) en 2008; prácticamente el doble.

Cuadro 2	
Inversión en I&D en nanotecnología en países líderes (2008)	
<i>País (estimado)</i>	<i>Inversión en millones de dólares</i>
Mundo	7,849
Unión Europea	2,440
Estados Unidos	1,821
Japón	1,128
Rusia	1,076
Alemania	541
China	510
Corea del Sur	350
Reino Unido	184
Taiwán	97
India	50

Tabla 6. Tabla que incluye la inversión en i+D en los países líderes durante el año 2008 / millones de dólares (Roco, 2011).

EUA	910 (Federal) + 333.3 (Estatal)
UE	915 (Estado) + 370 (Comisión)
Japón	750
China - Taiwan	83.3 + 75.9
Total	3,437
<i>Total Mundial</i>	<i>3,850</i>

Tabla 7. Tabla que incluye el gasto público en nanotecnología en el año 2004 / millones de euros (Delgado Ramos, 2008).

Anteriormente se mostraba el gasto público a nivel mundial destinado al desarrollo de la nanotecnología. Pero ¿cómo se preveía que iba a afectar esta inversión en el crecimiento del mercado de productos relacionados con la nanotecnología? En la Figura 9 se representa la estimación elaborada por la Comisión Europea sobre el crecimiento de este mercado desde 2000 hasta 2016, en miles de millones de euros.

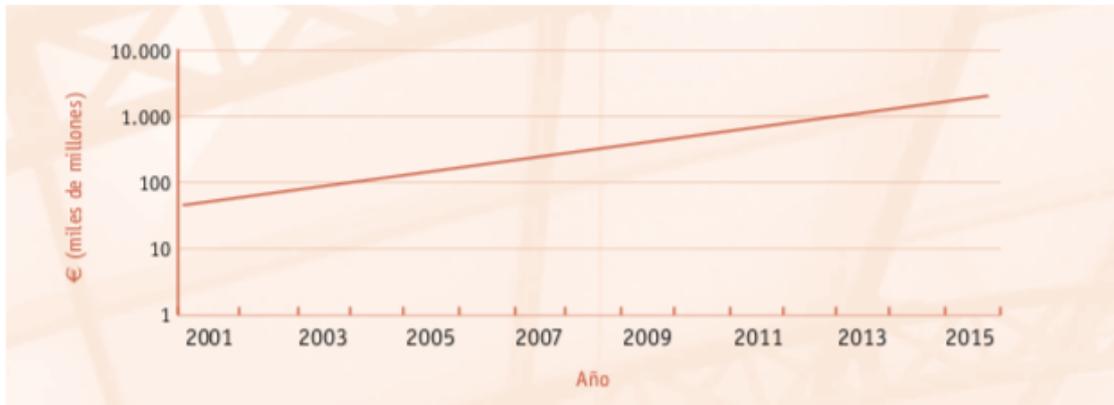


Figura 9. Estimación del crecimiento del mercado de la nanotecnología 2000-2016, según la Comisión Europea (Commission of the European Communities, 2004).

4.3.2 NANOTECNOLOGÍA Y MERCADO COSMÉTICO

La nanotecnología ofrece grandes oportunidades tanto para el avance en la investigación como para los distintos sectores del mercado. El mercado de los cosméticos no se queda atrás y el uso de esta nueva tecnología en sus productos es cada vez mayor.

Los cosméticos son artículos de lujo, es decir, no son necesarios para la supervivencia. Pero su uso ha aumentado notablemente en los últimos años y como consecuencia ha ido aumentando su investigación, producción y su control de calidad. El uso de ingredientes naturales, terapéuticos y principalmente el uso de la nanotecnología ha reforzado este crecimiento en todo el mundo (Nanda, 2018).

El crecimiento del mercado cosmético implica un aumento potencial de la producción de cosmocéuticos. Este aumento se debe principalmente, como ya se dijo anteriormente, al aumento de la preocupación por la salud.

Hoy en día todos los principales productores de cosméticos usan nanomateriales en sus productos. El gran impacto que tiene el uso de la nanotecnología en los cosméticos se muestra en las gigantescas inversiones destinadas a la investigación en este campo por parte de las grandes compañías de cosméticos como L’Oreal, Shiseido, Procter and Gamble... De hecho, su uso ofrece tantas oportunidades que muchos de los productos que ya estaban comercializados han sido reformulados para incluir nanopartículas, y así mejorar su efecto (Kaur y Agrawal, 2008).

En concreto, en 2005 Harvey Gideon, el vicepresidente ejecutivo de investigación y desarrollo de Estée Lauder, dijo que la compañía destinó el 25% de su presupuesto en este campo, mientras que 5 años antes, no se había enfocado más del 5% a este objetivo (Deutsch 2005).

