



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

QUITOSANO Y DERMOCOSMECÉUTICA

Autor: Andrea Puente Hernández

Fecha: Junio 2020

Tutor: Florentina Niuris Acosta

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	
2.1.Cosmecéutica	3-5
2.2.Quitosano	5-7
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1.Quitosano como fotoprotector ante la radiación UV	7-9
5.2.Quitosano como antimicrobiano y su aplicación para el tratamiento del acné.....	9-11
5.3.Quitosano como antioxidante y su aplicación en cosméticos anti-edad	11-12
5.4.Quitosano como agente emoliente e hidratante	13 - 14
5.5.Quitosano como excipiente en formulaciones cosméticas	14 - 18
5.5.1. Quitosano como estabilizante	15 - 16
5.5.2. Quitosano en formulaciones de limpiadores faciales.....	16 - 17
5.5.3. Nanopartículas de quitosano como vehículo de trenitoína.....	17-18
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIIOGRAFÍA	18 - 21

1. RESUMEN

En los últimos años el mundo de la cosmética ha ido evolucionando según las necesidades de la población. Cada vez son más comunes los productos con ingredientes de origen natural, ecológicos y no tóxicos debido a la creciente preocupación entre los consumidores por los compuestos químicos. A finales de los años 90 se abre paso a la cosmeceútica, una rama de la cosmética que va más allá del simple objetivo de embellecer la piel. Un producto cosmeceútico es aquel que siendo de origen natural y/o biológico, incorpora sustancias activas que producen ciertos efectos beneficiosos sobre el usuario. Dichos efectos se asemejan a los que podría producir un medicamento. El quitosano, uno de los principales polisacáridos de la naturaleza, derivado de la quitina, parece cumplir con todas las características para ser un candidato a cosmeceútico.

Gracias a la relación entre sus propiedades químicas y biológicas, el quitosano está siendo cada vez más estudiado como ingrediente beneficioso en el mundo de la cosmeceútica. Son numerosas las funciones que desempeña el quitosano en la cosmeceútica, como antimicrobiano, fotoprotector, agente contra el envejecimiento, o vehículo para otros ingredientes cosméticos activos, entre otras. Al tratarse de un polímero de origen natural, no tóxico, biocompatible y biodegradable, hace que el interés por el desarrollo del quitosano para su aplicación en formulaciones cosméticas y cosmeceúticas esté en constante aumento.

Palabras clave: *quitosano, quitina, cosmeceútica, cosméticos, biopolímeros.*

2. INTRODUCCIÓN

2.1. COSMECEÚTICA

La cosmeceútica es el sector de la industria cosmética y del cuidado personal con mayor crecimiento en los últimos años. El término "cosmeceútica" surgió en los años 80, cuando el Dr. Albert Kligman lo describió como una categoría híbrida donde se encuentra una gama de productos que están entre la definición de "cosmético" y de "medicamento"¹.

Los cosméticos son productos generalmente diseñados para su uso tópico o externo destinados a la limpieza, a la mejora de la apariencia y al embellecimiento de la piel. Los fármacos son sustancias activas utilizadas con el fin de prevenir, diagnosticar, tratar o mitigar una patología o dolencia. El término "cosmeceútica" está entre medias de los dos anteriores. Se puede decir que son productos cosméticos, pero con beneficios semejantes a los que podría tener un fármaco, es decir, productos con una determinada acción biológica. Un ingrediente cosmeceútico por tanto es aquel con cierta acción medicinal, ya sea de origen natural o sintético, y que ha demostrado beneficios tras su uso.

Las formulaciones utilizadas en cosmeceútica no se limitan únicamente al cuidado de la piel. También encontramos productos para el cabello, donde destacan los champús, tintes, acondicionadores y formulaciones destinadas a reducir el daño capilar y estimular el crecimiento del cabello.

Los cosmeceúticos, al igual que los cosméticos habituales, se suelen aplicar de manera tópica; la diferencia está en que los cosmeceúticos influyen en la función biológica de la piel. Los ingredientes cosmeceúticos más utilizados para el cuidado de la piel son: protectores de la radiación solar, antimicrobianos, antioxidantes, hidratantes, agentes para aumentar la luminosidad de la piel, agentes para tratar el acné y reducir las imperfecciones. Dentro de los ingredientes activos más utilizados en cosmeceútica destacan²:

- Retinoides. Son los más empleados dentro de toda la cosmeceútica. Presenta una función como agente anti-edad ya que su actividad antioxidante y activadora de proteínas ha sido demostrada científicamente, incluso en ensayos de evolución de líneas histológicas.
- Alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos, donde encontramos el ácido láctico, glicólico, málico o el tartárico. Estos ácidos han demostrado reducir los signos de la edad. El ácido salicílico además ha demostrado su eficacia como parte del tratamiento para el acné.
- Vitamina C. Reduce los daños causados por el foto envejecimiento ya que ha demostrado estimular la producción del colágeno de la piel.
- Quitosano. Presenta actividad antimicrobiana, antioxidante, hidratante, actúa como protector de la piel. También se añade en productos cosmeceúticos como vehículo para otros ingredientes, y como emulsionante o viscosizante.

El hecho de acercar los cosméticos al mundo del medicamento ha creado cierta controversia en cuanto a la opinión entre los consumidores y las Agencias Reguladoras. Las críticas hacia la cosmeceútica aparecen a la hora de demostrar la eficacia de esta. Mientras que algunos compuestos sí han demostrado científicamente presentar propiedades activas (antimicrobiana, antiinflamatoria, antioxidante), otros no han pasado de las fases 2 o 3 de los ensayos clínicos, al no presentar diferencias en los resultados de las muestras con respecto al placebo. Por otro lado, algunos compuestos como la vitamina C y la vitamina E sí han demostrado ser componentes activos, pero la concentración a la que se encuentran en la mayoría de los productos de carácter cosmético no es suficiente para que los efectos sean notables³. Además, compuestos como estos últimos tienden a desestabilizarse, tan pronto cuando entran en contacto con la luz o con el aire, por lo que resulta complicado prolongar su eficacia.

Por el momento, la cosmeceútica en Estados Unidos, a diferencia de los medicamentos propiamente dichos, no se encuentra bajo la regulación de la FDA, quien, de hecho, todavía no reconoce este término. Por otro lado, otros países sí han formalizado y regulado esta categoría intermedia entre cosmético y fármaco: en Japón existen los cosméticos "casi-fármacos", en Hong Kong encontramos los "fármacos de tipo cosmético", y en Tailandia clasifican este tipo de productos como "cosméticos controlados"². Por tanto, en países como Estados Unidos, los productos cosmeceúticos no están estrictamente regulados, por lo que los consumidores están muchas veces expuestos a información acerca de estos productos sin que exista un respaldo científico. No obstante, como cualquier otro cosmético, estos productos están bajo supervisión

de otras agencias reguladoras y de Comisiones de Consumo para evaluar las propiedades y las funciones que el cosmeceútico afirma tener, así como la seguridad durante y tras su uso.

2.1 QUITOSANO

El quitosano es un polisacárido natural que se obtiene de la desacetilación parcial de la quitina, la cual se obtiene principalmente del exoesqueleto de los crustáceos y de los insectos. La quitina y el quitosano pertenecen a una familia de polisacáridos lineales, formados por diversas cantidades de N-acetil-2-amino-2-deoxi-D- glucosa y 2-amino-2-deoxi-D-glucosa unidas por enlaces β (1 \rightarrow 4)⁴. La quitina, el segundo polímero más abundante de la naturaleza por detrás de la celulosa, es insoluble en todos los solventes más comunes. Esta escasa solubilidad se debe a la presencia de las propiedades hidrofóbicas que presenta y a su extensa estructura semicristalina. Además, la quitina presenta enlaces de hidrogeno intra e intermoleculares, lo que hace difícil que se disuelva⁵.

