

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO

“Análisis de la viabilidad de los nanosistemas fitosomales como vehículo de entrega de compuestos terapéuticos sintéticos y naturales a nivel tópico para el tratamiento de afectaciones dermatológicas, durante el periodo comprendido de mayo a noviembre del 2022”

Nombre del sustentante:

Ashly Ariana Rojas Salas

Tutor (a):

Brayan Murillo Castillo

Año: 2022

Modalidad de tesis para optar por el grado de licenciatura en Farmacia

I. Resumen

Esta investigación tiene como objetivo analizar la viabilidad de los nanosistemas fitosomales como vehículo de entrega de compuestos terapéuticos sintéticos y naturales a nivel tópico con la finalidad de determinar la utilidad de los mismos para las afecciones dermatológicas.

El objetivo fundamental de la investigación es identificar las plantas que proveen la posibilidad de extracción de fitocompuestos polifenólicos con potencial efecto en problemas tópicos, además de comparar las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los sistemas nanofitosomales desarrollados para el tratamiento de afecciones tópicas en función del método de preparación empleado, para evaluar los resultados sobre la eficacia y desempeño *in vitro* e *in vivo* de los tratamientos fitosomales para condiciones tópicas, reportados en la literatura, durante el periodo comprendido entre mayo y noviembre del año 2022.

La metodología utilizada para alcanzar los objetivos planteados consiste en una investigación de tipo cualitativa, basada en la evidencia existente sobre los procesos de extracción de fitocompuestos y elaboración de fitosomas a base de los mimos para su aplicación en afectaciones tópicas. Así mismo, se implementó una revisión de viabilidad de datos, con la finalidad de recolectar la información necesaria para un adecuado abordaje del tema. Se incluyeron temas referentes a los diferentes fitocompuestos en plantas naturales, también la nanotecnología como portador de compuestos para la creación de nuevos sistemas de administración de fármacos a base de compuestos naturales, entre otros puntos indispensables. La búsqueda de información se dio por medio de distintas páginas web de confianza como Pubmed, google académico, Elsevier (ScienceDirect), Scielo. Se usaron descriptores como: “Identificación de plantas con posibilidad de extracción de fitocompuestos”, “Extracción de polifenoles”, “Efecto terapéutico en problemas tópicos”, “Propiedades fisicoquímicas y de estabilidad de sistemas nanofitosomales”, “Desarrollo de nanosistemas fitosomales en función de afectaciones tópica”, “Métodos de preparación de sistemas fitosomales”, “Eficacia del desempeño *in vitro* e *in vivo* de tratamientos fitosomales en afectaciones tópicas”. Por otra parte, la información contenida en el estudio se analizó y se revisó de forma exhaustiva para así aportar veracidad y confiabilidad al documento.

Dentro de los resultados obtenidos, se denota que la nanotecnología resulta una revolución, donde los procesos de extractos para poder realizar la preparación de fitocompuestos para su administración, resulta una técnica prometedora, además se puede sacar un provecho muy grande de cada planta con polifenoles potenciales para sus aplicaciones o bien para el tratamiento tópico, esto a través de fitosomas, de esta manera no solo mejorando su biodisponibilidad, sino también su eficacia y seguridad. Por esto, se describieron los diferentes procesos para la preparación de compuestos fitosomales, a partir de extractos naturales como potenciales terapéuticos en afectaciones tópicas, así como sus aspectos positivos y negativos.

Se concluye que existen varios grupos de plantas que constituyen nuevas oportunidades para el desarrollo de compuesto fitosomales, estos grupos herbales pueden ser sometidos a procesos de extracción, los cuales ayudan a poder cumplir el objetivo de extraer los polifenoles necesarios para generar una actividad tópica sobre alguna patología, mediante procesos de desarrollo que permiten que los compuestos fitosomales ayuden a generar un mayor impacto sobre la salud de las personas.

I. Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecer a Dios y a mi familia: a mis papás Alfonso Rojas y María del Carmen Salas, a los cuales amo profundamente y les debo todo lo que tengo hasta el día de hoy, sin ellos esto no hubiera sido posible, mi gratitud por su apoyo incondicional y motivación en todos los aspectos de mi vida, ellos me han enseñado a ser mejor persona a nunca rendirme con mis sueños, siempre me han motivado a creer en mí día a día, a sentir que los momentos malos pueden transformarse en buenos, me han enseñado a ser mejor, son pilares y mi razón de ser. Gracias por ser esa motivación y por convertirme en la mujer que soy actualmente... A ellos debo cada uno de mis triunfos.

Agradezco a mis hermanos Hary Rojas y Daniel Rojas por estar conmigo siempre, por motivarme a seguir adelante, por alentarme a perseguir mis sueños y por confiar en mí. Su apoyo ha sido un pilar, lo amo con todo mi corazón.

Gracias a mi tío Carlos, tío Papi, tía Feliz y mi prima Ivania que siempre han estado para mí, desde el primer día, entregándome su amor y su apoyo incondicional, las quiero muchísimo, gracias por nunca dejarme sola en todo este proceso.

Sin duda, a Luis Castillo, que siempre me ha motivado para seguir adelante y cumplir mis sueños, por creer siempre en mí, su apoyo me ayudó a crecer cada día más y a autoconfiar. También a las increíbles amistades que llegaron a mi vida a darme mucha luz, justo cuando lo necesitaba y que siempre me han dado su apoyo incondicional: Fabiola Campos, Zailyn Jiménez y María Fernanda Martínez, llegaron a cambiar mi vida por completo, las quiero muchísimo. Gracias a Melina Alfaro y Melany Castro, Dios decidió ponerlas en mi camino hace unos años y desde ese día le agradezco tanto, ellas siempre han estado para mí y me han enseñado a ser mejor personas, las amo y les agradezco por siempre apoyarme en todos los momentos de mi vida.

Un agradecimiento desde el fondo de mi corazón a mis mejores amigas de toda la vida: Tania Venegas y Anyi Molina, me han enseñado a nunca darme por vencida, siempre me han dado su apoyo y amor, les agradezco por cada palabra de motivación, por siempre estar para mí en mis momentos malos y en mis momentos buenos, ellas son parte de la persona que soy, las amo muchísimo.

I. Dedicatoria

Mi trabajo de graduación se lo dedico a mis padres porque ellos me han dado todo para cumplir mis sueños, son mi motivo de ser cada día, siempre han estado para mí en cada momento de mi vida, su apoyo incondicional me motivo a ser cada día mejor, su amor, respecto y sabiduría me hicieron creer en mí misma, para poder lograr uno de mis más grandes sueños. También se lo dedico a mis hermanos, ya que ellos han formado parte de cada proceso de mi vida. Por último, me lo dedico a mí misma, porque a pesar de que muchas veces no creía en mí, siempre luché por creer que era capaz de cumplir cada uno de mis sueños.

I.	Tabla de contenidos	
I.	Resumen	II
I.	Agradecimientos.....	IV
I.	Dedicatoria	V
	CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN	1
1.1	Introducción	2
1.2	Planteamiento del problema.....	3
1.3	Objetivos	6
1.3.1	Objetivo General	6
1.3.2	Objetivos Específicos.....	6
1.4	Justificación	7
1.5	Antecedentes	8
1.5.1	Antecedentes Históricos	8
1.5.2	Antecedentes Internacionales	9
1.5.3	Antecedentes Nacionales.....	13
	CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	13
2.1	Fármacos	14
2.1.1	Sintéticos	15
2.1.2	Fitofármacos	17
2.2	Técnicas de extracción de compuestos fitoquímicos	23
2.2.1	Métodos convencionales	24
2.2.2	Ultrasonido	25
2.2.3	Extracción asistida por micro-ondas	28
2.2.4	Extracción de Soxhlet.....	28

2.2.5 Extracción acelerada con disolvente	29
2.2.6 Extracción de fluidos supercríticos	29
2.2.7 Extracción asistida por calor	30
2.2.8 Extracción líquida presurizada (PLE)	30
2.2.9 Extracción asistida por enzimas	30
2.2.10 Extracción de caída de presión controlada instantánea	31
2.3 Evaluación fitoquímica de extractos naturales	31
2.3.1 Análisis cualitativo del contenido fitoquímico.....	31
2.3.2 Determinación analítica de compuestos fitoquímicos.....	37
2.4 Nanotecnología y nanomedicinas	38
2.4.1 Principales sistemas de transporte nanotecnológicos.....	41
2.4.2 Principales propiedades fisicoquímicas	56
2.4.3 Técnicas de preparación	56
2.4.4 Técnicas de caracterización de nanopartículas.....	57
2.5 Formulaciones avanzadas de compuestos naturales	60
2.5.1 Aplicaciones terapéuticas de fitosistemas de entrega a nivel tópico.....	61
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	75
3.1 Enfoque	76
3.2. Tipo de investigación.....	76
3.3. Fuentes de Información	76
3.4. Población y muestra.....	76
3.5. Criterios de búsqueda de la información	77
3.6. Criterios de inclusión y exclusión.....	77
3.8. Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	78
3.9. Variables de la Investigación	78