Además, el importante papel que juega el mundo de los cosméticos en el avance de la nanotecnología se demuestra con la empresa L’Oreal, la cual poco después del comienzo de la aplicación de la nanotecnología en los cosméticos se convirtió en la 6ª empresa con mayor número de patentes, en relación con esta tecnología, a nivel mundial (Özgün, 2013).

Según una estimación realizada en base a Espacenet, esta figura representa el top 10 de las empresas de cosméticos según el número de patentes publicadas (Raj et al., 2012).

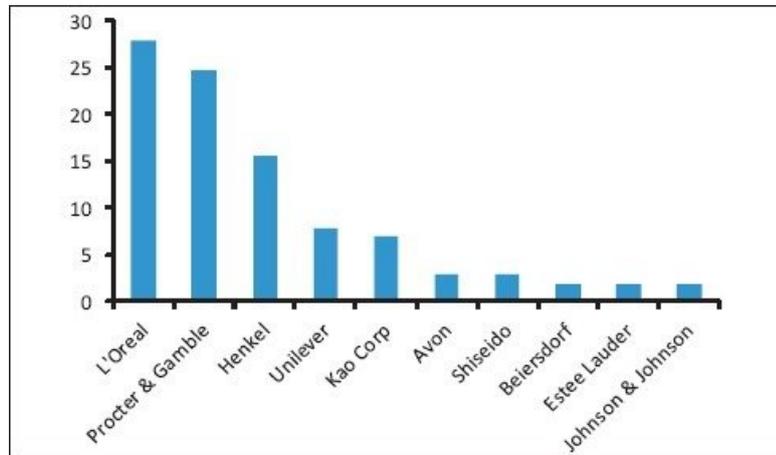


Figura 10. Representación gráfica del top 10 de las empresas de cosméticos (Raj et al., 2012).

Como podemos comprobar L'Oreal, es la empresa líder en este mercado. Esta compañía posee alrededor de 500 marcas de cosméticos, entre las que se encuentran Maybelline New York, Lancôme, Yves Saint Laurent, Biotherm, entre otros. Además es también líder en investigación de productos cosméticos e invierte gran parte de sus ingresos en i+D, en concreto en 2018 invirtieron 914 millones de euros para la investigación y desarrollo de sus productos (L'Oreal, 2018). Como consecuencia, gran parte de sus productos incluyen nanomateriales en su formulación. Podemos encontrar más información sobre el tipo de nanomateriales que usan en la página oficial de L'Oreal: <https://www.loreal.es/compromisos-en-materia-de-rsc/l%E2%80%99or%C3%A9al-respuestas/seguridad-productos-ingredientes/dudas-frecuentes>

Otra de las compañías más grandes es Procter&Gamble que está formada por marcas como Pantene, Herbal Essences y Olay, entre otras.

4.3.3 PATENTES

Una patente es una forma de derecho concedida por el gobierno a un inventor, dando al propietario de la patente el derecho de excluir a otros de hacer, utilizar, vender, ofrecer a vender e importar un invento por un período de tiempo limitado, a cambio de hacer pública la invención. Un invento tiene que cumplir tres requisitos: ser nuevo, no ser obvio y tener una aplicación industrial (Singh, 2017).

Según Gary Becker, premio Nobel de economía, las patentes son una herramienta necesaria para asegurar la innovación; pero también es clave la caducidad de las mismas.

La protección de patentes es un asunto clave tanto en el sector farmacéutico como cosmético. Ya que en estos sectores la mayoría de las compañías no desarrollarían nuevos productos si no existiera la protección ofrecida por las patentes.

Dentro de España, podemos destacar el trabajo realizado por la Universidad de Sevilla por el número de patentes nacionales presentadas o en las que participa. Ocupa el segundo puesto de todas las universidades en el ámbito nacional. La US solicitó en 2018 21 patentes nacionales, acumulando un total de 393, cantidad sólo superada por la Politécnica de Madrid con 577 patentes nacionales (Universidad de Sevilla, 2019).

Además, con respecto a las patentes internacionales, la Universidad de Sevilla es líder entre todas las universidades españolas con un total de 207 solicitudes. Estos resultados han sido apoyados por el Plan Propio de Investigación y Transferencia de la Universidad de Sevilla, entre la comunidad investigadora de la US. Gracias a su trabajo existe una creciente internacionalización de la actividad de investigación llevada a cabo en esta universidad. Además la publicación de patentes se materializa con contratos de transferencia tecnológica y de licencias de explotación de estas patentes (Universidad de Sevilla, 2019).