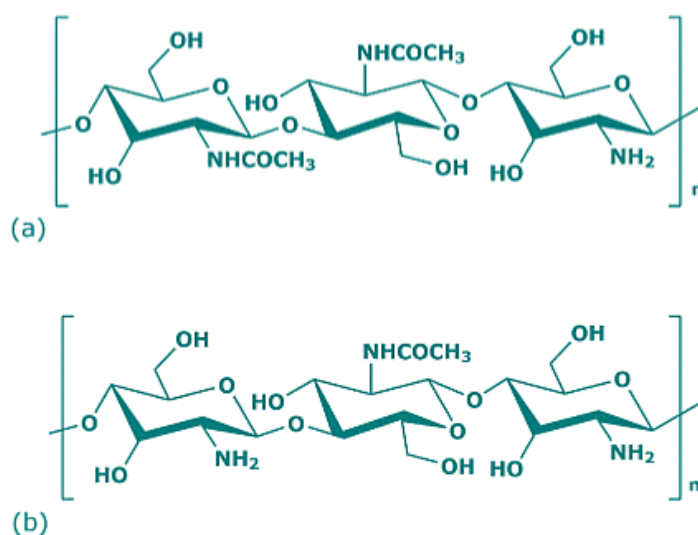


Ilustración 1. Estructura química de la quitina (a) y el quitosano (b).
Extraído de Casadio et al., 2019^[2].

El quitosano se prepara mediante la hidrólisis de la quitina, a través de un tratamiento fuertemente alcalino. La presencia de grupos amino e hidroxilo en la estructura del quitosano ofrece numerosas oportunidades de modificar su estructura química y, por tanto, mejorar sus propiedades físicas, químicas y biológicas⁶.

A diferencia de la quitina, que, presentando tan solo unidades acetiladas resulta imposible su disolución en soluciones acuosas, el quitosano, al contener más unidades desacetiladas, presenta mayor solubilidad en medios acuosos ácidos⁷. Es por tanto la presencia de los grupos amino libres a lo largo de la cadena del quitosano, lo que permite que este se disuelva en solventes ácidos, ya que estos grupos sufren una protonación⁸.

Las propiedades funcionales del quitosano van a estar determinadas por la estructura y la composición de este. El grado de acetilación, el patrón de acetilación y el peso molecular del polímero constituyen los parámetros imprescindibles para la caracterización del quitosano.

El grado de acetilación se define como la relación que existe entre las unidades de N-acetilglucosaminas y las unidades de N-glucosaminas. Este parámetro resulta fundamental para determinar la solubilidad del quitosano, así como sus propiedades biológicas, puesto que el

grado de desacetilación está directamente relacionado con los grupos amino libres capaces de protonarse, lo cual facilita al quitosano su disolución⁹.

El peso molecular del quitosano también juega un papel importante en las aplicaciones. Generalmente, el quitosano con menor peso molecular y mayor grado de desacetilación presenta una mayor solubilidad y degradación que los quitosanos con pesos moleculares mayores⁴.

El quitosano es por tanto un polisacárido natural catiónico, que ha recibido atención debido a que se le atribuyen propiedades como: antifúngico, antimicrobiano mucoadhesivo, potenciador de la permeabilidad, analgésico, hipocolesterolemiante, cicatrizante, y promotor de la unión de tejidos. Además, controlando el peso molecular, el grado de desacetilación y la pureza del polisacárido, es posible crear un amplio rango de derivados que se pueden utilizar en las anteriores aplicaciones¹⁰.

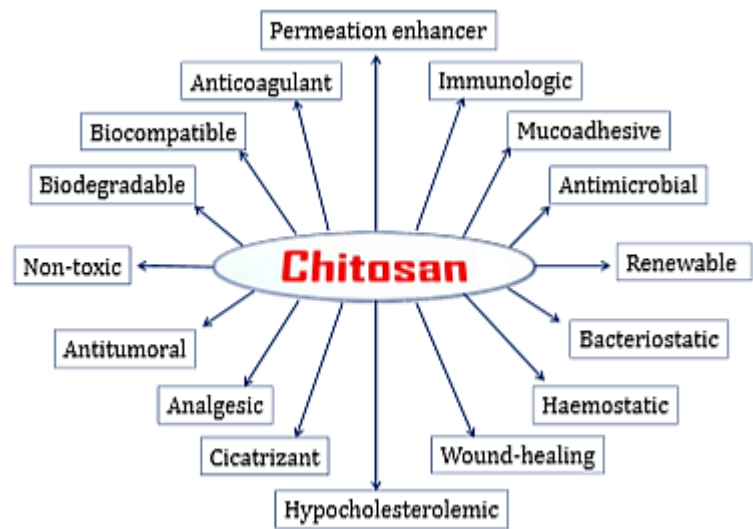


Ilustración 2. Propiedades biológicas del quitosano aplicables en biomedicina y en cosmética. Extraído de Dhillon et al., 2013⁴.

Los biopolímeros, en general, se están desarrollando de manera notable en el sector de la biomedicina, por sus aplicaciones en diferentes industrias como la industria farmacéutica, agricultura o cosmética. Al provenir de fuentes naturales, el quitosano es un compuesto no tóxico, biodegradable y biocompatible, lo cual hace que presente propiedades biológicas muy interesantes que serán importantes para las aplicaciones que se comentarán más adelante¹¹.

Por otro lado, ante la contaminación atmosférica, el calentamiento global y el desperdicio de recursos naturales, los políticos, expertos en medio ambiente y la industria están promoviendo el uso de productos orgánicos que sean capaces de respetar el medio ambiente¹². El marketing de estos productos orgánicos, así como su interés social está creciendo en los últimos años. Para que estos artículos puedan considerarse "verdes" u "orgánicos, deben producirse con energía renovable, y deben poseer ciertas características como rápida degradación, producción mínima de residuos, y que sean respetuosos con el medio ambiente¹³.

La "química verde" y sus principios permiten la adaptación de las tecnologías de manera que cumplan los requisitos de coste, seguridad y eficacia. Según los expertos, los conceptos indispensables para que debe cumplir un producto que afirma ser "verde", especialmente en el mundo de la cosmética, son: biodegradable, biodinámico, ecológico, natural y orgánico¹⁴.

El desarrollo de la quitina, el quitosano y sus derivados como productos cosméticos se tendrá que investigar considerando la definición de producto cosmético que abarca la Regulación

Cosmética de la Unión Europea. Los cosméticos son cualquier producto, sustancia o preparación que no sea un fármaco, pensado para ser aplicado en las superficies externas del cuerpo humano, o en los dientes, membrana mucosa de la boca, con el único objetivo de limpiar, perfumar, modificar su apariencia, corregir olores corporales, proteger, o mantener en buenas condiciones¹⁵.

Tomando como base esta regulación, se estudian las propiedades biológicas y funcionales del quitosano que permitan su aplicación de forma efectiva y segura, en el mundo de la cosmética y la cosmeceútica.

3. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de los últimos 10 años para conocer las propiedades biológicas del quitosano que permiten su aplicación en la dermocosmeceútica para obtener resultados eficaces y seguros en el cuidado de la piel. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en libros, páginas web y artículos relacionados con: la cosmeceútica, el quitosano, y sus propiedades que o relacionan con los beneficios y aplicaciones en la dermocosmeceútica.

4. METODOLOGÍA

En el presente trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre las propiedades biológicas del quitosano y su relación con las aplicaciones en cosmeceútica. Para ello, se ha utilizado la plataforma PubMed, así como otros buscadores como Google Scholar y ResearchGate, aplicando los siguientes criterios de inclusión: artículos con una antigüedad máxima de 10 años, escritos en inglés o castellano. Se han utilizado como palabras claves para la búsqueda: “chitosan”, “cosmetics”, “cosmeceuticals”, “biopolymers”, “skincare”, “chitin”.