3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos.....	79
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	80
4.1 Caracterización, estabilidad, desarrollo y diferenciación ente los liposomas y fitosomas	81
4.1.1 Estabilidad y biocompatibilidad.....	83
4.1.2 Caracterización fisicoquímica	84
4.1.3 Caracterización y desarrollo de los liposomas y fitosomas.....	85
4.1.4 Principales diferencias entre fitosomas y liposomas.....	94
4.2 Estudios de Fitosomales y sus aplicaciones para afectaciones tópicas.....	99
4.2.1 Métodos de preparación de fitocompuestos	101
4.2.2 Preparaciones fitosomales de uso tópico.....	103
4.2.3 Patentes fitosomales	128
4.2.4 Extractos con potencial para el desarrollo de nuevos sistemas fitosomales para uso en afectaciones de la piel.	131
4.3 Ventajas y Desventajas de los sistemas fitosomales con aplicación farmacéutica en afectaciones tópicas.	136
4.3.1 Ventajas.....	138
4.3.2 Desventajas.....	139
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	144
5.1 Conclusiones	145
5.2 Recomendaciones	147
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
CAPÍTULO VII-ANEXOS	160
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.....	161

II. Lista de tablas

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la extracción asistida por ultrasonido.....	Página 27
Tabla 2. Nanopartículas lipídicas sólidas.....	Página 48
Tabla 3. Ejemplificación de un fitocomplejo.....	Página 55
Tabla 4. Grupos de nanoformulaciones naturales.....	Página 61
Tabla 5. Ejemplos de plantas con efectos en la patología de dermatitis por contacto.....	Página 73
Tabla 6. Criterios de búsqueda de la información.....	Página 77
Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión.....	Página 77
Tabla 8. Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	Página 78
Tabla 9. Operacionalidad de variables.....	Página 78
Tabla 10. Evaluación comparativa de fitosomas y liposomas en sistemas nano-entrega.....	Página 97
Tabla 11. Descripción general de los métodos analíticos utilizados para la caracterización de fitosomas.	Página 100
Tabla 12. Ejemplos de formulaciones a base de fitocompuestos y sus métodos de preparación.	Página 101
Tabla 13. Contenido de la crema de Quercevita 1%.....	Página 105
Tabla 14. Preparaciones comerciales de fitosomas de <i>Centella asiática</i>	Página 111
Tabla 15. Complejos fitosomales disponibles en el mercado.....	Página 129
Tabla 16. Aplicaciones terapéuticas de diferentes complejos de fitofosfolípidos en el mercado.....	Página 129

III. Lista de figuras

Figura 1. Rutas de penetración de drogas a través de la piel.....	Página 63
Figura 2. Componentes herbales utilizados en el tratamiento de cicatrización de heridas utilizando nanotecnología.....	Página 66
Figura 3. Diferencia de un fitosoma y un liposoma.....	Página 96
Figura 4. Efecto en los ratones, sobre sus aplicaciones de vehículos y <i>Centella asiática</i>	Página 110
Figuras 5. Representación de la <i>Cymbopogon citratus</i> con efecto antiinflamatorio.....	Página 133

CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La evolución de la nanotecnología ha iniciado una revolución en los campos biomédico y farmacéutico. La naturaleza de un nanoportador y su carga útil ha desempeñado un papel notable en la redefinición de sus propiedades físicas, químicas y fisiológicas.¹ Se determina que la nanotecnología implica la ingeniería de sistemas funcionales a nanoescala y se puede describir como una colección de métodos y técnicas para procesar materiales para crear productos con propiedades fisicoquímicas especiales.² Se han explorado nanosistemas para poder mejorar la administración fisiológica de muchos fitocompuestos, ya que estos abordan los problemas de solubilidad de los medicamentos o fitoactivos poco solubles en agua.¹

Este tipo de compuestos son conocidos como fitosomas, una tecnología que fue desarrollada para incorporar extractos de plantas o fitoconstituyentes polares en fosfolípidos de modo que se pudieran producir complejos moleculares compatibles con lípidos, llamados fitosomas para mejorar su biodisponibilidad y absorción a diferencia de los liposomas, en los fitosomas la fosfatidilcolina y los componentes vegetales en realidad forman un complejo molecular que involucra enlaces químicos.³ Los fitosomas son portadores de lípidos con asociación supramolecular entre el fosfolípido y un fitocompuesto, estos portadores son muy utilizados para la polifenólica de las plantas, mejorando su biodisponibilidad a la piel, además presentan algunas ventajas en comparación con las formulaciones convencionales de productos naturales, como mayores beneficios terapéuticos, generalmente se requiere una dosis pequeña debido a una mayor absorción y una mayor eficiencia de atrapamiento del fármaco.²

Los rápidos desarrollos en nanotecnología han permitido la incorporación de agentes terapéuticos, activos para cosméticos, agentes de detección en nanopartículas, para la detección, prevención y tratamiento de enfermedades de la piel.² Las aplicaciones tópicas de medicamentos, a base de hierbas o de otro tipo, se aplican con una variedad de efectos deseados, incluida la orientación de los tejidos locales para un efecto dermatológico, a la orientación de los tejidos más profundos, a la búsqueda de un efecto sistémico más amplio.⁴

La piel sensible se define como un síndrome con la aparición de sensaciones desagradables como escozor, ardor, dolor, prurito y sensaciones de hormigueo, en respuesta a estímulos que generalmente no deberían causar tales sensaciones. La piel inflamada puede

ser causada por patógenos, agentes mecánicos y químicos nocivos y respuestas autoinmunes. La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel muy prevalente en la primera infancia, caracterizada por lesiones eccematosas crónicas y recurrentes y piel inflamatoria remitente. La piel es un buen objetivo para medicamentos o ingredientes activos, pero presenta algunas limitaciones. La nanotecnología se puede aplicar aquí principalmente debido a sus ventajas en comparación con los sistemas convencionales, presentando una mayor eficacia.²

La importancia de proporcionar un avance de nanomedicinas herbales como nanopartículas y fitosomas, influyen en sus parámetros de evaluación, desafíos y oportunidades. Además, los aspectos regulatorios y las perspectivas futuras de los nanomedicamentos a base de hierbas también se cubren en cierta medida.³

1.2 Planteamiento del problema

La nanotecnología implica la ingeniería de sistemas funcionales a nanoescala y se puede describir como una colección de métodos y técnicas para procesar materiales para crear productos con propiedades fisicoquímicas especiales. Los rápidos desarrollos en nanotecnología han permitido la incorporación de agentes terapéuticos, activos para cosméticos, agentes de detección en nanopartículas, para la detección, prevención y tratamiento de enfermedades de la piel.³

Las nanopartículas ofrecen múltiples ventajas como sistemas potadores, ya que estos pueden llegar a mejorar la solubilidad de fármacos y hasta de principios activos que presentan una disminución de su solubilidad, como lo son los fitocompuestos, estos se impregnan a la piel a través de distintos mecanismos, modificando fármacos o principios activos farmacocinéticos y de esta manera poder mejorar su biodisponibilidad.³

Los fitosomas son formulaciones que ofrecen una mejor biodisponibilidad de los flavonoides hidrófilos y otros compuestos similares a través del tracto gastrointestinal, también aplicados de manera tópica. Las metodologías de caracterización y técnicas de análisis están bien establecidas y muchas patentes están ya aprobadas para distintas aplicaciones. La existencia de diferentes plantas para la creación de estos compuestos, hoy en día, está generando gran impacto y mejoría para ayudar a tratar trastornos de la piel y otras

afectaciones. El uso de hierbas medicinales ha ganado popularidad en todo el mundo en los últimos tiempos. A menudo son vistas como alternativas naturales con menos efectos secundarios que los medicamentos sintéticos, se cree que estas plantas medicinales y sus componentes fitoquímicos tienen aplicaciones potenciales en el manejo de una amplia gama de condiciones de salud.³

La biodisponibilidad de ciertos fármacos que presentan un mayor peso molecular y la escasa solubilidad en agua, es menor cuando se administra por vía oral, esto se debe a que presenta una mala absorción de fármacos en la circulación sistema. El fármaco mal absorbido restringe la eficacia terapéutica del medicamento y también crea dificultades para su desarrollo farmacéutico. Los diferentes tipos de técnicas de formulación se han desarrollado para mejorar la biodisponibilidad de la molécula de fármaco mal absorbida, así como las diferentes formas farmacéuticas como lo son las tópicas.⁵

Las formulaciones tópicas se consideran una de las maneras más convenientes de tratar enfermedades de la piel, principalmente debido a algunas ventajas como la alta adherencia terapéutica del paciente. La piel es un buen objetivo para medicamentos o ingredientes activos, pero presenta algunas limitaciones. La nanotecnología se puede aplicar aquí principalmente debido a sus ventajas en comparación con los sistemas convencionales, presentando una mejor eficacia. Por otro lado, las plantas se consideran buenas fuentes de medicamentos o de ingredientes activos. Esta novedosa asociación entre nanopartículas y fitocompuestos ha demostrado un mayor interés en la sociedad científica y podría representar una estrategia importante para el tratamiento de los trastornos de la piel en un futuro muy próximo.³

Los trastornos de la piel hacen referencia a un grupo de afectaciones, como lo es la piel sensible, el cual es un síndrome que genera sensaciones muy desagradables como escozor, dolor y prurito, de esta manera también puede ser llamada piel hiperirritable. Es importante mencionar que estas afectaciones se generan en poblaciones que presentan dermatitis atópica. La dermatitis seborreica, el cáncer de piel son algunas de las patologías que se incluyen entre las enfermedades que pueden ayudar a mejorar a la innovación de estos compuestos y aplicaciones nanotecnológicas, que pueden llegar a ser aplicados de diferentes maneras.³

Los medicamentos a base de hierbas se usan comúnmente hoy en día en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones que van desde la dermatitis y la psoriasis hasta las infecciones de la piel y el acné. Sin embargo, la piel proporciona una barrera formidable y se están recurriendo a nuevos sistemas de administración de fármacos como un medio para mejorar la absorción transdérmica. El enfoque de la presente revisión es la incorporación de hierbas medicinales en estos nuevos sistemas de administración de fármacos, más específicamente nanoformulaciones para administración tópica.³

La creación de sistemas fitosomales es una tecnología que desde hace un tiempo está creando un gran impacto en la sociedad, la extracción de polifenoles u otros compuestos que pueden proporcionar características de suma importancia para el impacto y efecto que pueden llegar a generar, la extracción de estos compuestos a partir de plantas naturales que contienen ventajas sobre la piel, ya sea en procesos inflamatorios y efectos antioxidantes. Es un proceso innovador la utilización de plantas naturales para abarcar este tipo de patologías asociadas a la piel y así ayudar con los procesos de absorción, generando un efecto más duradero y positivo.