En este aspecto, destaca un sistema de administración oral de cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico neuropático. La empresa americana GrowBlow Life Sciences ha obtenido la licencia mundial de propiedad intelectual de este avance basado en nanotecnología. Esta innovadora formulación basada en nanotecnología destinada a aliviar el dolor crónico neuropático ha sido patentada por los investigadores Mercedes Fernández Arévalo y Lucía Martín Banderas, del grupo de investigación I+DNanomed de la Universidad de Sevilla.

- [Patentes en nanotecnología](#)

El hecho de que haya aumentado considerablemente el interés por la investigación en el campo de la nanotecnología ha dado lugar a que a nivel mundial hayan aumentado el número de patentes publicadas relacionadas con el uso de la nanotecnología. Sobre todo, en USA, Japón, China, Korea y la Unión Europea (Milanez et al., 2014).

El boom de las patentes en nanotecnología se muestra en la Figura 11. En ella se representa tanto el número de patentes anuales, como la tasa de crecimiento anual. Para calcular la tasa de crecimiento anual (G_i) se utiliza la siguiente ecuación, dónde N_i es el número de patentes en el año “i”, y N_{i-1} son las patentes publicadas en el año anterior (Milanez et al., 2014).

$$G_i = \frac{(N_i - N_{i-1}) \times 100}{N_{i-1}}$$

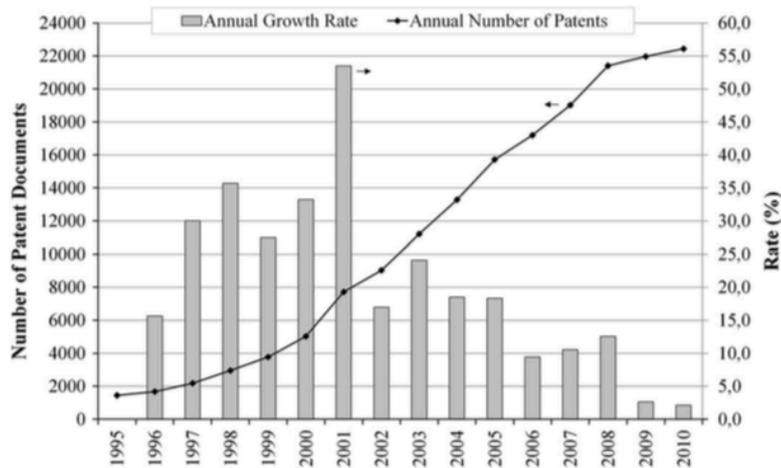


Figura 11. Representación gráfica del número de patentes de nanotecnología publicadas anualmente de 1995 a 2010. Se representa además la tasa de crecimiento anual (Milanez et al., 2014).

En la Figura 11 se puede observar un crecimiento de 1547%, pasando de 1451 documentos publicados en 1995 a los 22442 en 2010. El hecho de que la tasa de crecimiento sea mayor en 2001, se debe tanto al programa lanzado el año anterior en USA para promover la nanotecnología (*National Nanotechnology Initiative*), como al comportamiento en China, donde regularon la publicación de patentes durante ese año (Milanez et al., 2014).

En la Tabla 8 se muestra las patentes publicadas entre los 20 países más importantes durante el período de 1991 a 2012. Además, muestra la diferencia del crecimiento entre la década de 1991-2000, la década de 2001-2010 y el año entre 2011 y 2012. Gracias a estos datos, se puede llegar a la conclusión de la importancia que obtuvo la nanotecnología en el siglo 21 y como ha ido creciendo progresivamente. Si nos centramos en USA, país que ocupa el primer puesto en la publicación de patentes, se observa cómo el número de publicaciones de 2001-2010 es 4 veces mayor que en la década anterior. Y como en tan solo en un año (2011-2012) el número es casi el doble (Singh, 2017).

S. no.	Country	Total patents	1991–2000	2001–2010	2011–2012
1	USA	23,070	3597	13,947	5526
2	Japan	3332	534	1983	815
3	Korea (south)	1901	32	1114	755
4	Taiwan	1170	62	521	587
5	Germany	1079	119	687	273
6	France	799	160	396	243
7	China	591	1	262	328
8	Canada	408	56	256	96
9	Netherlands	349	30	198	121
10	Switzerland	284	61	156	67
11	Australia	218	28	144	46
12	UK	216	29	142	45
13	Israel	211	17	150	44
14	Sweden	165	21	100	44
15	Italy	161	24	109	28
16	Belgium	144	15	93	36
17	Singapore	126	2	90	34
18	Finland	72	8	43	21
19	India	60	2	28	30
20	Denmark	46	15	28	3

Tabla 8. Número de patentes publicadas por parte de los 20 primero países. Se incluye el número de publicaciones totales, las publicadas en 1991-2000, las publicadas de 2001-2010 y las publicadas de 2011-2012 (Singh, 2017).