5. RESULTADOS

5.1. Quitosano como fotoprotector ante la radiación UV

La radiación UV da lugar a numerosos efectos tanto agudos como crónicos en la piel. Los efectos agudos de la radiación solar en la piel pueden ser positivos (síntesis de vitamina D¹⁶), pero también negativos. Actualmente ya se tiene bastante información acerca de los muchos efectos adversos resultantes de la exposición de la piel a la radiación solar, los cuales son principalmente causados por la radiación UV proveniente de los rayos de sol. Especialmente, la radiación UVA y UVB son las responsables de las numerosas patologías dérmicas como quemaduras de la piel, degeneración cutánea, fotosensibilidad, fototoxicidad, foto envejecimiento, inmunosupresión y cáncer de piel¹⁷.

Se sabe que la radiación UV produce radicales libres en la piel; los rayos UVB afectan directamente al DNA, mientras que la radiación UVA actúa indirectamente, a través de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden promover el daño oxidativo de lípidos y proteínas¹⁸.

El fotoenvejecimiento de la piel es un daño producido por el envejecimiento dérmico prematuro tras la exposición repetida de la radiación UV, principalmente caracterizado por el estrés oxidativo y el desequilibrio inflamatorio, lo que hace que la piel presente los típicos síntomas del fotoenvejecimiento como aparición de arrugas, sequedad, pigmentación irregular y, por tanto, aparición de manchas y pérdida de firmeza¹⁹. Aunque la piel posea un amplio rango de sistemas de defensas antioxidantes para protegerse del daño por las especies reactivas de oxígeno que produce la radiación UV, la capacidad de estos sistemas es limitada y pueden verse desbordados por una exposición a la radiación excesiva²⁰.

Los protectores solares deben ser fotoestables cuando la luz solar les irradia, ya que el objetivo de un producto fotoprotector es asegurar la eficacia constante durante el período de exposición. De esta manera, se utilizan diferentes formas de productos de protección solar en cosmética como cremas, lociones, aceites, emulsiones. Los materiales de origen natural son comúnmente elegidos como agentes protectores. Estos agentes actúan absorbiendo, dispersando o atenuando la radiación UV²¹. Sin embargo, se han encontrado algunos problemas relacionados a los productos de protección solar disponibles en el mercado como eritema, edema, o irritación de la piel. Para solucionar estos inconvenientes, las formulaciones han centrado su atención en incorporar vectores apropiados que puedan incorporar los agentes protectores, que sean más efectivos y cosméticamente aceptables, en cuanto a seguridad se refiere. Uno de los materiales con mayor eficacia y biocompatibilidad que se usa como vector en este tipo de productos es el quitosano²².

Se ha demostrado que las películas o films de quitina y quitosano revelan una absorción en el espectro ultravioleta por debajo de 400 nm por lo que podrían usarse como protectores solares. En un estudio, los oligosacáridos del quitosano demostraron su capacidad de reducir el fotoenvejecimiento de la piel en ratones sin pelo tras la exposición a la radiación UV durante 10 semanas. Los resultados indicaban que estos oligosacáridos eran capaces de regular el estado de la piel, reduciendo los daños mediante la antioxidación y la antiinflamación²³.

Además, hay que tener en cuenta que en el proceso de fotoenvejecimiento se dan numerosos cambios estructurales en el tejido conectivo de la piel como son: descenso del número de fibroblastos intersticiales, descomposición del colágeno y pérdida de grosor de la fibra del tejido conectivo. Los fibroblastos son el tipo de célula mayoritaria en la dermis de la piel y por esta razón, muchos estudios se han dirigido a utilizar fibroblastos como modelo in vitro para el estudio del fotoenvejecimiento.

La radiación UV induce la descomposición del tejido conectivo de la piel, activando las metaloproteinasas que son las responsables de la degradación del colágeno de la piel y de la inhibición de la síntesis de colágeno de la matriz extracelular en el tejido conectivo. Por tanto, la inhibición de la expresión de las metaloproteinasas de tipo colagenasa, activando la síntesis

de colágeno, podría ser una estrategia efectiva para prevenir la formación de las arrugas tras la radiación UV.

En un estudio que observó la actividad inhibidora del fotoenvejecimiento del quitosano a través de la regulación de la cascada de señalización TGF- β /Smad, donde participan las metaloproteinasas, se llegó a la conclusión de que los quitoooligómeros tenían efecto protector sobre la descomposición de la matriz del tejido conectivo de la piel a causa de la radiación UV. También se vio que, tras su uso, se apreció un incremento de la síntesis de colágeno y una disminución de la expresión de las enzimas que participaban en la degradación de este. Todos estos procesos tuvieron lugar porque el tratamiento con quitoooligosacáridos daba lugar a cambios en la regulación de las rutas de señalización de AP-1 y TGF- β /Smad²⁴.

Se debe tener siempre en cuenta que, probar biopolímeros bajo la radiación solar no es fácil. Naturalmente, los biopolímeros absorben la radiación solar y sufren reacciones fotolíticas, foto-oxidativas, y termo-oxidativas que dan lugar a la degradación del material. Se debe tener en cuenta también que la humedad y la temperatura del aire durante la exposición tienen una enorme influencia en los efectos de fotodegradación en los polímeros.

En otro ensayo se probó la actividad de protección a la radiación en películas de colágeno y quitosano²⁵. El colágeno es la proteína principal del tejido conectivo y el principal componente de la piel. Es el responsable de la elasticidad de la piel, y su degradación conlleva a la aparición de arrugas que aparecen con el envejecimiento. La interacción de la radiación solar con el colágeno in vitro podría dar información sobre cómo ocurre el proceso de fotoenvejecimiento in vivo. En este estudio se vio que la radiación solar alteraba las propiedades de las películas de colágeno y quitosano, así como las que contenían solo colágeno. Las películas de quitosano, sin embargo, en las condiciones en las que se realizó el experimento, se mostraron resistentes a la acción de la radiación solar.

5.2. Quitosano como antimicrobiano y su aplicación en el tratamiento del acné

Durante varios años se ha estudiado de manera extensa el efecto antimicrobiano del quitosano, el cual se ha terminado comprobando. Sin embargo, aún no se puede determinar con exactitud cuál es el mecanismo exacto de acción antimicrobiana del polímero²⁶.

Una de las principales razones podría ser que, al tratarse de un polielectrolito catiónico, el quitosano tendría la capacidad de perturbar la membrana celular bacteriana, ya que las cargas positivas del polímero interaccionarían con los componentes aniónicos de la membrana bacteriana. De esta manera, conseguiría alterar la permeabilidad de esta, afectando a la viabilidad de la bacteria²⁷. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el quitosano es un compuesto quelante, por lo que podría interaccionar con los iones que se combinan con la pared celular de la bacteria que le confieren estabilidad celular. Por último, se ha visto que el tercer posible mecanismo sería que el quitosano puede inhibir enzimas bacterianas debido a su interacción con el DNA de estas, alterando la síntesis de RNAm²⁸.