Dado lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Pueden los nanosistemas fitosomales representar una alternativa innovadora, segura y funcional para la entrega de compuestos activos sintéticos y naturales destinados al tratamiento de enfermedades a nivel tópico?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar la viabilidad de los nanosistemas fitosomales como vehículo de entrega de compuestos terapéuticos sintéticos y naturales a nivel tópico para el tratamiento de afecciones dermatológicas, durante el periodo comprendido de mayo a noviembre del 2022.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar las plantas que proveen la posibilidad de extracción de fitocompuestos polifenólicos con potencial efecto terapéutico en problemas tópicos.
2. Comparar las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los sistemas nanofitosomales desarrollados para el tratamiento de afecciones tópicas en función del método de preparación empleado.
3. Evaluar los resultados sobre la eficacia y desempeño *in vitro* e *in vivo* de los tratamientos fitosomales para condiciones tópicas, reportados en la literatura.

1.4 Justificación

Los nuevos métodos de administración de fármacos se han convertidos en una herramienta potencial para tratar enfermedades y dolencias, esencialmente en la industria herbal. Se ha desarrollado una inmensa insurrección en la industria de las drogas a base de hierbas que se dirige hacia varios enfoques de desarrollo para aumentar la biodisponibilidad y la eficacia de diferentes componentes activos en una amplia gama de bioactivos herbales, así como extractos. Se han adoptado varios enfoques mediante la utilización de la nanotecnología y otras estrategias del sistema de administración de medicamentos dirigidos para ampliar los horizontes de la industria farmacéutica.⁶

Los bioactivos herbales presentan una mayor utilización en el sistema de administración transdérmicas de medicamentos para generar una mayor eficacia. Esta novedosa técnica ayuda a aumentar la solubilidad de los fármacos poco solubles en la piel, aumentando así la respuesta terapéutica. Por esta razón, estos agentes proporcionan una mayor visión en términos de competencia, así como el aspecto económico para una mejor respuesta terapéutica en la industria de medicamentos a base de hierbas.⁶

Las plantas son fuentes naturales muy valiosas, ofrecen gran cantidad de nutrientes y ciertos compuestos activos con propiedades muy significativas para la salud de las personas. En muchas ocasiones no son muy utilizadas, ya que el organismo humano presenta cierta dificultad en el proceso de absorción de las mismas. En muchos casos sucede, por el mal uso de estos, como lo es el consumo excesivo, llevando a generar efectos adversos en las personas. Los fitosomas son formas avanzadas de productos herbarios que se absorben y se utilizan de una mejor manera, generando así, una mejor extracción de hierbas. La extracción de polifenoles representa un impacto importante, ya que estos pueden presentar características antioxidantes que son de gran importancia en las personas.

Cabe resaltar que, por defecto, la composición de un fitosoma requiere de la presencia de polifenoles, por lo que su estructura en la forma más simple, permite brindar un efecto terapéutico de acuerdo con el extracto utilizado. A partir de esto, los fitosomas representan una alternativa innovadora para el desarrollo de terapias naturales con mejoras considerables en términos de biodisponibilidad del agente terapéutico, ya que al igual que su homólogo basado en fosfolípidos, el liposoma, los fitosomas tienen la capacidad de incorporar dentro

de la bicapa no polar, compuestos terapéuticos poco solubles en agua, mientras que en el núcleo permite contener principios activos hidrofílicos, aumentando la solubilidad de estos en sistemas oleosos e inclusive, incrementando su absorción a nivel tópico.

Asimismo, este sistema permite la incorporación de principios activos sintéticos, lo cual promueve la sinergia terapéutica. De este modo, en esta investigación se busca demostrar la importancia de la producción de fitosomas para su uso en la mejora de las terapias naturales, con el fin de dar a conocer a la población la existencia de formulaciones que permiten un consumo más adecuado de dichos productos. En general, está bien establecido que los nanomedicamentos a base de hierbas son más seguros, tienen una mayor biodisponibilidad y tienen un mayor valor terapéutico que las drogas herbales y sintéticas convencionales. Es importante mencionar que esta revisión bibliográfica busca llenar un vacío del conocimiento que integra potenciales en aplicaciones terapéuticas a nivel tópico/dermatológico de compuestos polifenólicos que se incorporan en nanosistemas de tipo fitosomal, en los cuales se permite superar las limitaciones en términos de solubilidad, absorción y también la biodisponibilidad mostrada por una gran mayoría de compuestos fitoquímicos, por lo que su estudio suele ser desalentador debido a las limitaciones tecnológicas que ofrecen.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Semalty et al, en el artículo “Interacciones supramoleculares fosfolípidos-polifenólicos: la estrategia de fitosomas para mejorar la biodisponibilidad de fitoquímicos”, en el proceso de preparación de compuestos fitosomales se realiza la elaboración de un fitoconstituyentes polifenólicos o una mezcla con un fosfolípido, para cada uno de los métodos que se pueden emplear va a depender de un protocolo utilizado, es decir un complejo de fosfolípidos de curcumina se preparó con un solvente aprótico se muestran grandes diferencias cuando se prepara con un solvente prótico. Se pueden generar diferentes complejos con un mismo extracto. La naturaleza de las interacciones que existe entre fosfolípidos y polifenoles específicos aún está pendiente de aclaración y sobre las aplicaciones biomédicas de fitosomas y las bases estructurales de las notables interacciones, así como una aplicación en la investigación biomédica⁷.

Alcalá et al, en su artículo de investigación “La terapia nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos”, basa la investigación en la nanotecnología y la gran influencia que presenta sobre diversas áreas de la salud para obtener materias primas para crear nuevos dispositivos y propiedades mejoradas, el desarrollo de los mismos ayuda a generar nanosistemas para monitorear la salud y la liberación de los fármacos. Por esta razón, el impacto que genera la nanotecnología va a mejorar la salud, basado en los tratamientos de enfermedades actuales, aunque no solo de esta manera crea impacto, también administrar fármacos que contengan bajo peso molecular y asegurar así que se cumpla la eficacia y la seguridad de las materias primas utilizadas en el área clínica⁸.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Parusu T et al, en su artículo “Nanomedicinas a bases de hierbas: avances recientes, desafíos, oportunidades y visión general regulatoria”. Esta revisión se realizó mediante un análisis exhaustivo de artículos científicos, libros de texto. Los avances sobre las nanomedicinas herbales como compuestos fitosomales, de igual manera ciertos aspectos sobre la innovación de nanomedicamentos a base de hierbas. La ventaja de esta investigación refiere a mejorar la biodisponibilidad y toxicidad reducida. La combinación que existe entre la medicina herbal con la nanotecnología puede ser una excelente herramienta para un avance en la biodisponibilidad y menos toxicidades, por eso está demostrado que los nanomedicamentos a base de hierbas son más seguros y presentan mayor biodisponibilidad, además de un mayor valor terapéutico³.

Saloni K et al, en el artículo de revisión “Nanoformulaciones a base de hierbas para la administración tópica”, proporciona un resumen acerca de las nanoformulaciones tópicas realizadas a partir de hierbas medicinales y fitoconstituyentes, se determinan estructuras de la piel que se ven involucradas en su proceso de transporte de la droga a través de las misma, así como preparaciones de nanofitomedicinas. Se demostró cómo el desarrollo de nanomedicinas están abordando las limitaciones farmacológicas de los fármacos recetados tradicionalmente, estas formulaciones ayudan a resorber problemas como la biodisponibilidad y estabilidad de componentes fitoquímico, sino también su absorción de las barreras de la piel⁴.

Nagoba B et al, en la breve reseña llamada “Estudio sobre el potencial de la curación de heridas de las formulaciones herbales tópicas ¿necesitamos fortalecer el protocolo de estudio?”, determina la importancia de los procesos de curación de heridas a través del uso de formulaciones de hierbas, para evitar las infecciones microbianas, este estudio se realizó sobre heridas no infecciosas recién preparadas, es difícil poder definir el potencial de cicatrización de las mismas, por lo que se recomienda el uso de formulaciones herbales nuevas para la curación de las heridas. también se recomienda utilizar más protocolos de estudios, utilizando controles adecuados para averiguar la actividad antimicrobiana de ciertas formulaciones herbales y su efecto⁹.

Mota A et al, en el artículo “Amplia visión general de la ingeniería de nanosistemas funcionales para la administración de la piel”, destaca los enfoques para superar ciertas limitaciones asociadas con los avances y aplicaciones para mejorar la eficacia de las formulaciones atópicas con nanopartículas y de esta manera ofrecer regímenes de dosificaciones más simplificados y mejorar los resultados de los tratamientos con los nuevos nanosistemas. La nanotecnología aplicada en medicamentos o principios activos en la piel presenta ciertas ventajas en comparación con los sistemas convencionales y de esta manera se mejora la eficacia. La relación entre nanopartículas y fitocompuestos demostró mayor interés en la sociedad científica y esto puede representar una buena estrategia para el tratamiento de afectaciones en la piel².