En la Figura 12 se muestra el crecimiento de las aplicaciones de las patentes de nanotecnología, pero además se muestra no solo el total de las aplicaciones si no el total de las que no se superponen entre ellas, es decir, contando sólo una aplicación por cada una de las patentes.

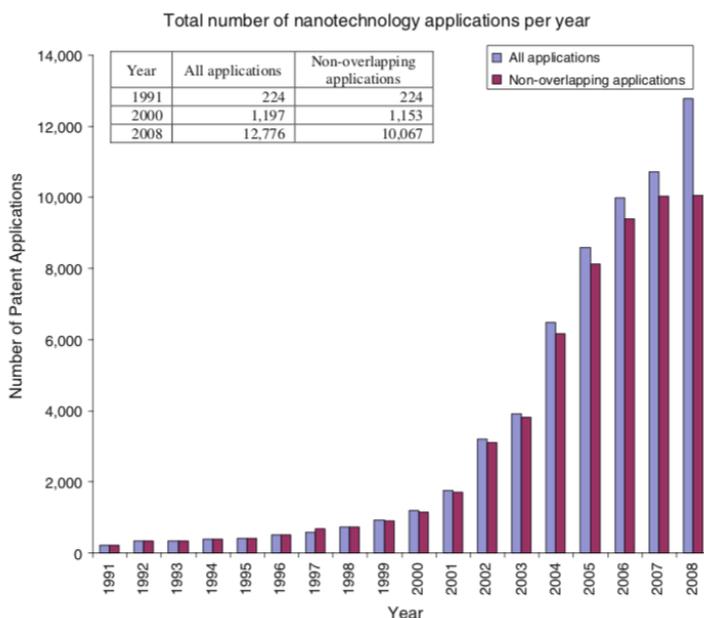


Figura 12. Representación del número de aplicaciones nanotecnológicas de las patentes publicadas anualmente de 1991 a 2008. Además se representa, junto al total de aplicaciones, una sola aplicación por patente publicada (Dang et al., 2009).

A partir de los datos anteriores, no sólo se observa el evidente crecimiento si no que se demuestra una de las propiedades que distinguen a la nanotecnología, el hecho de que sea multi disciplinar. Es decir, que abarca una gran variedad de disciplinas y como consecuencia cada una de las patentes publicadas puede tener aplicación en ámbitos muy diversos.

- [Patentes Nanocosmética](#)

Debido al hecho de que la nanotecnología es multi disciplinar, es complicado la clasificación de estas nuevas patentes por parte del investigador y de las personas encargadas de examinar cada una de las publicaciones (Singh, 2017). Entre estas disciplinas se encuentra la cosmética, por lo que determinar el crecimiento de la publicación de patentes en la nanocosmética es una tarea complicada.

Para mostrar una prueba de que el aumento de las publicaciones relacionadas con la nanotecnología, también se traduce en un aumento de aquellas destinadas a la cosmética se muestra la Figura 13. Esta gráfica está elaborada a partir de la base de datos Espacenet, y se muestra el número de patentes publicadas en los años entre 2000 y 2008 que contuvieran en su título o resumen las palabras “nano” y “cosmetic”. En ella se muestra un crecimiento de mayor importancia a partir del 2005.

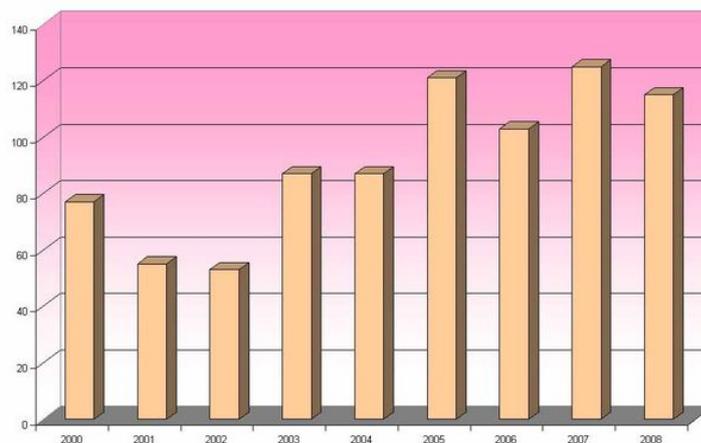


Figura 13. Número de patentes publicadas anualmente con las palabras “nano” y “cosmetic” (Espacenet, 2009).