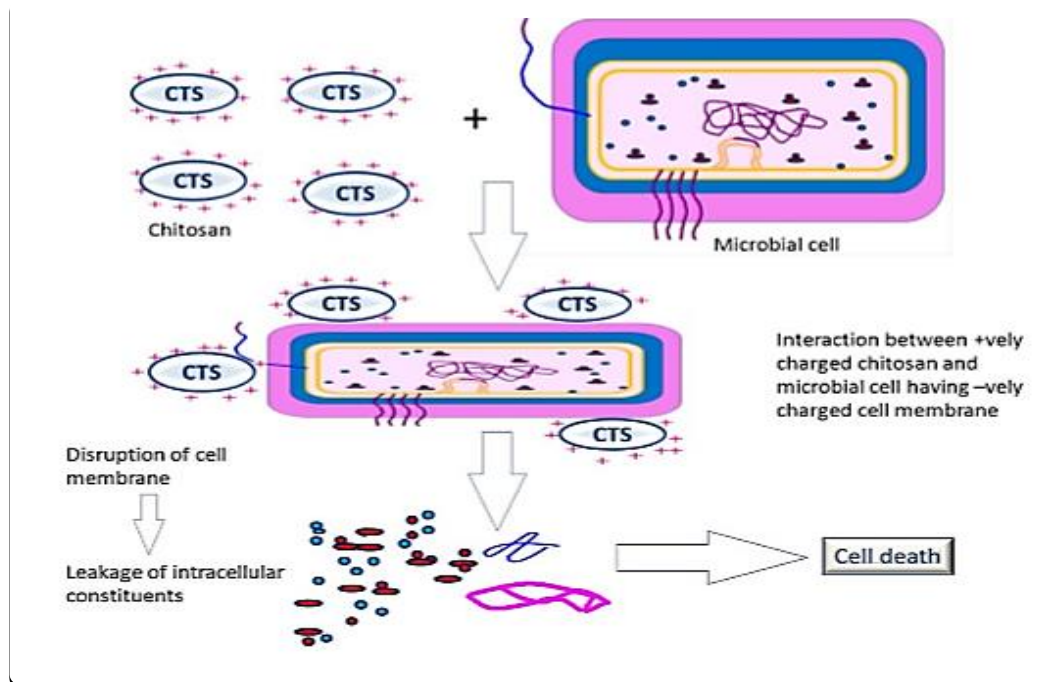


Ilustración 3. Diagrama hipotético del efecto antimicrobiano del quitosano debido a la interacción de las cargas con la pared celular. Extraído de Dhillon et al., 2013⁴.

Gracias a los numerosos estudios realizados, se determina que el efecto antimicrobiano del quitosano parece estar influenciado por diferentes factores: el microorganismo, los factores intrínsecos del quitosano (peso molecular, solubilidad, grado de desacetilación, capacidad quelante); el estado físico del quitosano (líquido o sólido); y por los factores ambientales que le acompañan (pH, temperatura, y tiempo de exposición)^{29,30,31}.

Sobre su masa molecular, queda recogido que el quitosano entre 4.6 y 100 kDa, puede tener efecto antimicrobiano, mientras que cuando es inferior a 4.6 kDa, la actividad no se percibe. Es más, se observó que se necesita que la estructura tenga un mínimo de siete unidades de glucosamina para que se pueda observar algún efecto. Por el contrario, cuando la molécula supera los 100 kDa, tampoco presenta efecto microbiano, debido a que pierde su solubilidad, impidiendo la interacción con los microorganismos³². Cuando se evaluó el efecto antimicrobiano de moléculas de quitosano con diferentes grados de desacetilación sobre *Staphylococcus aureus*, se vio que el mayor efecto se daba cuando se utilizaba el quitosano de mayor grado de desacetilación³³. Esto último se explica porque la carga positiva del quitosano es la que define la capacidad del polímero para protonar sus grupos amino (y por tanto interactuar con la pared celular de los microorganismos), lo cual depende del grado de desacetilación y del pH del medio. En cuanto a su estado físico, se ha visto que la actividad antimicrobiana del quitosano es mayor cuando este se encuentra disperso en un medio líquido, que cuando se compara en su forma sólida³⁴.

Por otro lado, se ha visto que el proceso por el cual el quitosano presenta actividad antimicrobiana es distinto entre las bacterias Gram positivas y Gram negativas. En un estudio

se llegó a la conclusión de que el efecto en bacterias Gram negativas era más pronunciado que en Gram positivas. Además, en algunas de las muestras de bacterias Gram positivas se observaba mayor efecto con quitosanos de mayor peso molecular³⁶.

Pocos años atrás se publicó un estudio que ensayó la actividad antimicrobiana de quince muestras de quitosano con diferentes características intrínsecas. Los efectos se evaluaron en un medio de difusión de agar. Se vio que las bacterias Gram negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia* y *S. typhi*) tenían mayor susceptibilidad que cuando se comparaban con las bacterias Gram positivas. También se observó que la actividad antimicrobiana aumentaba cuando disminuía el grado de acetilación, la masa molecular y el pH. Por último, quedó evidenciado que la actividad antimicrobiana era mayor a pH menor (4.4), ya el grado de protonación aumentaba³⁵.

En un estudio se investigó la efectividad de nanopartículas de quitosano y alginato, para demostrar la actividad antibacteriana y antiinflamatoria contra una importante bacteria cutánea, *Propionibacterium acnes*, y demostrar así su efectividad en el tratamiento del acné. El principal objetivo del tratamiento del acné es abordar las lesiones inflamatorias, prevenir la formación de futuros comedones y prevenir la inflamación persistente.

En dicho estudio se concluyó que las nanopartículas de quitosano y alginato eran efectivas inhibiendo el crecimiento de *P. acnes* de manera dosis-dependiente, y se determinó que el principal componente de las nanopartículas que aportaba la propiedad antimicrobiana era el quitosano. Además, se comprobó que la inducción de la citoquina IL-12p40, relacionada con la respuesta inflamatoria del acné, se inhibía con las nanopartículas de quitosano y alginato de manera dependiente. Aunque el mecanismo de acción exacto por el cual las nanopartículas de quitosano y alginato no queda del todo claro, se ha visto a través de microscopía electrónica la alteración osmótica de la pared celular de *P. acnes*. Se sabe que el quitosano tiene la capacidad de adherirse fuertemente a las superficies con cargas negativas debido a su alta densidad de carga en medios con pH < 6.5³⁷.

En otro experimento se añadió quitosano en una emulsión como conservante en productos de cuidado personal contra el crecimiento bacteriano, demostrándose su capacidad antimicrobiana. Además, debido a la resistencia a antibióticos, se evaluó la actividad antimicrobiana del quitosano contra *P. acnes* y *Staphylococcus aureus* como posible molécula antimicrobiana en una de las patologías cutáneas más comunes: el acné. Se demostró una actividad antimicrobiana de manera dosis dependiente, sobre todo contra el crecimiento de *P. acnes*³⁸.

5.3. Quitosano como antioxidante y su aplicación en cosméticos anti-edad.

Las especies reactivas de oxígeno, como el radical del anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se pueden generar de forma natural en el proceso metabólico o se pueden formar por agentes exógenos estimulantes, como la luz ultravioleta, la radiación ionizante, o agentes químicos³⁹. Estos radicales libres pueden producir daños en proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas, pudiendo contribuir al envejecimiento

prematureo⁴⁰. Muchos compuestos químicos tienen actividad antioxidante, la cual logran mediante diferentes mecanismos⁴¹. Sin embargo, en los últimos años, los antioxidantes sintéticos se están reemplazando cada vez más por antioxidantes efectivos de origen natural. En particular, los biopolímeros naturales como el quitosano se consideran una fuente importante para el desarrollo de los productos antioxidantes⁴².

La actividad antioxidante del quitosano se ha estudiado ampliamente en ensayos tanto in vitro como in vivo, utilizando distintos métodos, y se ha visto que esta actividad molecular está relacionada con las características estructurales del polímero, como son el peso molecular y el grado de desacetilación⁴³. Se ha visto que los quitosanos de alto peso molecular presentan una estructura compacta y el efecto de las uniones de hidrógeno intramoleculares es más fuerte. Estas potentes uniones intramoleculares hacen que la actividad de los grupos amino e hidroxilo libres se debilite, y que la oportunidad de estos grupos de interactuar con radicales libres se vea limitada.

Esta actividad antioxidante del quitosano se debe a su capacidad para captar radicales libres del oxígeno como alquil, superóxido, hidroxil, y 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo. El mecanismo aún no está del todo claro, pero podría estar relacionado con la quelación de iones metálicos libres mediante los grupos amino e hidroxilo del polisacárido, dando lugar a la formación de un sistema estable⁴⁴. De esta manera se ha pensado que el quitosano podría ser una potencial fuente de productos para la aplicación cosmética.