Costa G et al, en el artículo “Los polifenoles de las hojas *Cymbopogon citratus* como agentes antiinflamatorias tópicas”, evalúa *in vivo* el potencial antiinflamatorio de la infusión de *C.citratus* y sus polifenoles con efectos tópicos, este artículo se realizó mediante una extracción de la planta, antes mencionada, donde su fraccionamiento arrojó resultados positivos y ricos en polifenoles, se desarrolló una emulsión de aceite/agua con cada principio activo, la actividad antiinflamatoria tópica se demostró mediante un modelo de edema de pata de rata inducido por carragenina. Para esta investigación se reveló la detección de los compuestos fenólicos de cada muestra para su uso en aplicaciones del tratamiento de patologías inflamatorias de la piel¹⁰.

Ho P et al, en el artículo “Efecto antiinflamatorio de fitosomas Centella asiática en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por anhídrido ftálico”, la investigación se

realizó mediante un protocolo establecido, se intentó minimizar el dolor de los animales utilizados, estos se encontraban en condiciones preestablecidas y fueron observados por un periodo determinado. El proceso de extracción de Centella asiática y los polifenoles consiste en mezclar biomateriales, solventes inorgánicos y fosfolípidos hasta la creación de una solución clara, esta solución se elabora con el fin de tratar la dermatitis atópica que es una enfermedad caracterizada por la inflamación de la piel, normalmente se utilizan soluciones tópicas de corticoides para tratarla. Por el contrario, los productos naturales, incluidas varias plantas, hierbas, flores, con pesos moleculares más pequeños pueden atravesar la barrera de la piel; por lo tanto, han sido efectivos contra la dermatitis atópica cuando se aplican en los sitios de la piel afectados. Se ha comprobado que C. asiática tiene un excelente efecto sobre la deposición de colágeno y la inhibición de la fase inflamatoria de la cicatrización de heridas¹¹.

Guan J et al, en el artículo científico “Regulación de la administración *in vivo* de nanomedicamentos por hierbas medicinales”, resume los avances más recientes sobre el progreso de entregas *in vivo* de nanomedicinas y se analizan los factores principales que pueden afectar la interacción de las nanomedicinas con el organismo, además se determinaron las funciones inmunomoduladores y la regulación metabólica de hierbas medicinales, así como la combinación de nanomedicamentos y hierbas medicinales y sus beneficios clínicos¹².

Khan A et al, en el artículo “Nanomedicamentos basados en fitoconstituyentes para el manejo de la psoriasis”, describe las ventajas que existen de carga fitoconstituyentes como fármacos en nanoportadores como los liposomas para un mejorado tratamiento de uso tópico. Esta investigación se centra en el uso de nanomedicamentos a base de hierbas utilizadas para la psoriasis, así como nanoadministración utilizados en fitoconstituyentes con un perfil terapéutico mejorado y mucho menos tóxico. Se ha demostrado que los fitoconstituyentes generan un efecto y alto potencial antipsoriásico, así como su manejo adecuado. Las nanofitomedicinas, en un futuro próximo, mejorarán la salud de las personas¹³.

Cvejic J et al, en el capítulo siete, llamados “Polifenoles”, determina la importancia del uso de polifenoles extraídos a partir de nutrientes alimenticios, además de la biodisponibilidad de estos compuestos fenólicos, también se toma en cuenta que la pérdida

de fitonutrientes que son responsables de las propiedades funcionales del producto estas se vuelven significativas a medida que se procesan los alimentos, las técnicas innovadoras de extracción para la recuperación de compuestos fenólicos. Para la utilización de estos compuestos provenientes de fuentes naturales es necesario realizar extracciones de forma correcta, así como los métodos desarrollados recientemente, como lo son los métodos de encapsulación de polifenoles en diferentes portadores con el fin de poder superar su baja biodisponibilidad¹⁴.

Kumar R et al, según el artículo citado “Estrategias de formulaciones para mejorar la biodisponibilidad de fármacos mal absorbidos”, ha descrito los diferentes tipos de técnicas para mejorar la biodisponibilidad de fármacos mal absorbidos, las cuales se puede mejorar mediante la formulación de nanosuspensiones, fitosomas, liposomas, entre otros. Los fármacos basados en lípidos desempeñan un papel importante para mejorar la biodisponibilidad de fármacos hidrófobos que utilizan diferentes lípidos como portadores. La biodisponibilidad de un fármaco poco soluble en agua se puede aumentar realizando formulaciones de nanopartículas lipídicas las cuales ofrecen mejores aplicaciones terapéuticas, biodegradabilidad y bioaceptabilidad⁵.

Karpez M et al, en el capítulo dieciocho intitulado “Liposomas y fitosomas constituyentes”, indica que el enfoque sobre los fitosomas y liposomas puede ser beneficioso para la extracción de estos compuestos, los cuales pueden favorecer la administración de los diferentes fitoconstituyentes y extractos de ciertas hierbas, mediante orientaciones activas y pasivas para tratar diferentes enfermedades.

Las aplicaciones de la nanotecnología para entregar estos compuestos fitoquímicos, o de igual manera, las aplicaciones de extractos de plantas, que ayudan a mejorar la solubilidad y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su biodisponibilidad, genera un aumento en la eficacia de los bioactivos y las plantas mediante la disminución de dosis esenciales, de esta manera, es posible realizar diagnósticos muy efectivos en ciertas enfermedades a partir de extractos de plantas. La terapia efectiva también se determina mediante la administración de dosis disminuidas de activos vegetales y bioactivos encapsulados en liposomas o fitosomas lipídicos a base de vesiculares¹⁵.

Alonso M et al, en el artículo de revista llamado “Fitosomas: un desarrollo tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de los extractos vegetales”, destaca el desarrollo de sistemas fitosomales, este proceso se realiza mediante la extracción de compuestos vegetales, estos complejos ofrecen un mejor farmacológico y farmacodinámica, además ayudan a mejorar su biodisponibilidad, todo esto mediante ensayos, ampliamente estudiados. Estas tecnologías ofrecen un cambio en las formulaciones de productos de fitoterapia¹⁶.

Abdul Z et al, en el artículo “Estado actual y perspectivas del futuro de la nanotecnología incorporada de extractos de origen vegetal en cosméticos”, destaca la potencia que presentan algunos nanoportadores que contienen fitosomas para generar una mejora en el espacio cosmético, según las revisiones bibliográficas realizadas, se demostró que los nanoportadores ayudan a mejorar la permeabilidad en la piel y además los fitocompuestos presentan actividades farmacológicas demostradas y mejoradas para su aplicación cosmética; de igual manera se menciona la toxicidad y precauciones de la nanocosmécéticas¹⁷.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

A nivel nacional no se presentan investigaciones profundas acerca de este tipo de tema y problema planteado, aparecen algunas exploraciones superficiales que exponen el cambio e innovación que pueden llegar a generar el uso de fitosomas y extracción de compuestos a base de plantas naturales, generando así un efecto tópico más duradero. Es importante mencionar que existen estudios fitoquímicos con plantas autóctonas que han logrado demostrar un potencial terapéutico en problemas tópicos, pero que no han sido incorporadas o formuladas en un sistema fitosomas para su uso tópico.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Fármacos

El desarrollo de productos farmacéuticos seguros y además efectivos para poder ser utilizados y administrados por los pacientes, los cuidadores y los profesionales de la salud debe cumplir una serie de criterios importantes para mostrar el mejor perfil de beneficio a riesgo. La importancia de la eficacia y seguridad del compuesto farmacológico, el cual es esencial para el resultado clínico. El producto farmacéutico terminado debe ser de alta calidad y estabilidad, de costo accesible, aceptabilidad, y, además, utilizable por el usuario final. En las últimas décadas, se sugiere evidencia sobre la importancia de la aceptabilidad y usabilidad de los productos farmacéuticos y la contribución que esto podría tener a la no adherencia, los errores de medicación, otros problemas relacionados con la medicación y los resultados terapéuticos no deseados¹⁸.

Teniendo en cuenta la complejidad de la matriz y también del desarrollo de un nuevo producto farmacológico, las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas intrínsecas de un compuesto farmacológico, además de la variedad de diferentes características y necesidades del paciente, los requisitos reglamentarios e industriales existentes, así como el acceso oportuno de los pacientes a nuevas terapias efectivas, la integración del diseño de productos farmacéuticos centrado en el paciente sigue siendo un desafío importante¹⁸.

La formulación y el procesamiento del producto farmacéutico deben garantizar los criterios de calidad del producto como, por ejemplo, uniformidad del contenido, pureza, nivel y seguridad de excipientes, estabilidad, disolución, entre otras y el biorrendimiento, lo que hace referencia a la biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica. El cumplimiento de la orientación reglamentaria existente, como lo es el envase a prueba de niños, así como la orientación limitada sobre el diseño de productos farmacéuticos centrados en el paciente como la orientación sobre aceptabilidad o usabilidad, todavía se perciben como barreras¹⁸.

Los nuevos sistemas inteligentes de administración de fármacos (DDS) han desempeñado un papel cada vez más importante, en el contexto de la administración de medicamentos, durante los últimos años. El DDS eficiente e inteligente determina el efecto terapéutico de los medicamentos y resuelve los problemas de baja solubilidad, baja biodisponibilidad y toxicidad de algunos de ellos. Estos sistemas de administración de micro/nano fármaco, como una nueva función inteligente, pueden proteger las moléculas sensibles encapsuladas de ser

degradadas en los entornos fisiológicos. Y así se administran a órganos o tejidos específicos de manera controlada para mantener las concentraciones del fármaco dentro de la ventana terapéutica o incluso para poder lograr la liberación "programada" o "bajo demanda" de los medicamentos¹⁹.