En el ámbito de las patentes Europa queda representado por Alemania y Francia, que se encuentran entre los 20 países con mayor número de publicaciones. La razón por la cual Francia forma parte del grupo de países con mayor número de publicaciones en el ámbito es L’Oreal, empresa cosmética de Francia que se encuentra entre las empresas que más invierten en la investigación en el campo de la nanotecnología y que poseen mayor número de publicaciones (Kaur y Agrawal, 2008). En concreto, el número de patentes registradas en 2018 es de 505 (L’Oreal, 2018). En la actualidad cuenta con un total de 3405 patentes. Un ejemplo de alguna de estas patentes en las que se emplean nanomateriales es la patente EP 2941237, publicada en

Europa en 2018, que se trata de una composición espumante en forma de nanoemulsión (España, Patente N° 2693525T3, 2018).

4.4 REGULACIÓN COSMÉTICOS Y NANOTECNOLOGÍA:

La normativa que se presenta muy brevemente es la correspondiente a la Comisión Europea, ya que se encuentran diferentes instrumentos legales en diferentes partes del mundo.

4.4.1 NANOTECNOLOGÍA

Ante el rápido y amplio avance de la nanotecnología es necesaria la existencia de instrumentos legales capaces de orientar las actividades relacionadas con el uso de la misma. En la actualidad se considera como suficiente la normativa general aplicada a los químicos para regular esta nueva tecnología (Foladori y Invernizzi, 2016).

En el caso de la Comunidad Europea el instrumento utilizado para la regulación de las sustancias y preparados químicos es el REACH (registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos) (European Chemicals Agency, 2007). En 2011, la Comisión Europea publicó una recomendación sobre la definición de nanomaterial, que debía incluirse en el REACH entre otros (European Chemicals Agency, 2011).

Esta definición fue incluida junto a información sobre sus propiedades fisicoquímicas y el desarrollo de métodos para entender y valorar los riesgos de los mismos en la salud humana y el ambiente (Saldivar Tanaka, 2019).

4.4.2 NANOCOSMÉTICOS

En el caso de los productos obtenidos con esta técnica, como alimentos y cosméticos, se han ido adaptando reglamentos ya existentes (Saldivar Tanaka, 2019). En nuestro caso, dado que nos hemos centrado en el uso de la nanotecnología en los cosméticos nos centraremos en la reglamentación de los mismos, ya que es la empleada independientemente del uso de la nanotecnología.

En 2009 nació una nueva reglamentación en la que refuerza la seguridad de los productos cosméticos y simplifica la estructura para todos los operadores del sector (Dhull et al., 2015): Reglamento (CE) no 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de noviembre de 2009. En el artículo 16 de esta ley se hace referencia a los nanomateriales como “material insoluble o biopersistente y fabricado intencionalmente con una o más dimensiones externas, o una estructura interna, en la escala de 1 a 100 nm” (art. 16, Reglamento (CE) 1223/2009). Por lo que en la seguridad de los productos cosméticos tiene en cuenta los nuevos avances técnicos desarrollados, incluido el uso de nanomateriales.

Según este reglamento los productos cosméticos que contengan nanomateriales deben ser notificados seis meses antes de su salida al mercado (UE, 2009). El contenido en nanomateriales

deber estar indicado en el etiquetado con la palabra NANO. Además, la normativa obliga a llevar a cabo una evaluación de seguridad de todos estos productos, prohibiendo el uso de aquellos que resulten peligrosos para la salud. Para ello la Unión Europea pone a disposición de los productores de cosméticos una guía para una adecuada evaluación de seguridad de los nanomateriales empleados (Scientific Committee on Consumer Safety, 2012).

5 CONCLUSIÓN

1. La nanotecnología permite el desarrollo de sistemas con propiedades innovadoras interesantes para el desarrollo de productos destinados al cuidado de la salud, entre los que se encuentran los cosméticos. Son capaces de aportar beneficios tanto científicos, técnicos como económicos.
2. El avance de la cosmética ha dado lugar a la introducción de un nuevo concepto: cosmocéuticos. Productos que llevan a cabo la función tanto de cosmético como de medicamento, aportando beneficios en la superficie aplicada. A pesar del extendido uso de los cosmocéuticos, no son reconocidos como un grupo independiente a nivel global.
3. La nanocosmética permite el desarrollo de productos de innovación que diversifican la aplicación de los cosméticos. Existen numerosos *carriers* que hacen posible esta diversificación, ya que cada uno de ellos posee características particulares que los hacen apropiadas para un tipo determinado de productos.
4. Las nanopartículas presentan una toxicidad inherente a sus propiedades características. Entre los investigadores existe una mayor preocupación por la toxicidad, debido a que los consumidores prestan cada vez más atención a los riesgos asociados con los productos que consumen. Sin embargo, la toxicidad en las nanopartículas es inevitable, por lo que el objetivo de los investigadores es el máximo control posible de esta toxicidad asociada.
5. La diversidad de aplicaciones asociadas a la nanotecnología hace que su impacto económico sea inevitable. El crecimiento del uso de la nanotecnología ha sido creciente desde el inicio de su utilización.
6. Uno de los sectores en el que tiene mayor importancia es el cosmético, y se muestra con el crecimiento paralelo de del uso de la nanotecnología en la cosmética. La principal razón para el crecimiento del mercado cosmético es el aumento de la preocupación por la salud, bienestar, y la apariencia. En este mercado es destacable el papel ejercido en el desarrollo e innovación de productos por parte de la compañía L'Oréal.
7. Las patentes publicadas en los últimos años son otra muestra del crecimiento exponencial del uso de la nanotecnología. La nanotecnología es una ciencia multidisciplinar, lo cual hace difícil la clasificación de cada una de las patentes publicadas. Siendo difícil establecer el número de patentes que hayan sido destinadas al desarrollo de nuevos cosméticos.
8. La nanotecnología no tiene una regulación propia, en Europa está regulada por el REACH, destinada a las sustancias y preparados químicos. Por su parte, los nanocosméticos están regulados por la legislación aplicada a los cosméticos.