El envejecimiento es un proceso natural por el cual la piel muestra signos de la edad debido a los cambios bioquímicos de su composición, como, por ejemplo, la reducción de colágeno y de ácido hialurónico, así como la disminución de la concentración de agua en la dermis, a lo que se suma el daño ocasionado por la exposición a la radiación solar y por la acción de los radicales libres⁴⁵. Los productos de cuidado facial con función anti-edad se han convertido en uno de los objetivos más frecuentes del mundo de la dermatología⁴⁶. A través de la literatura científica se puede comprobar que las propiedades anti-edad que se le otorgan al quitosano se han demostrado con éxito. En un estudio se desarrolló una mascarilla anti-edad facial segura, efectiva con naturales ingredientes como nanofibras de quitosano, lignina y metaloproteína⁴⁷.

En un estudio reciente, se propuso el estudio de liposomas recubiertos de quitosano para controlar la liberación de la coenzima Q10 y del ácido alfa-lipoico. Los resultados mostraron que este sistema basado en liposomas de quitosano presentaba muy baja toxicidad y una excelente actividad antioxidante, eliminando las especies reactivas de oxígeno⁴⁸.

En otro trabajo, se trató la piel con una película de quitosano neutralizada con tampón citrato, que demostró producir efecto antioxidante, así como la descamación del estrato córneo y un aumento significativo del grado de hidratación. Los efectos sugieren que la película de quitosano se puede desarrollar como producto cosmético que prevenga los signos del envejecimiento en la piel⁴⁹.

5.4. Quitosano como agente emoliente e hidratante

Los productos hidratantes aumentan el contenido de agua en la piel y ayudan a mantenerla suave y lisa. Los humectantes catiónicos absorben las cargas negativas de la superficie de la epidermis. La actividad de los polímeros humectantes depende de la carga catiónica, del peso molecular y de la hidrofobicidad del polímero¹⁹. Se ha visto que esta propiedad hace que la fisiología de la piel se modifique positivamente y como consecuencia se mejoren algunos signos de la edad de la piel⁵¹.

El quitosano es un polisacárido de naturaleza hidrofílica, principalmente debido a la gran cantidad de grupos hidroxilo presentes en la cadena del polímero.

El quitosano se ha usado para preparar films biodegradables con buenas propiedades mecánicas, baja permeabilidad al oxígeno y con capacidad moderada de formar una barrera de vapor de agua⁵².

Las propiedades únicas de este polímero abren el camino a nuevas posibilidades de incorporar un polímero aniónico a una matriz de quitosano para producir un complejo polielectrolito con la capacidad para absorber agua. Se ha demostrado que el quitosano, especialmente aquellos de bajo peso molecular, posee propiedades que le permiten formar películas sobre la piel que reducen la pérdida cutánea de agua y aumenta la elasticidad de la piel y su suavidad, haciendo que el polímero sea interesante como agente hidratante para la aplicación cosmética⁵⁴.

En un estudio se observó que la capacidad de retención de la humedad y la viscosidad del quitosano era prácticamente igual que la del ácido hialurónico, un componente con propiedades hidratantes excelentes⁵³. Por tanto, en base a lo recogido en la literatura científica en cuanto a sus propiedades, y desde un punto de vista económico, si comparamos el quitosano con el ácido hialurónico, el primero podría ser mejor candidato a la hora de crear agentes naturales hidratantes en cosmética.

En otro ensayo, se investigó el poder anti-edad de un gel de colágeno, quitosano y aloe vera. El quitosano demostró mejorar la estabilidad de la formulación, además de presentar la capacidad de hidratar el estrato córneo e inducir la proliferación celular, que, junto con el colágeno, aumentaba la renovación de los fibroblastos de la piel, y por tanto, se observaba un aumento de la rejuvenecimiento y regeneración de la piel⁵⁵.

Recientemente ha aumentado mucho la conciencia en la población en el cuidado de la piel. El envejecimiento facial es el resultado de las interacciones entre factores intrínsecos y extrínsecos. El uso tópico de formulaciones que contengan glucosaminoglicanos como el ácido hialurónico (HA) parece ser la manera de minimizar los efectos del envejecimiento facial, ya que aporta gran carga de hidratación⁵⁶.

Pese a tener alto peso molecular y elevada hidrofobicidad, parece ser que la permeabilidad del HA podría estar limitada. Se vio que la penetración del HA en la piel podría explicarse por la presencia de dominios hidrofóbicos en la cadena del HA, o por la presencia de receptores de HA distribuidos por la superficie de la piel. Actualmente, la industria farmacéutica está

interesada en la búsqueda de excipientes para estas formulaciones hidratantes. Estas formulaciones contienen excipientes capaces de promover el efecto cosmético y mejorar los efectos de los demás componentes activos.

Una propiedad interesante del quitosano es que, en solución en medio acuoso, presenta bioadhesión debido a la red de cargas catiónicas que interactúan con las cargas negativas de la superficie de la piel⁵⁷.

Debido a esta propiedad, el quitosano puede aplicarse en la industria cosmética como hidratante de la piel y regulador de la hidratación. Sin embargo, debido a las limitaciones de la solubilidad de quitosano, la preparación de películas de quitosano no es del todo sencilla⁵⁶. La disolución del polímero debe estar inmersa en un medio acuoso ácido. Por tanto, la neutralización es un paso indispensable para mejorar la estabilidad de estas películas.

En este estudio⁵⁶ se prepararon películas de quitosano neutralizadas en tampones acetato y citrato. Se aplicaron junto con el ácido hialurónico en muestras de piel de cerdo para determinar el nivel de hidratación. En los resultados, se observó que las películas tenían una aplicación potencial como exfoliante del estrato corneo en la piel humana.

En el proceso de exfoliación, la propiedad bioadhesiva del quitosano daba lugar a una disminución de la cohesión de las células y como consecuencia se producía la descamación⁵⁸. Se sabe que la exfoliación es un proceso beneficioso para el envejecimiento de la piel porque induce la proliferación celular y la renovación de la capa córnea de la piel⁵⁹.

Por otro lado, se observó que el quitosano inducía el engrosamiento de la dermis y epidermis por la acumulación de los glucosaminoglicanos dérmicos, aumentando la densidad de colágeno, así como la hidratación y mejorando las arrugas y las líneas de expresión.

5.5. Quitosano como excipiente en formulaciones cosméticas

En los productos cosméticos y cosmeceúticos se incluyen además de los ingredientes activos, excipientes y aditivos como agentes viscosizantes, estabilizantes, conservantes, colorantes, o perfumes. Mientras que los ingredientes activos son los componentes principales que determinan la función del producto, los excipientes tienen el objetivo de disolver el componente principal con el resto de las sustancias de la formulación. Regulan la liberación de los componentes activos, así como también mejoran la apariencia de la presentación del producto⁶⁰.

Debido a las propiedades únicas del quitosano como biocompatibilidad, biodegradabilidad, y capacidad para formar complejos polielectrolitos con electrolitos aniónicos, el quitosano ha sido ampliamente utilizado en el campo de la industria cosmética⁶¹. Precisamente, el quitosano tiene una potencial aplicación como sistema de transporte para componentes cosméticos activos. En las últimas dos décadas, el quitosano se ha utilizado como un excipiente seguro en las formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Además, en los estudios clínicos realizados no

se ha registrado signos de inflamación o reacciones alérgicas de importancia a causa del quitosano⁶².

Aunque el quitosano se muestra insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos, es capaz de solubilizar rápidamente en soluciones ácidas. Esto sucede porque el quitosano actúa como una base ya que contiene grupos aminos primarios, que le dan un pKa de aproximadamente 6,5. Por tanto, en un medio con bajo pH, estos grupos amino se protonan y se convierten en cargas positivas, convirtiendo al quitosano en un polielectrolito catiónico soluble en agua⁶³.