Las medicinas dispersas uniformemente en el portador de un polímero pueden llegar a prevenir una acumulación de medicamento, así como los efectos tóxicos y secundarios, asimismo proteger de la actividad de la medicación. Por otro lado, el tiempo de liberación de la droga se prolonga para lograr una liberación sostenida, o bien controlada, de la misma. Las micro o nanopartículas confieren a los fármacos la función de focalización y posicionamiento; la biodisponibilidad mejora cuando se cargan medicamentos que son insolubles en las micro o nanopartículas, estas últimas mejoran la eficacia y la seguridad de los fármacos. Las administraciones tópicas presentan gran ventaja en la liberación de fármacos, ya que esta sucede directamente en el sitio de la lesión, además aumentan la concentración local del medicamento y reducen en gran medida las reacciones adversas en comparación con la administración sistémica al tratar enfermedades, estas micro/nanopartículas no solo protegen las propiedades del medicamento, también logran controlar la liberación del mismo, además reducen los tiempos de medicación y los efectos tóxicos y secundarios del fármaco¹⁹.

2.1.1 Sintéticos

Las disciplinas de investigación básica basadas en hipótesis están demostrando los sistemas biológicos nativos para comprender la función, la biología sintética se centra en el ensamblaje de dispositivos artificiales, a partir de compuestos naturales o bien de ingeniería bien establecida para demostrar fenómenos biológicos²⁰.

La velocidad, el costo y la calidad han sido, durante mucho tiempo, los elementos fundamentales que pueden controlar la productividad de la industria farmacéutica, enfocados en mejorar la eficiencia del descubrimiento de fármacos, en los cuales los tres aspectos mencionados anteriormente se han mejorado gradualmente mediante las aplicaciones de herramientas de biología sintética. Sin embargo, la aceleración revolucionaria del descubrimiento de fármacos requiere enfoques ciertos radicalmente diferentes a los ciclos clásicos de diseño, fabricación-prueba, basados en el laboratorio que sustenta el diseño

iterativo de compuestos, si bien la aplicación de la inteligencia artificial y la química automatizada presentan un fuerte apoyo dentro de la industria farmacéutica, la aplicación potencial de la biología sintética, más allá de los avances basados en herramientas, es relativamente poco apreciada y sin reconocimiento específico²¹.

Existen numerosas revisiones y artículos de revistas que hacen referencia al potencial de la biología sintética para crear un impacto en el descubrimiento de fármacos y también para producir nuevos medicamentos. Sin embargo, hay relativamente pocos ejemplos en los que hayan podido describir específicamente cómo la biología sintética ya ha cambiado el descubrimiento de fármacos. Es la opinión de los autores que muchos científicos farmacéuticos no podrían identificar una sola influencia de la biología sintética en los nuevos medicamentos, a pesar de que la evolución dirigida de los anticuerpos monoclonales terapéuticos ha cambiado la cara de la terapia farmacológica moderna. En contraste con el reconocimiento mínimo dentro de la industria farmacéutica, mencionado así, se determina quizás dos de los campos más emocionantes para la biología sintética: la terapia celular y la reprogramación genética²¹.

Los procesos de evolución que van dirigidos a las combinaciones de bibliotecas codificadas genéticamente, la mutación y la presión de selección han logrado revolucionar el desarrollo de anticuerpos terapéuticos. Por otro lado, el acoplamiento a circuitos biológicos va a permitir la evolución dirigida *in vivo* para el descubrimiento de fármacos y la evolución de nuevas proteínas con una función novedosa, como las enzimas para catalizar nuevas transformaciones para la diversificación química en el descubrimiento de fármacos, y lo que se conoce como la "química verde" para la elaboración de fármacos a granel. Las enzimas modificadas ya se utilizan en pasos individuales en la fabricación de medicamentos a granel, se pueden diseñar vías completas para la producción biosintética. Los éxitos que se han logrado con la evolución dirigida gradualmente pueden llegar a permitir que se exploren muchas más generaciones, lo que consiente una búsqueda más profunda a través del espacio estructura-actividad²¹.

El término de ciclos de diseño, construcción, prueba, aprendizaje (DBTL) está en el corazón de las aplicaciones de biología sintética, estos permiten una detección y optimización eficientes para las funciones deseadas de dispositivos biosintéticos y sistemas de interés, que

van desde estudios de prueba de concepto hasta pantallas avanzadas de descubrimiento de fármacos y también diseño de circuitos genéticos en terapias vivas²¹.

2.1.2 Fitofármacos

Las hierbas naturales, como son conocidas en la historia, poseen inmensos beneficios para la salud y generan, en su mayoría, muy pocos efectos secundarios¹³. Las propiedades terapéuticas de las plantas medicinales son explotadas en gran medida para el tratamiento de diversas dolencias humanas, antes de la invención de las drogas sintéticas. El 11% de los 252 medicamentos, valorados como básicos y esenciales por la Organización Mundial de la Salud (OMS), son exclusivamente de origen vegetal, aunque existe una serie de drogas sintéticas que se obtienen a partir de recursos naturales. La OMS establece que aproximadamente 21.000 especies de plantas tienen el potencial de ser utilizadas como plantas medicinales. Es importante mencionar que las plantas poseen ciertos compuestos químicos bioactivos; estos son conocidos como fitoquímicos, alcaloides, terpenos, flavonoides, lignanos, esteroides, vegetales, curcumina, saponinas, fenólicos, flavonoides y glucósidos. Estas moléculas forman ingredientes básicos para la materia prima, que son las bases de varios medicamentos, hierbas, nutracéuticos y alimentos funcionales. La función farmacológica que presentan se basa en los compuestos fitoquímicos antes mencionados; el proceso de extracción, aislamiento e identificación es esencial para evaluar y comprender su valor potencial²².

Los fitoconstituyentes, también así llamados, son utilizados como nanoportadores y presentan un gran desempeño en el campo de la nanotecnología. La nanofitomedicina mejorará grandemente la salud de las personas en un futuro próximo, ya que se estima la importancia real y apreciada de los productos herbales de medicamentos a base de hierbas combinados con nanoportador, seguramente mejorara el valor de los sistemas actuales de administración de medicamentos¹³.

Los medicamentos a base de hierbas son una valiosa dotación de la naturaleza para el tratamiento de diversas patologías y son una fuente notable para la creación de numerosos medicamentos de vanguardia. Por ser ecológicos y con pocos efectos secundarios, los medicamentos naturales son, actualmente, mayormente consumidos por la población. Se ha desarrollado una inmensa insurrección en la industria de las drogas a base de hierbas que se dirige hacia varios enfoques de desarrollo para poder así aumentar la biodisponibilidad y la

eficacia de diferentes componentes activos en una amplia gama de bioactivos herbales, así como de sus extractos¹³. Los bioactivos herbales generalmente se determinan como agentes administrados que producen efectos, junto con los agentes que poseen actividad farmacológica. Se han adoptado varios enfoques mediante la utilización de la nanotecnología y otras estrategias del sistema de administración de medicamentos para ampliar los horizontes de la industria farmacéutica⁶.

Existen gran cantidad de estrategias de focalización involucradas, las cuales incluyen nanopartículas, liposomas, fitosomas, etosomas, microesferas, hidrogeles entre otros grupos. Los avances recientes han llevado al desarrollo de sistemas de administración de medicamentos automicroemulsionantes y sistemas de administración de medicamentos autoneutroemulsionantes. La utilización de bioactivos a base de hierbas proporciona una mayor actividad, así como el aumento del dinamismo de los preparados lipofílicos pobres. Por lo tanto, los niveles de toxicidad de las medicinas a base de hierbas se han dado a conocer a través de la utilización de bioactivos a base de estas mismas. Los bioactivos herbales tienen una mayor utilización en el sistema de administración transdérmica de medicamentos para una mayor eficacia de estos fármacos. Esta novedosa técnica ayuda a aumentar la solubilidad de los fármacos poco solubles en la piel, aumentando así la respuesta terapéutica. Por esta razón, estos agentes proporcionan una mayor visión en términos de competencia, así como en el aspecto económico para una mejor respuesta terapéutica en la industria de medicamentos a base de hierbas⁶.

Recientemente se han descubierto varios nanoportadores como liposomas, nanomateriales de plata, nanoemulsiones, microesferas, en combinación con medicamentos a base de hierbas. El sistema nano seleccionado para la entrega de remedios herbales como las moléculas efectivas de las plantas solubles en varios solventes como el cloroformo, el metanol no es adecuado para el desarrollo como tal. La nanoadministración tiene el enfoque capaz para la administración de medicamentos a base de hierbas bien organizada para el tratamiento de muchas enfermedades crónicas como la psoriasis¹³.

2.1.2.1 Polifenoles

Los polifenoles se encuentran ampliamente presentes en la dieta humana y muchos de los beneficios para la salud se han atribuido al consumo de alimentos ricos en fenol, como frutas y verduras. Además de las vitaminas y minerales presentes en las frutas y verduras, los fitoquímicos como los flavonoides y otros fenólicos contribuyen fuertemente a estos efectos beneficiosos protectores, por esta razón numerosos estudios sugieren que el consumo de fenólicos dietéticos puede mejorar la salud humana. Estos componentes alimentarios no son esenciales para el metabolismo del cuerpo, pero contribuyen a mejorar la salud general debido a su actividad fisiológica mejorada. Los fenólicos son metabolitos secundarios de las plantas, sintetizados durante el desarrollo normal, así como en respuesta a condiciones de estrés, radiación ultravioleta (UV), infección, heridas, entre otras; los mismos contienen en su estructura al menos un anillo aromático con uno o más grupos hidroxilo unidos. Los grupos fenólicos se pueden clasificar en dos grupos principales: los flavonoides y los no flavonoides¹⁴.