La conclusión global que podemos deducir de este trabajo es la gran importancia de la nanotecnología en la actualidad, ya que permite el desarrollo de productos de innovación en una gran variedad de sectores. Uno de los sectores en el que la nanotecnología ha sido fundamental para el desarrollo de nuevos productos ha sido el de los cosmocéuticos. La

nanocosmética ofrece grandes ventajas que han hecho que su mercado haya crecido en los últimos años de manera exponencial. Considero que el uso de la nanotecnología en el desarrollo de cosmocéuticos va a continuar creciendo. Por lo que sería necesario el desarrollo de una legislación propia que pueda ser aplicada a todos los nanomateriales, equipos empleados, así como a los productos obtenidos. Esta legislación, además, permitiría asegurar una mayor seguridad tanto en los espacios de trabajo como en los productos obtenidos. Por otro lado, la importancia que tienen los cosmocéuticos hoy en día, así como sus propiedades únicas, sugieren la necesidad de establecer un grupo independiente a nivel global en el que poder incluir este tipo de productos.

6 BIBLIOGRAFÍA

- Amato S, Farer A, Hoyte W, Pavlosky M, Smith R, Valdiviezo G, inventores. Coty Sas, titular. Coatings for mammalian nails that include nanosized particles. Patente Europea. EP1986594A2. 05-11-2008.
- Anne-Laure B, Jinglan L, inventores; L'Oréal, titular. Composición espumante en forma de nano- o microemulsión. ES 2693525T3. 1-8-2018
- Bahamonde-Norambuena D, Molina-Pereira A, Cantin M, Muñoz M, Zepeda K, Vilos C. Polymeric Nanoparticles in Dermocosmetic. *Int. J. Morphol.* 2015; 33(4): 1563-8.
- Blázquez M. Nanotecnología en dermofarmacia-TFG Facultad de Farmacia Universidad Complutense. Madrid; 2018.
- Blume G. Flexible liposomes for topical applications in cosmetics. *Sci. Appl. Ski. Deliv. Syst.* 2008; 269-81.
- Bugaj AM. Intradermal Delivery of Active Cosmeceutical Ingredients. En: Donnelly RF, Singh TRR, editores. *Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. 1.ª ed. Poznan, Poland: John Wiley & Sons, Ltd.; 2015. p. 210-42.
- Busquin P. Towards a European Strategy for Nanotechnology-Community Research. Bruselas; 2004.
- Commission of the European Communities. Communication from the European Commission: Towards a European strategy for nanotechnology. COM(2004) 338 final. Bruselas; 2004.
- Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. *European Union*, nº 262, 27 September 1976.
- Dang Y, Zhang Y, Fan L, Chen H, C. Roco M. Trends in worldwide nanotechnology patent applications: 1991 to 2008. *J. Nanopart Res.* 2009; 687-706.
- Delgado Ramos GC. Economía Política de la Nanotecnología. *Mundo Nano.* 2008; 1(1): 1-8.
- Deutsch CH. Cosmetics Break the Skin Barrier - The New York Times [Internet]. 2005 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2005/01/08/business/cosmetics-break-the-skin-barrier.html>
- Dhull K, Tripathy S, Dureja H. Cosmetics: Regulatory Scenario in USA, EU and India. *J. Pharm. Technol. Res. Manag.* 2015; 3(2): 127-39.
- Espacenet. Nano & cosmetics : volumetry of patents since 2000 [Internet]. 2009 [Consultado en Mayo de 2019]. Disponible en: <https://nanocolors.wordpress.com/2009/03/20/nano-cosmetics-volumetry-of-patents-since-2000/>
- España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, *Boletín Oficial del Estado*, 26 de julio de 2006, núm 178, pp. 18.
- European Chemicals Agency. Comprensión de REACH - ECHA [Internet]. 2007 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/regulations/reach/understanding-reach>
- European Chemicals Agency. Nanomateriales - ECHA [Internet]. 2011 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/regulations/nanomaterials>
- Foladori G, Invernizzi N. La regulación de las nanotecnologías: una mirada desde las diferencias EUA-UE. *Vigil. sanit. debate.* 2016; 4(2): 8-20.
- Hoet PHM, Brüske-Hohlfeld I, Salata O V. Nanoparticles - Known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnology.* 2004; 2(12): 1-15.
- Hu Z, Liao M, Chen Y, Cai Y, Meng L, Liu Y, et al. A novel preparation method for silicone oil nanoemulsions and its application for coating hair with silicone. *Int. J. Nanomedicine.* 2012; 7: 5719-24.
- Irfan MA. This is nanotechnology – one of the fastest growing markets in the world [Internet]. GAEU. 2016 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://gaeu.com/artiklar/this-is-nanotechnology-one-of-the-fastest-growing-markets-in-the-world/>
- Jos A, Pichardo S, Puerto M, Grilo A, Am C. Nuevos riesgos tóxicos por exposición a nanopartículas. *Toxicología.* 2009; 26: 87-92.