Un sistema de transporte o de liberación es una formulación, una forma de dosificación que permite la introducción de un fármaco, genes, proteínas, o en este caso un ingrediente cosmético activo, en este sistema, mejorando la eficacia, la seguridad y el control de la liberación.

El proceso de liberación del componente activo puede convertirse en un proceso muy complejo ya que incluye varios factores: la difusión de agua en el sistema, el hinchamiento del polímero, y la disolución del ingrediente activo, así como la disolución del polímero y la degradación de ambos. El uso de polímeros, en este caso del quitosano, en el desarrollo de sistemas de vehículo es un camino atractivo para la industria, porque es posible controlar la liberación del componente de interés a través del polímero. La liberación del compuesto a través de estos sistemas vehículos pueden clasificarse según su mecanismo: difusión, hinchamiento, erosión⁶⁴.

A continuación, se incluyen varios ejemplos recogidos en la literatura científica que demuestran la capacidad del quitosano de actuar como excipiente en formulaciones cosméticas, cumpliendo diferentes funciones.

5.5.1. Quitosano como estabilizante

Recientemente ha aumentado considerablemente la búsqueda de antioxidantes naturales para ampliaciones cosméticas y así reemplazar los de origen sintético. El ácido rosmarínico es un compuesto fenólico que se encuentra en las plantas de la familia Boraginaceae. Este compuesto presenta actividades biológicas interesantes, como antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano y antiviral. Se trata por tanto de un componente interesante para aplicaciones cosméticas. Sin embargo, el incluirlo en una formulación es un reto debido a su inestabilidad que se manifiesta en su decoloración y en su escasa inestabilidad en agua. Estos problemas se pueden resolver aplicando la tecnología de la microencapsulación, convirtiendo al agente antioxidante en un ingrediente funcional realmente efectivo. La microencapsulación es un proceso de la encapsulación de un material que contiene un componente activo en una cáscara de un segundo material. En un estudio⁶⁵ se prepararon y se caracterizaron muestras de quitosano y se modificaron en micropartículas para introducir el ácido rosmarínico en su interior y superar las limitaciones que presentaba el compuesto. Se comprobó que estas partículas de quitosano constituían un modo eficiente de hacer más estable la formulación cosmética, así como mejorar la liberación del componente activo hacia la piel.

En otro estudio⁶⁶ se demostró que el quitosano podía utilizarse como estabilizador de emulsiones. Se llegó a la conclusión de que la presencia de quitosano en la fase continua durante la formación de la emulsión oleo acuosa daba lugar a un incremento de la estabilidad de la

fórmula. Este efecto ha sido confirmado por el aumento de la viscosidad y por la disminución del tamaño de las gotículas en la formación de la emulsión. El fenómeno de la reducción de la floculación puede explicar el comportamiento de este modelo de emulsiones que contienen quitosano.

5.5.2 Quitosano en formulaciones de limpiadores faciales

Actualmente los productos de limpieza son formulaciones que presentan ingredientes activos como vitaminas, ácido salicílico y otros que se están incorporando a los productos de cuidado personal para una limpieza más eficaz.

Los surfactantes aniónicos son comúnmente empleados para las formulaciones de limpiadores faciales. Sin embargo, la mayoría de las veces la acción limpiadora elimina ingredientes activos propios de la formulación del limpiador. Se han desarrollado numerosos avances en cuanto al transporte de los ingredientes activos de los limpiadores. Actualmente los productos de limpieza son formulaciones que presentan ingredientes activos como vitaminas, ácido salicílico y otros que se están incorporando a los productos de cuidado personal para una limpieza más eficaz.

Una de las tecnologías más prometedoras es el uso de vesículas cargadas positivamente para incorporar en ellas los ingredientes activos. La eficacia del empleo de polímeros tanto en el cabello como en la piel parece estar relacionada con diversos factores como el nivel de carga, el peso molecular, y los tipos de surfactantes empleados⁶⁷.

Lo que hace único al quitosano es que posee tanto funcionalidad hidrofóbica no iónica, como hidrofilia por sus cargas positivas. Puede interactuar con grupos aniónicos que se encuentran en la piel a través de sus grupos de glucosamina catiónicos. Esta interacción promueve su capacidad de bioadhesividad. Además, el quitosano se degrada en el cuerpo humano a través de la acción de la quitosinasa y de la lisozima, al contrario que la mayoría de los polímeros, lo que le convierte en un componente seguro en cosmética.

Un surfactante es un químico que estabiliza las mezclas formadas por una fase oleosa y otra acuosa, reduciendo la tensión superficial en la interfase de la piel. Los surfactantes constituyen la mayor proporción en los productos limpiadores y son los principales responsables de eliminar los residuos oleosos y la suciedad de la piel⁶⁸.

En un estudio⁶⁹ se desarrolló un sistema de transporte basado en quitosano. Las nanopartículas mostraron ser estables a un pH de 4.0. Las nanopartículas se incorporaron a una formulación de limpiador facial que contenía un surfactante anfótero y otro no-iónico. Demostraron eficacia, así como estabilidad. Esto demostró que el quitosano tiene potencial para ser usado como excipiente o vehículo para la liberación de ingredientes activos, dentro de una formulación de un producto de limpieza facial, en este caso. Se llegó a la conclusión de que las nanopartículas de quitosano formaban un sistema vehículo prometedor para la liberación de ingredientes activos en las formulaciones de limpieza personal. La naturaleza de la piel, caracterizada por presentar cargas negativas da lugar a las interacciones electrostáticas con las cargas positivas de las moléculas de quitosano, lo cual conlleva a unas funciones de vehículo apropiadas.

5.5.3. Nanopartículas de quitosano como vehículo de trenitoína

En 2012 se estudió el diseño de nanopartículas sólidas a base de quitosano como sistema de transporte tópico para la trenitoína⁷⁰.

La trenitoína es un metabolito de la vitamina A empleado en el tratamiento tópico de varias patologías de la piel como acné, fotoenvejecimiento y psoriasis. Sin embargo, su uso se ve inmensamente limitado por numerosas desventajas como irritación en la piel y gran inestabilidad química.

La encapsulación de la trenitoína en sistemas nanoestructurados ha disminuido estos efectos adversos y ha protegido a la molécula de su degradación. Algunos ejemplos interesantes son los liposomas, las nanocápsulas y las nanopartículas sólidas.

El quitosano es un biopolímero que se ha utilizado para la creación de estas nanopartículas sólidas.

Las nanopartículas sólidas de quitosano combinan las ventajas de las nanopartículas junto con las propiedades biológicas del quitosano. La propiedad de bioadhesión del quitosano puede aumentar el tiempo de retención del fármaco en la piel. Además, capacidad antimicrobiana del quitosano resulta interesante para el tratamiento de aquellas patologías de la piel donde se ve involucrado el crecimiento microbiano, como es el acné. Por tanto, la encapsulación de la trenitoína en las nanopartículas de quitosano podría aumentar la eficacia terapéutica en el tratamiento del acné, ya que la actividad antimicrobiana del quitosano complementaría el efecto comedolítico de la trenitoína. Este efecto comedolítico incluye el drenaje de los comedones existentes, así como la inhibición de la formación de nuevos comedones.

El objetivo del estudio citado es preparar y caracterizar nanopartículas que contienen trenitoína, con y sin la adición de quitosano y comprobar su toxicidad in vitro en queratinocitos, que son las células predominantes de la epidermis. Los resultados demostraron que las nanopartículas que contenían quitosano presentaban un gran potencial como sistema de transporte y liberación de trenitoína debido a su gran eficacia en la encapsulación, así como su capacidad para aumentar la estabilidad del fármaco y no mostrar citotoxicidad en los queratinocitos. Se comprobó que la combinación del quitosano con las nanopartículas podía mejorar las propiedades de estas como transportadoras de trenitoína. Además, aunque el quitosano cumpla con la función de excipiente, en este caso, al presentar cierta actividad antimicrobiana, incrementaba la eficacia terapéutica de la trenitoína en el tratamiento tópico del acné.