Es importante mencionar que se han estudiado las propiedades antienviejimiento de los polifenoles y su capacidad para prolongar la vida útil. Se considera que estos efectos están relacionados con el impacto de los polifenoles en el estrés oxidativo, la inflamación, la autofagia, la senescencia celular y el microbiota intestinal, además, estudios recientes proporcionan evidencia de que ciertos polifenoles (quercetina, resveratrol, apigenina, genisteína, curcumina, entre otros), pueden estar asociados con la prevención de diversas enfermedades relacionadas con la edad. El mecanismo de acción propuestos incluye la modificación de la metilación del ADN, los cambios de histonas y los cambios de ARN no codificantes¹⁴.

2.1.2.1.1 Compuestos Fenólicos

Los fenólicos juegan un papel importante en el funcionamiento de las plantas, como el crecimiento y el metabolismo; genera acciones de defensa contra patógenos como virus, hongos, parásitos; también son responsables de diferentes colores de las plantas, no solo para la planta, sino que los compuestos fenólicos son altamente beneficiosos para la salud humana, ya que ayudan a disminuir el riesgo de diversas enfermedades. Los ácidos fenólicos, en su

clase principal de compuestos, se clasifican como derivados del ácido hidroxi-benzoico y el ácido hidroxi-cinámico²³.

2.1.2.1.2 Flavonoides

Los flavonoides son los compuestos bioactivos más comunes, conocidos por sus actividades preventivas de enfermedades, como antimicrobianos, antioxidantes, antiinflamatorios y capacidad de curación de heridas. Se pueden clasificar en diferentes categorías según sus estructuras como flavonoles, flavonas, flavonoides e isoflavonoides²³.

2.1.2.1.3 Compuestos no flavonoides

A parte de los ácidos fenólicos, los principales compuestos no flavonoides que se han estudiado ampliamente incluyen estilabenos, taninos y lignanos. Uno de los que presenta más actividad sobre la patología dermatológica es el estilbeno. Los estilbenos son fitoquímicos que se encuentran en frutas y verduras, generalmente se sintetizan a partir de la vía fenilpropanoide en las plantas. Para este grupo se encuentran en una amplia gama de especies de plantas, tales como *Liliaceae*, *Pinaceae*, *Myrtaceae* y *Vitaceae*, entre otras especies, que poseen los estilbenos en sus raíces, rizomas, cortezas y hojas. Este grupo de compuestos presentan implicaciones positivas en la salud humana: alivian el estrés oxidativo y la inflamación en las células envejecidas, donde la capacidad antioxidante natural y la capacidad de reparar las células dañadas han disminuido con la edad. Por lo tanto, ayudan a reducir el riesgo de numerosas enfermedades relacionadas con la edad²³.

2.1.2.2 Alcaloides

Los alcaloides son compuestos. Se encuentra en las plantas y han adquirido una consideración significativa debido a sus funciones farmacológicas y terapéuticas. Han beneficiado a los humanos desde tiempos antiquísimos con sus propiedades medicinales; las plantas ofrecen una rica diversidad de alcaloides en diferentes formas, como sales de ácido orgánico o ésteres (atropina, cocaína, escopolamina). Los alcaloides contienen compuestos bioactivos que son de naturaleza básica alcalina, con aminoácidos como sus precursores biosintéticos. Se pueden clasificar por su estructura, o también por su función de origen botánico. La variación en su solubilidad bajo diferentes condiciones que determina su transporte y permeabilidad a través de membranas ha sido ampliamente utilizada en la industria farmacéutica. Es importante mencionar que la dosis alta de administración de

alcaloides por vía oral puede ser tóxico, de esto va a depender el sitio de acción, la sensibilidad, la duración de la exposición, entre otros factores²³.

2.1.2.3 Terpenoides

Los terpenos representan diversos grupos de compuestos naturales que se pueden encontrar en casi todos los organismos vivos, son los principales componentes de los aceites esenciales derivados de plantas que tienen aroma y siguen la vía de ácido mavelónico para su biosíntesis. Estos compuestos se clasifican como monoterpenos, sesquiterpenos que forman los principales constituyentes de los aceites esenciales; por otro lado, los diterpenos y los triterpenos, tetraterpenos constituyen resinas, cera y caucho. Algunos de los ejemplos más comunes de terpenos son el mentol (*Salvia Divinorum*), curcuminoides (semillas de mostaza y cúrcuma). Varias plantas que presentan estos compuestos son utilizadas para aliviar el dolor, por ejemplo las lactonas sesquiterpénicas producidas por la familia *Asteraceae* que se considera responsable de esta actividad farmacológica²³.

2.1.2.4 Saponinas

Las saponinas incluyen una amplia gama de compuestos glicosídicos con una parte de aglicona generalmente esteroides o triterpenoide, y una fracción de azúcar que se encuentra en las legumbres. Estos productos químicos bioactivos se pueden aislar de casi toda la planta, es decir de los tallos, hojas, flores y frutos, sin embargo, se encuentra predominantemente en las raíces de las plantas. Las saponinas poseen una amplia gama de actividades terapéuticas como la actividad adaptogénica, adyuvante, analgésica, antialérgica, antiedematosa, antiexudativa, antimicrobiana, antimutagénica, antiobesidad, antioxidante y antitrombótica²³.

2.1.2.5 Glucósidos

Los glucósidos se clasifican como metabolitos secundarios con partes de azúcar unidas a algunos compuestos bioactivos no azucarados (aglicona). Por lo tanto, los glucósidos pueden clasificarse en función de su constituyente de glucógeno (glucósidos, fructósidos o glucurónidos), enlace glicosídico (glucósidos α o β) y constituyente de aglicona unido (fenólicos, terpenos, esteroides, entre otros). Se ha establecido que varias partes de la planta almacenan compuestos químicos o aglicona en la forma glicosídica inactiva, que puede activarse a través de la hidrólisis con la ayuda de enzimas. Tales glucósidos pueden

considerarse pro-fármacos capaces de liberar aglicona, el componente activo que se utilizará como fármaco, después de la hidrólisis. Los glucósidos poseen numerosas propiedades medicinales y se producen principalmente como glucósidos fenólicos, glucósidos alcohólicos (como salicina en el género *salix*), glucósidos cardíacos (especies de *calabaza* y *thevetia*) y glucósidos flavonoides (rutina y quercetina en granos y frutas) en diferentes plantas. Entre estos, los glucósidos cardíacos son efectivos en el tratamiento de enfermedades cardíacas, como la arritmia o las fallas cardíacas congestivas, los glucósidos alcohólicos son conocidos por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, mientras que los glucósidos flavonoides apoyan los capilares sanguíneos además de la actividad antioxidante²³.

2.1.2.6 Esteroides

Los esteroides vegetales, otra clase de fitoquímicos, también ejercen efectos farmacológicos y terapéuticos significativos en los seres humanos. Se clasifican en diferentes grupos según sus estructuras químicas, efectos farmacológicos y fuentes biológicas. En general, los esteroides vegetales exhiben una amplia gama de propiedades farmacéuticas y agroquímicas que incluyen antitumoral, inmunosupresor, antibacteriano, regulación de las hormonas de crecimiento de las plantas, actividad antihelmíntica, citotóxica, entre otros. Todos estos esteroides están acreditados con actividades terapéuticas significativas como los fitoesteroles que se sabe que inhiben la absorción de colesterol en el intestino y reducen los niveles de colesterol en la sangre²³.

2.1.2.7 Pigmentos

2.1.2.7.1 Carotenoides

Las fruta y verduras son fuentes ricas en carotenoides, por ejemplo, la zanahoria, la papaya, las espinacas, calabazas, entre otros. Estos contienen altas cantidades de β caroteno; por otro lado, los tomate y las sandías son abundantes en licopeno, mientras que la luteína y la zeaxantina se pueden obtener de verduras de hoja verde como la espinaca, brócoli entre otros. Los vegetales que contienen gran cantidad de carotenoides ayudan a reducir el riesgo de muchas enfermedades oculares. También estos fitocompuestos actúan eliminando radicales libres y muestran una alta actividad antioxidante²³.

2.1.2.7.2 Clorofilas

Son pigmentos verdes fotosintéticos que se encuentran principalmente en las plantas. Estas poseen múltiples beneficios para la salud, la clorofila α y la clorofila β son los pigmentos más importantes y se encuentran abundantes en casi todos los organismos que muestren fotosíntesis. La clorofila y su derivado, llamado teofilina, muestran efectos antiinflamatorios y antitumorales, mejorando su farmacología; también se han mostrado efectos antioxidantes de ambas clorofilas y sus derivados. Otras propiedades terapéuticas de la clorofila incluyen la estimulación del sistema inmunológico, la capacidad de combatir la anemia, la purificación de la sangre mediante la eliminación de toxinas, la limpieza de los intestinos y el rejuvenecimiento del cuerpo²³.

2.1.2.1.3 Betalaínas

Las Betalaínas son pigmentos de color que contienen nitrógeno soluble en agua y generalmente clasificados como betacianinas y betaxantinas. Estos compuestos se encuentran en la remolacha roja y amarilla. Las Betalaínas muestra efectos antioxidantes, exhiben efectos significativos sobre el estrés oxidativo, la inflamación, la citotoxicidad, la regulación de la presión arterial, la dilatación mediada por el flujo y la disfunción endotelial²³.