Joshi H, Yadav N, Verma A, Karki N, Lohani A. Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. *ISRN Dermatol.* 2014; 1-14.

Jung B, Lim Y, Kim J, Young Jeong J, Hwan Ha T, inventores; Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, titular. Cosmetic pigment composition containing gold or silver nano-particles. Patente Europea. EP1909745A1. 16-04-2008.

Kaur I, Agrawal R. Nanotechnology: A New Paradigm in Cosmeceuticals. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2008; 1(2): 171-81.

Keck CM, Müller RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 62(1): 3-16.

Krause J, Tobin G. Discovery, Development, and Regulation of Natural Products. En: Kulka M, editor. *Using Old Solutions to New Problems-Natural Drug Discovery in the 21st Century.* 1.^a ed. Charlottetown, Canada: IntechOpen; 2013. p. 1-35.

Kumar GP, Rajeshwarao P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—an overview. *Acta Pharm. Sin. B. Elsevier;* 2011; 1(4): 208-19.

Kumari K, Sharma PK, Gupta R. Nano-Cosmeceuticals : An emerging Novel trend towards Dermal care. *Adv. Cosmet. Dermatology.* 2017; 3(1): 1-12.

L’Oreal. Cifras clave de Investigación e Innovación: empleados, organización - Grupo L’Oréal [Internet]. 2018 [Consultado en Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.loreal.es/investigación-e-innovación/nuestro-modelo-de-innovación/investigación-e-innovación-en-cifras-clave>

Martin JA, Serena PA. De la Nanociencia a la Nanotecnología: en las fronteras de la Física del Estado Sólido. *Rev. Española física.* 2010; 23(4): 1-7.

Maynard AD. Nanotechnology: A Research Strategy for Addressing Risk. Project on Emerging Nanotechnologies. Woodrow Wilson Int. Cent. Sch. Pennsylvania; 2006.

Meinke MC, Müller RH, Keck CM, Ming Pyo S. Nanocrystals-a needle free injection of drug into the skin. *GD Jahrestagung.* 2014; 7(9): 28-9.

Melo A, Amadeu MS, Lancellotti M, De Hollanda LM, Machado D. The role of nanomaterials in cosmetics: National and international legislative aspects. *Quim. Nova.* 2015; 38(4): 599-603.

Milanez DH, de Faria LIL, do Amaral RM, Leiva DR, Gregolin JAR. Patents in nanotechnology: an analysis using macro-indicators and forecasting curves. *Scientometrics.* 2014; 101(2): 1097-112.

Mu L, Sprando RL. Application of Nanotechnology in Cosmetics. *Pharm. Res.* 2010; 27(8): 1746-9.

Müller-Goymann CC. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 58(2): 343-56.

Müller RH, Petersen RD, Hommoss A, Pardeike J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59(6): 522-30.

Nanda S. Nanocosmeceuticals: Retrospect, precepts and prospects. *Pharma Times.* Rohtak; 2018.

Nasir A, Amanpreet K, SL H. Niosomes: an Excellent Tool for Drug Delivery. *IJRPC.* 2012; 2(2): 479-87.

Naukas. Avances, límites y problemas de la Nanotecnología [Internet]. Naukas. 2018 [Consultado en febrero de 2019]. Disponible en: <https://naukas.com/2018/08/03/avances-limites-y-problemas-de-la-nanotecnologia/>

Nelson G, Kantuta C. Nanotecnología Conceptos Generales. *Rev. Inf. Tecnol. y Soc. RITS.* 2010; 5: 7-9.