6. CONCLUSIÓN

Las recientes investigaciones en la industria cosmética se centran en la búsqueda e innovación de productos basados en ingredientes de origen natural, ecológicos y efectivos. Esto se debe a que, en los últimos años, la demanda de dichos cosméticos ha incrementado de forma notable.

El quitosano, un polímero de origen natural derivado de la quitina, presenta numerosas propiedades favorables a la vez que atractivas para la industria; tales como seguridad, fácil biodegradabilidad, bajo coste, además de ser un compuesto no tóxico y biocompatible. Por otro lado, presenta propiedades biológicas que lo convierten en un ingrediente activo, lo cual justifica su continuo desarrollo en campos como la biomedicina, ingeniería tisular, y cosmética, debido a las prometedoras aplicaciones como antimicrobiano, cicatrizante, fotoprotector, agente hidratante, antioxidante, o viscosizante.

Si se continúa por el correcto camino del desarrollo y del estudio de las posibles modificaciones del quitosano y sus aplicaciones, se espera que, en un futuro, este polímero se alce como uno de los principales ingredientes en la industria cosmética.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Brandt F, Cazzaniga A, Hann M. Cosmeceuticals: Current Trends and Market Analysis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2011; 30: 141-3.
2. Kadam Vaishali S, Chintale Ashwini G, Deshmukh Kshitija P, Nalwad Digambar. Cosmeceuticals an emerging concept: a comprehensive review. *Int J Res Pharm Chem*. 2013; 3(2): 308-316.
3. Farris PK. Topical vitamin C: A useful agent for treating photo aging and other dermatologic conditions. *Dermatol. Surg*. 2005; 31: 814-817.
4. Dhillon G, Dhillon S, Sarma S, Brar S, Verma M, Surampalli. R. Recent Development in Applications of Important Biopolymer Chitosan in Biomedicine, *Pharmaceuticals and Personal Care Products*. *Current Tissue Engineering*. 2013. 2.
5. Muzzarelli R.A, Boudrant J, Meyer D, Manno N, DeMarchis M, Paoletti M.G. Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: A tribute to henri braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. *Carbohydr. Polym*. 2012; 87: 995–1012.
6. Badwan A. A, Rashid I, Omari M. M, Darras F. H. Chitin and chitosan as direct compression excipients in pharmaceutical applications. *Marine drugs*, 2015; 13(3): 1519–1547.
7. Dhillon GS, Kaur S, Brar SK. Green synthesis approach: Extraction of chitosan from fungus mycelium. *Crit Rev Biotechnol*. 2012.
8. Wang X, Strand SP, Du Y, Varum KM. Chitosan-DNA-rectorite nanocomposites: Effect of chitosan chain length and glycosylation. *Carbohydr Polym*. 2010; 79: 590-6.
9. Sánchez Sánchez A. M. Quitooligosacáridos biofuncionales: relación entre características químico-físicas y propiedades biológicas. Departamento de Química Física II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 2015
10. Zhang J, Xia W, Liu P, et al. Chitosan modification and pharmaceutical/biomedical applications. *Marine Drugs* 2010; 8: 1962-87.
11. Aranaz I, Harris R, Heras A. Chitosan Amphiphilic Derivatives. Chemistry and Application. *Current Organic Chemistry*. 2010; 14: 308.
12. Casadidio C, Peregrina D. V, Gigliobianco M. R, Deng S, Censi R, Di Martino P. Chitin and Chitosans: Characteristics, Eco-Friendly Processes, and Applications in Cosmetic Science. *Marine drugs*, 2019; 17(6), 369.
13. Anastas P, Eghbali N. Green chemistry: *Principles and practice*. *Chem. Soc. Rev*. 2010; 39: 301–312.
14. Niaounakis M. *Biopolymers: Applications and Trends*; William Andrew: Norwich, NY, USA, 2015.

15. European Commission. Glossary and Acronyms Related to Cosmetics Legislation; Brussels, B., Ed.; European Commission: Brussels, Belgium, 2015.
16. Terushkin V, Bender A, Psaty E. I, Engelsen O. et al., Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 929–935.
17. Ntohogian S, Gavriadiou V, Christodoulou E, Nanaki S, Lykidou S, Naidis P, Mischopoulou L, Barmpalexis P, Nikolaidis N, Bikiaris D. Chitosan Nanoparticles with Encapsulated Natural and UF-Purified Annatto and Saffron for the Preparation of UV Protective Cosmetic Emulsions. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2018; 23.
18. Chen L, Hu J. Y, Wang S. Q. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 1013–1024.
19. Aranaz I, Acosta Contreras F, Civera MC, Elorza B, Mingo J, Castro C, Gandía M, Heras A. Cosmetics and Cosmeceutical Applications of Chitin, Chitosan and Their Derivatives. *Polymers.* 2018; 10: 213.
20. Cerqueira C, Santos-Oliveira R, Santos E, Mansur C. Development of a photoprotective and antioxidant nanoemulsion containing chitosan as an agent for improving skin retention. *Engineering in Life Sciences.* 2015; 15: 10.
21. Shetty P.K, Venuvanka V, Jagani H.V, Chethan G.H, Ligade V.S, Musmade P.B, Nayak U.Y, Reddy M.S, Kalthur G, Udupa N, et al. Development and evaluation of sunscreen creams containing morin-encapsulated nanoparticles for enhanced UV radiation protection and antioxidant activity. *Int. J.Nanomed.* 2015; 10: 6477–6491
22. AbdElhady M.M. Preparation and Characterization of Chitosan/Zinc Oxide Nanoparticles for Imparting Antimicrobial and UV Protection to Cotton Fabric. *Int. J. Carbohydr. Chem.* 2012; 6.
23. Kong S.Z, Li D.D, Luo H, Li W.-J, Huang Y.-M, Li J.-C, Hu Z, Huang N, Guo M.-H, Chen Y, Li S.-D. Anti-photoaging effects of chitosan oligosaccharide in ultraviolet-irradiated hairless mouse skin. *Exp. Gerontol.* 2018; 103: 27–34.
24. Kim Jung-Ae, Ahn Byul-Nim, KongChang-Suk, Kim S.-J. Chitooligomers inhibit UV-A-induced photoaging of skin by regulating TGF- β /Smad signaling cascade. *Carbohydrate Polymers.* 2012; 88: 490–495.
25. Sionkowska A. Effects of solar radiation on collagen and chitosan films. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology.* 2006; 82: 9-15.
26. Ayala Valencia G. Efecto antimicrobiano del quitosano: una revisión de la literatura. *Scientia Agroalimentaria.* 2015; 2: 32.
27. Tang H, Zhang P, Kieft T. L, Ryan S. J, Baker S. M, Wiesmann W. P, Snezna R. *Acta Biomater.* 2010; 6: 2562–2571.
28. Jatunov Santamaría, S.A. Nuevos derivados de quitosano funcionalizados en el grupo amino, de alto valor añadido. (Tesis doctoral inédita). 2015, Universidad de Sevilla. Sevilla.
29. Kong M, Chen X.G, Liu C.S, Yu L.J, Ji Q.X, Xue Y.P, Cha D.S, Park H.J. Preparation and antibacterial activity of chitosan microspheres in a solid dispersing System. *Frontiers of Materials Science in China.* 2008; 2: 214-220.
30. Takahashi T, Imai M, Suzuki I, Sawai J. Growth inhibitory effect on bacteria of chitosan membranes regulated with deacetylation degree. *Biochemical Engineering Journal.* 2008; 40: 485-491.
31. Xie Y.J, Liu X.F, Chen Q. Synthesis and characterization of water-soluble chitosan derivate and its antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers.* 2007; 69: 142-147.
32. Dutta P.K, Tripathi, S, Mehrotra G.K, Dutta, J. Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *Food Chemistry.* 2009; 114: 1173-1182.
33. Kong M, Chen X.G, Liu C.S, Yu L.J, Ji Q.X, Xue Y.P, Cha D.S, Park H.J. Preparation and antibacterial activity of chitosan microspheres in a solid dispersing System. *Frontiers of Materials Science in China.* 2008; 2: 214-220.
34. Xie Y.J, Liu X.F, Chen Q. Synthesis and characterization of water-soluble chitosan derivate and its antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers.* 2007; 69: 142-147.
35. Younes I, Sellimi S, Rinaudo M, Jellouli K, Nasri M. Influence of acetylation degree and molecular weight of homogeneous chitosans on antibacterial and antifungal activities. *Int. J. Food Microbiol.* 2014; 185: 57–63.