2.2 Técnicas de extracción de compuestos fitoquímicos

Los compuestos fitoquímicos representan una amplia variedad de compuestos bioactivos obtenidos de plantas que son altamente capaces de promover la salud humana. Estos compuestos realizan ciertas funciones importantes en el metabolismo secundario de las plantas, como por ejemplo, repelan las plagas y regulan del crecimiento. Los compuestos fitoquímicos se encuentran en cantidades más bajas y muestran actividad farmacológica; el avance de los métodos analíticos ha llevado a la identificación y aislamiento de diversas sustancias bioactivos. Aunque estos compuestos, dependiendo de su dosis, pueden llegar a producir efectos adversos para salud de las personas²³.

Los métodos de extracción implican la separación de porciones medicinales activas de la planta, de las porciones que son inactivas, esto en función de sus solubilidades en diferentes disolventes. Como objetivo principal del proceso de extracción fitoquímica es la separación de los metabolitos vegetales solubles del residuo insoluble, donde los extractos

iniciales de crudo o de la planta generalmente contiene una mezcla compleja de varios metabolitos de plantas que necesitan un procesamiento adicional antes de usarlos como medicamentos. Existen diversos parámetros que influyen en la calidad del extracto; tales como la parte de la planta utilizada como crudo inicial, el disolvente utilizado para la extracción y el método de extracción que se aplica²⁴. El concepto de preparación de plantas medicinales con fines experimentales implica la recolección adecuada y oportuna de la planta, la autenticación por un experto, el secado adecuado y la molienda. Esto es seguido por la extracción, fraccionamiento y aislamiento del compuesto bioactivo cuando corresponda. Además, comprende la determinación de la cantidad y calidad de los compuestos bioactivos²⁵.

La preparación de la muestra de plantas va a implicar la preservación de biomoléculas en material vegetal antes de la extracción, estas muestras se preparan a partir de cualquier parte de la planta, tales como la hoja, raíces, flores, cortezas, frutos, semillas, entre otras. Para que se lleve a cabo una extracción efectiva, el disolvente debe interactuar con el metabolito de la planta, para lo cual el tamaño de la partícula juega un papel importante, la reducción del tamaño de partícula lleva a un mayor contacto superficial entre extractos de las plantas y el disolvente²³.

La separación de compuestos biológicamente activos de la muestra de plantas depende principalmente de la naturaleza del disolvente utilizado. Para una extracción exitosa de moléculas bioactivos se requiere que la muestra y el solvente interactúen correctamente, por otro lado, algunas características generales de un buen disolvente incluyen baja toxicidad, disolución rápida del extracto, acción conservante, alta volatilidad y la capacidad de prevenir asociación y disociación. Algunos de los disolventes más utilizados en los métodos de extracción son acetona, cloroforma, etanol, metanol, agua, entre otros²³.

2.2.1 Métodos convencionales

2.2.1.1 Maceración

Este método consiste en remojar la planta en polvo con disolvente en un recipiente bien tapado y mantenerlo a temperatura ambiente durante 3 días aproximadamente, con agitación constante y frecuente. Esto va a permitir la liberación de fitoquímicos en el

disolvente que se pueda separar, presionando o filtrando la solución, este método es utilizado para la extracción de constituyentes termolábiles del crudo²³.

2.2.1.2 Infusión, Decocción y Percolación

El método de infusión lleva el mismo procedimiento de la maceración, es decir, remoja la muestra de la planta en agua fría o hirviendo, sin embargo, el periodo de tiempo para este caso es más corto. La decocción es también similar a la maceración, pero en este caso solo es adecuado para la extracción de analitos solubles en agua y estables al calor de la muestra de la planta en agua, enfriando y colocando la mezcla. Por último, la percolación consiste en colocar la muestra de la planta en polvo seca, se macera en agua hirviendo durante un periodo de dos horas en un percolador, esto según el fabricante²³.

2.2.2 Ultrasonido

El ultrasonido consiste en “ondas de presión propagadas a través de un medio sólido-líquido que causa ciclos de compresión, es decir alta presión y rarefacción (baja presión). Los principales efectos de esta innovadora tecnología se deben a los fenómenos de cavitación acústica, que consisten en la rápida formación, crecimiento y colapso violento de las burbujas que son creadas en un líquido cuando las ondas de ultrasonido se propagan a través de él”²⁶.

Según lo mencionado anteriormente, quiere decir que el método de extracción por ultrasonido es una técnica muy efectiva que explota la energía de ultrasonido de alta intensidad para un mayor rendimiento de compuesto bioactivos, esto principalmente los que son sensibles al calor, en un tiempo reducido. Esta técnica se basa principalmente en un mecanismo de cavitación acústica, implica el desarrollo de micro burbujas en la aplicación de ondas de ultrasonido a través de un medio líquido. Las burbujas van a crecer y oscilan rápidamente antes de colapsar debido a un cambio en la presión, este colapso violento de burbujas en la superficie de la matriz sólida, desintegra las células y así intensifica la transferencia de masa y genera un aumento de liberación de analitos objetivos en el medio de la extracción. Por esta razón este proceso de extracción de ultrasonido involucra dos fenómenos principales; como número uno, la difusión de solventes dentro de la pared celular, como número dos, la lixiviación del contenido celular. En comparación con los procesos de extracción convencionales se ha determinado que esta técnica de extracción verde tiene grandes beneficios en términos de compatibilidad con cualquier solvente, reduciendo el

tiempo y el uso de solventes, y mejorando significativamente el rendimiento con mayor nivel de pureza²⁴.

Cuando se aplica la técnica de ultrasonido, que tiene suficiente intensidad, la presión negativa creada en los ciclos de rarefacción excede las fuerzas intermoleculares atractivas, esto quiere decir, que la distancia entre las moléculas del líquido excede la distancia molecular mínima requerida para mantener el líquido intacto, generando así cavidades en los medios llamadas burbujas de cavitación. Estas burbujas absorben la energía de las ondas de ultrasonido, crecen durante los ciclos de expansión (o rarefacción) y se recomprimen durante el ciclo de la compresión. Cuando el tamaño de estas burbujas alcanza un punto crítico, se logra su máxima absorción de energía, las burbujas de cavitación colapsan y generan grandes cantidades de energía, logrando altos valores de presión y temperatura. A medida que las burbujas de cavitación colapsan, los micro chorros se producen en la superficie de la matriz de la planta, causando la interrupción de la pared celular, de este modo se mejora en gran medida la penetración del disolvente dentro de la célula, aumentando la transferencia de masa y la liberación de moléculas objetivo²⁶.

Son particularmente adecuadas para la recuperación de fenólicos y otros compuestos bioactivos de varias matrices vegetales. En comparación con los métodos de extracción convencionales, las extracciones por ultrasonido presentan una serie de ventajas, incluida la simplicidad, el consumo reducido del disolvente, el tiempo de extracción más corto, la prevención de la degradación de los compuestos termolábiles, los bajos costos de mantenimiento y también es adecuado para el escalado. La mejora del proceso de extracción mediante ultrasonido se le atribuye principalmente al fenómeno de la cavitación acústica, además los ultrasonidos ejercen efectos mecánicos y térmicos, causando interrupción celular, lo que mejora la penetración del disolvente en la matriz muestral y aumenta la transferencia de masa, lo que resulta en una mayor difusión del material celular²⁶.

La eficiencia de esta técnica depende de muchos parámetros, como la concentración de disolventes, el tiempo de sonicación, la temperatura, la relación disolvente-sólido, la potencia ultrasónica y la frecuencia. Además, estos factores también pueden influir en las estructuras moleculares de las moléculas objetivo y, en consecuencia, en sus diferentes actividades biológicas. Por esta razón la extracción de biocompuestos de alto rendimiento

debe garantizarse a través de la eficiencia y el control de las diferentes variables que estos puedan influir en la extracción ultrasónica, se muestran múltiples ventajas y desventajas, las cuales aparecen en la tabla 1. En este sentido, los parámetros involucrados en los EAU deben optimizarse para lograr la máxima recuperación de los compuestos objetivo y lograr la viabilidad de los procesos de ultrasonido a escala industria²⁶.

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la extracción asistida por ultrasonido.

Ventajas	Limitaciones
Temperatura de funcionamiento reducida que permite la extracción de compuestos termolábiles	Degradación de moléculas bioactivos causada por radicales libres producidos durante el fenómeno de cavitación
Alta difusión de disolventes en la materia prima celular que promueve la transferencia de masa de las moléculas	Desafíos de ampliación relacionados principalmente con la notificación no uniforme de las condiciones de procesamiento
Reducción de consumo de disolventes y del uso de disolventes generalmente reconocido como seguros	Atenuación de ondas en sistemas de fase dispersas
Reducción del tiempo de procedimiento	Falta de uniformidad en la distribución de energía del ultrasonido
Altos rendimientos de extracción	La eficiencia del disolvente es una función de su coeficiente de partición, ya que no se renueva durante el proceso de extracción

Fuente: elaboración propia con base en la referencia²⁶.

El rendimiento de la extracción también puede estar influenciado por las propiedades físicas de la materia prima, es decir, la parte de la planta utilizada y el estado físico. La reducción del tamaño de la partícula generalmente aumentara el área de contacto, ya que la mayoría de las paredes celulares de las partículas pequeñas se rompen por ultrasonido, promoviendo así la extracción²⁶.