Nentwich M. Nanotechnology in Cosmetics. *Nano Trust.* 2010; 8: 1-4.

NNI. National Nanotechnology Initiative. Supplement to the President’s 2019 Budget [Internet]. 2018 [Consultado en Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.nano.gov/>

O’Lenick AJ, Siltech J. Comparatively Speaking: Humectants vs. Emollients vs. Occlusive Agents [Internet]. *Cosmet. Toilet.* 2009 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/research/chemistry/57787362.html>

- Özgün S. Nanoemulsions in Cosmetics. Project Report. Anadolu; 2013.
- Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int. J. Pharm.* 2009; 366(1): 170-84.
- Prajapati BG, Patel NK, Panchal MM, Patel RP. Topical Liposomes in Drug Delivery : A Review. *IJPRT.* 2012; 4(1): 39-44.
- Raj S, Jose S, Sabitha M. Nanotechnology in cosmetics : Opportunities and challenges. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012; 4(3): 186-93.
- Reed RE. The Definition of «Cosmeceutical». *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1962; 13: 103-6.
- Reglamento (CE) 1223/2009, de 30 de noviembre, sobre los productos cosméticos del *Diario Oficial de la Unión Europea*, nº L342, de 22 de diciembre de 2019.
- Roco MC. Nanoscale Science and Engineering: Unifying and Transforming Tools. *AIChE J.* 2004; 50(5): 890-7.
- Roco MC. The long view of nanotechnology development: the National Nanotechnology Initiative at 10 years. *Nanopart Res.* 2011; 13: 427-45.
- Rosen J, Landriscina A, Friedman A. Nanotechnology-Based Cosmetics for Hair Care. *Cosmetics.* 2015; 2(3): 211-24.
- Saldivar Tanaka L. Regulando la nanotecnología. *Mundo Nano.* 2019; 12: 37-57.
- Sankhyan A, Pawar P. Recent trends in niosome as vesicular drug delivery system. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2012; 2(6): 20-32.
- Scientific Committee on Consumer Safety. Guidance of Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics [Internet]. 2012 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm
- Serena PA, Correia A. Nanotecnología: el motor de la próxima revolución tecnológica. *Apunt. Cienc. y Tecnol.* 2003; 9: 32-42.
- Shah P, Bhalodia D, Shelat P. Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Syst. Rev. Pharm.* 2010; 1(1): 24-32.
- Singh N, Manshian B, Jenkins GJS, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TGG, et al. NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials.* Elsevier Ltd; 2009; 30(23): 3891-914.
- Singh NA. Nanotechnology innovations, industrial applications and patents. *Environ. Chem. Lett.* 2017; 15(2): 185-91.
- Singh S, Shi T, Duffin R, Albrecht C, van Berlo D, Höhr D, et al. Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO₂: Role of the specific surface area and of surface methylation of the particles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 222(2): 141-51.
- Smijs TG, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol. Sci. Appl.* 2011; 4(1): 95-112.
- Srinivas K. The current role of nanomaterials in cosmetics. *J. Chem. Pharm. Res.* 2016; 8(5): 906-14.
- TNSolution. Nanotechnology in the cosmetics industry [Internet]. 2015 [Consultado en Abril de 2019]. Disponible en: <https://tnsolution.com.br/en/2015/12/09/nanotechnology-in-the-cosmetics-industry/>
- Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam C, Warheit DB, et al. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part IV: Risk Assessment of Nanoparticles. *Toxicol. Sci.* 2006; 89(1): 42-50.
- Universidad de Sevilla. La US continúa escalando posiciones en la generación de patentes [Internet]. *US Commun.* 2019 [Consultado en Junio de 2019]. Disponible en: <http://comunicacion.us.es/centro-de-prensa/institucional/la-us-asciende-al-segundo-puesto-entre-las-universidades-espanolas>
- Verma A, Singh N, Gautam SP, Devi R, Singh L. Cosmeceuticals: Acclaiming its most fascinating position in personal care industry. *Indian Res. J. Pharm. Sci.* 2016; 3(1): 506-18.
- Verma D, Kaul S, Gulati N, Nagaich U, Mukherjee S. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *J. Pharm.* 2018; 2018: 1-19.

Wang B, Feng W, Wang M, Wang T, Gu Y, Zhu M, et al. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J. Nanoparticle Res.* 2008; 10(2): 263-76.

Yah CS, Simate GS, Iyuke SE. A review of nanoparticles toxicity and their routes of exposures. *Int. J. Pharm. Sci.* 2011; 8(1): 299-314.