36. Campana R, Casettari L, Ciandrini E, Illum L, Baffone W. Chitosans inhibit the growth and the adhesion of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates on urinary catheters. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017; (50): 135–141.
37. Friedman A, Phan J, Schairer D, Champer J, Qin M, Pirouz A, Blecher-Paz. K, Oren A, Liu, Modlin R, Kim J. Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activity of Chitosan Alginate Nanoparticles: A Targeted Therapy for Cutaneous Pathogens. *The Journal of investigative dermatology*. 2013. 133.
38. Champer J, Patel J, Fernando N, Salehi E, Wong V, Kim J. Chitosan against cutaneous pathogens. *AMBExpress* 2013; 3, (37).
39. Chang Shun-Hsien, Wu Chien-Hui, Tsai GuoJane. Effects of chitosan molecular weight on its antioxidant and antimutagenic properties. *Carbohydrate Polymers*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.047>
40. Zhong Q, Wei B, Wang S, Ke S, Chen J, Zhang H, Wang H. The Antioxidant Activity of Polysaccharides Derived from Marine Organisms: An Overview. *Mar. Drugs* 2019; 17, 674.
41. Pisoschi A. M, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 2015; 97: 55-74.
42. Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol*. 2017.
43. Anraku M, Fujii T, Kondo Y, Kojima, E, Hata T, Tabuchi N, Tsuchiya D, Goromaru T, Tsutsumi H, Kadowaki D, Maruyama T, Otagiri M, Tomida H. Antioxidant properties of high molecular weight dietary chitosan in vitro and in vivo. *Carbohydrate Polymers*. 2011; 83: 501-505.
44. Demetgül C, Beyazıt N. Synthesis, characterization and antioxidant activity of chitosan-chromone derivatives. *Carbohydr. Polym*. 2018; 181: 812–817.
45. Lee D, Oh I, Koo K, Suk J, Jung S, Park J, Kim B, Choi. Y. Improvement in skin wrinkles using a preparation containing human growth factors and hyaluronic acid serum. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2014; 17: 1-17.
46. Pulok K. M, Niladri M, Neelesh K Nema, Birendra K. Sarkar. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*. 2011; 19, (1): 64-73.
47. Morganti P, Palombo M, Carezzi F, Nunziata M, Gianluca M, Cardillo M, Chianese. A. Green Nanotechnology Serving the Bioeconomy: Natural Beauty Masks to Save the Environment. *Cosmetics*. 2016; 3, (41).
48. Zhao G, Hu C, Xue Y. In vitro evaluation of chitosan-coated liposome containing both coenzyme Q10 and α -lipoic acid: Cytotoxicity, antioxidant activity, and antimicrobial activity. *J. Cosmet. Dermatol*. 2018; 17: 258–262.
49. Libio I.C, Demori R, Ferrão M.F, Lionzo M.I, da Silveira N.P. Films based on neutralized chitosan citrate as innovative composition for cosmetic application. *Mater. Sci. Eng. C*. 2016; 67: 115–124.
50. Feng T, Du Y.M, Li J, Hu Y. and Kennedy, J.F. Enhancement of antioxidant activity of chitosan by irradiation. *Carbohydr. Polym*. 2008; 73: 126–132.
51. Fotie G, Rampazzo R, Ortenzi M. A, Checchia S, Fessas D, Piergiorganni, L. The effect of moisture on cellulose nanocrystals intended as a high gas barrier coating on flexible packaging materials. *Polymers*, 2017; 9 (9).
52. Aguirre-Loredo R.Y, Rodríguez-Hernández A.I, Morales-Sánchez E, Gómez-Aldapa C.A, Velázquez G. Effect of equilibrium moisture content on barrier, mechanical and thermal properties of chitosan films, *Food Chemistry*. 2015.
53. Jimtaisong A, Saewan N. Utilization of Carboxymethyl Chitosan in Cosmetics. *International journal of cosmetic science*. 2013; 36.
54. Jimtaisong, A.; Saewan, N. Utilization of carboxymethyl chitosan in cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci*. 2014; 36: 12–21.
55. Rajashree S, Rose C. Studies on an anti-aging formulation prepared using aloe vera blended collagen and chitosan. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 2018; 9: 582–588.
56. Libio I, Demori R, Ferrao M, Lionzo M, Silveira N. Films based on neutralized chitosan citrate as innovative composition for cosmetic application. *Materials Science and Engineering: C*. 2016; 67.

57. Contri R, Katzer T, Ourique A, Silva A, Beck R, Pohlmann A, Guterres S. Combined Effect of Polymeric Nanocapsules and Chitosan Hydrogel on the Increase of Capsaicinoids Adhesion to the Skin Surface. *Journal of biomedical nanotechnology*. (2014).
58. Szymńska E. Stability of chitosan-a challenge for pharmaceutical and biomedical applications. *Marine Drugs*. 2015; 13: 1819.
59. Ramos-e-Silva, Marcia & Celem, Livia & Ramos-e-Silva, Stella & Fucci-da-Costa, Ana. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2913; 31: 750-8.
60. Tzaneva, Desislava & Dzhivoderova, Mina & Petkova, Nadezhda & Denev, Panteley & Hadzhikinov, Dimitar & Stoyanova, Albena. Rheological Properties of the Cosmetic Gel Including Carboxymethyl Chitosan. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 9: 1383-1387.
61. Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RM, Chiellini E, Chitosan a versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Prog Polym Sci* 2011; 36: 981–1014.
62. Sarvaiya J, Agrawal YK, Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 454-465.
63. Riva, Raphaël & Ragelle, Héloïse & des Rieux, Anne & Duhem, Nicolas & Jérôme, Christine & Preat, Veronique. Chitosan and Chitosan Derivatives in Drug Delivery and Tissue Engineering Chitosan. 2011.
64. Siepman, J & Siepman, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *International journal of pharmaceutics*. (2013).
65. Casanova F, Estevinho B.N, Santos L. Preliminary studies of rosmarinic acid microencapsulation with chitosan and modified chitosan for topical delivery, *Powder Technology*. 2016.
66. Speiciene V, Guilmineau F, Kulozi U, Leskauskaitė, D. The effect of chitosan on the properties of emulsions stabilized by whey proteins. *Food Chem*. 2007; 102: 1048–1054.
67. Ammala A. *Int. J. Cosmetic Sci*. 2013; 35: 113–124.
68. Draelos Z. D. *Cosmetic dermatology: Products and procedures*. In: *Non-Foaming and Low-Foaming Cleansers*, Rosen, M. R. New York, Wiley, 2011; 13: 17–37.
69. Tunku H, Tunku M, Azila A, Rohaiza M. A Review on the Potential Use of Chitosan-Based Delivery System in Mild Facial Cleansing Formulation, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 2015; 64, (8): 432-437.
70. Missiani R, Marcato D, Justo P, Cordi G, Machado L, Duran D, Nelson. Chitosan-solid lipid nanoparticles as carriers for topical delivery of tretinoin. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2012; 93: 36-40.