El método tiene la ventaja significativa de que se puede utilizar convenientemente para la extracción de fitoquímicos a pequeños y gran escala debido a su simplicidad, tecnología de bajo costo, tiempo reducido para la extracción y requisitos de solventes. Por

otro lado, la energía ultrasónica que sea superior a 20 kHz puede llegar afectar los componentes fitoquímicos activos a través de la formación de radicales libres²⁶.

2.2.3 Extracción asistida por micro-ondas

Este método se basa en interacciones entre las radiaciones de micro-ondas y las moléculas polares (muestra y disolvente), y la posterior transferencia de calor a través de la conducción, el enlace de hidrógeno se rompe debido a la rotación de las moléculas polares iniciadas por inducción electromagnética, lo que mejora el movimiento de los iones disueltos y la penetración del disolvente en la muestra de la planta, por otro lado, en los disolventes no polares, la transferencia de energía tiene lugar a través de la absorción dieléctrica, lo que resulta en un calentamiento deficiente. A este método se le atribuye la ventaja de un tiempo reducido para el proceso de extracción y un menor volumen de disolvente requerido en comparación con otros métodos convencionales; esto aplica para compuestos fenólicos más pequeños, ya que son estables a la degradación térmica, en condiciones de calentamiento de hasta 100 grados, por otro lado, las moléculas más grandes como los taninos son susceptibles a la degradación, por esta razón no son adecuadas para este proceso²³.

Los sistemas de calentamiento micro-ondas funcionan a través de la realineación constante de moléculas polares, esto quiere decir que agua y especies iónicas, invirtiendo un campo eléctrico alrededor de la matriz alimentaria. Debido a la alta frecuencia del campo (300-3000 MHz), este movimiento molecular es extremadamente rápido, además la eficiencia de extracción de compuestos bioactivos utilizando irradiación (MW) es aproximadamente cuatro veces mayor que la obtenida para la extracción por sonicación. La actividad antioxidante de los extractos obtenidos utilizando MW fue mayor que para los obtenidos por extracción ultrasónica, lo que está en relación con un mayor contenido de metabolitos antioxidantes¹⁴.

2.2.4 Extracción de Soxhlet

Este método también es conocido como extracción continua en caliente, va a consistir en encerrar una muestra de planta finamente dividida en una bolsa porosa o “dedal” hecha de papel de filtro fuerte y colocarla en la cámara de dedal de un aparato Soxhlet para extraer los componentes activos. El disolvente de extracción guardado en el matraz inferior se calienta, se vaporiza en la cámara de dedal, interactúa con la muestra y vuelve a gotear después de

condensarse en el condensador. Como principal ventaja del uso de este método de extracción radica en que requiere una menor cantidad de disolvente para la extracción, aunque este método sufre un importante inconveniente de emisiones de gases tóxicos durante el proceso de extracción y la posterior exposición a diversos productos químicos nocivos. Por eso el método no es muy respetuoso con el medio ambiente y puede presentar consecuencias peligrosas. Otros factores como las proporciones de la muestra de disolvente, la temperatura, la velocidad de agitación; también influyen en el proceso de este método²³.

2.2.5 Extracción acelerada con disolvente

Este tipo de método implica el empacado de la muestra de la planta en algún material inerte, como la arena, en la celda de extracción que resiste la degradación de la muestra y el bloqueo de los tubos del sistema. En este método los disolventes orgánicos, a alta temperatura y presión, aceleran la difusión de disolventes en la muestra, mejorando la cinética de extracción; las altas presiones permiten que la celda de extracción se llene rápidamente y fuerce el líquido a una matriz sólida. Este método es aún más eficiente para las extracciones fitoquímicas que utilizan disolventes líquidos en comparación con la extracción Soxhlet, ya que utiliza cantidades nominales de disolventes. La fuerza de este método radica en la eficacia para controlar la temperatura y la presión para cada muestra de forma individual, así como también el tiempo requerido; el cual es menos de una hora²³.

2.2.6 Extracción de fluidos supercríticos

Cualquier sustancia que presente propiedades de un líquido y un gas en su punto crítico, es decir en condiciones en las que un líquido y su vapor pueden coexistir, esto se va a llamar fluidos supercríticos. Por lo general este fluido se comporta como un gas, pero también posee las características de un líquido y solvata la muestra, básicamente en este método el fluido supercrítico se bombea a un cilindro que contiene el material vegetal, seguido a esto, el líquido cargado de extracto se recolecta en una cámara de separación. Estos fluidos se pueden utilizar para la extracción y preservación de compuestos térmicamente lábiles, pero también incluye la densidad ajustable del disolvente, es decir las propiedades de los disolventes supercríticos pueden alterarse fácilmente cambiando las condiciones de temperatura y presión o a veces modificarse con codisolventes como el etanol o el metanol

para permitir la extracción selectiva. Las limitaciones que presenta este método son las costosas inversiones en equipos y presiones extremadamente altas²³.

2.2.7 Extracción asistida por calor

Es un método de extracción sólido-líquido, utilizado con frecuencia para la extracción de pigmentos y otros compuestos bioactivos. Esta técnica consiste en mezclar la muestra sólida con disolvente durante un periodo determinado y a una temperatura específica. Podría utilizarse para la extracción de compuestos termolábiles²⁴.

2.2.8 Extracción líquida presurizada (PLE)

También conocida como extracción acelerada con solventes (ASE) es una tecnología emergente que emplea el uso de alta temperatura (50-200°C) y presión (3.5-20 MPa) durante un corto período de tiempo. La alta temperatura reduce la tensión superficial y la viscosidad del disolvente y permite una mayor difusión en la matriz biológica, la presión no solo eleva la temperatura del disolvente por encima de su punto de ebullición, sino que también resulta en la desintegración de la matriz, lo que intensifica la transferencia de masa y por tanto acelera el proceso de extracción. El proceso reduce drásticamente el tiempo de extracción con disolvente. El proceso no es adecuado para compuestos termolábiles, ya que pierden su estructura y funcionalidad a altas temperaturas²⁴.

2.2.9 Extracción asistida por enzimas

La explotación de enzimas para la extracción de compuestos bioactivos está ganando considerable atención, debido a sus posibles aplicaciones alimentarias y farmacéuticas. La extracción asistida por enzimas se basa principalmente en la capacidad de una enzima para hidrolizar los componentes de la pared celular para la interrupción de la integridad estructural. El posible mecanismo de hidrólisis de la pared celular implica la formación del complejo enzima-sustrato, cambiando así la conformación enzimática para que el sustrato encaje bien en su sitio activo y permita una mejor interacción con la enzima. Tales cambios conformacionales desarrollan tensión y tensión en el sustrato que conduce a la rotura de los enlaces de la pared celular. Dado que esta técnica de extracción más ecológica requiere condiciones de temperatura controladas; encuentra amplia aplicación en la extracción de compuestos termosensibles como pigmentos, sabores, aceites, entre otros. La aplicación de un complejo enzimático específico desintegra la unión de materiales innecesarios y permite

la liberación de compuestos selectivos en un medio acuoso, mejorando la calidad del producto²⁴.

2.2.10 Extracción de caída de presión controlada instantánea

La caída de presión controlada instantáneamente es una técnica de intensificación para la extracción de biomoléculas de alto valor como polifenoles y antioxidantes. La técnica se basa en efectos termomecánicos que se inducen sometiendo la muestra a vapor saturado a alta presión durante un corto período de tiempo, seguido de una caída repentina de presión hacia el vacío. Esto da como resultado la auto-vaporización de agua y compuestos volátiles, causando hinchazón y ruptura de la pared celular junto con un enfriamiento rápido para evitar la degradación térmica del producto. Esta combinación de alta temperatura durante un corto período de tiempo y una rápida caída de presión evita la degradación térmica y garantiza una alta calidad del extracto²⁴.

2.3 Evaluación fitoquímica de extractos naturales

Las evaluaciones fitoquímicas son pruebas preliminares realizadas para detectar la presencia de metabolitos primarios y secundarios en un extracto, se han utilizado varios análisis cualitativos para detectar la presencia de alcaloides, flavonoides, taninos, saponinas, flavonas, esteroides, terpenos, glucósidos, proteínas entre otros²⁵.

2.3.1 Análisis cualitativo del contenido fitoquímico

Los contenidos fitoquímicos, incluidos flavonoides, fenólicos, polisacáridos, proteínas y saponinas, se cuantificaron utilizando el método colorimétrico para la comparación de la eficiencia de extracción de diferentes métodos²⁷. Por ejemplo, se realizan pruebas preliminares de detección fitoquímica para analizar los fitocomponentes que se producen en el extracto de hoja de la planta *N. foetid*, esto hace referencia a un aprueba de análisis cualitativo. Las estimaciones cualitativas de los componentes bioactivos revelaron que estaban presentes alcaloides libres, flavonoides, fenoles, taninos, glucósidos y terpenoides. Aparte de estos, también se detectaron carbohidratos y proteínas. Estos fitoquímicos poseen potencialidades antioxidantes significativas y se ha testificado que exhiben numerosas propiedades biológicas optimistas, incluidas las actividades

antiinflamatorias, antimicrobianas y antitumorales, este tipo de análisis determina la cantidad de compuestos que presenta una planta determinada, así como su efecto farmacológico²².

Los compuestos fitoquímicos comprenden principalmente metabolitos secundarios liberados por las plantas en respuesta a diferentes tensiones ambientales y patógenos. Tienen varias funciones biológicas, incluida la promoción del crecimiento, el desarrollo y el blindaje de las plantas. Estos compuestos también poseen la capacidad de neutralizar los radicales libres; de ahora en adelante, la propiedad carroñera exhibida por los extractos de plantas se atribuye generalmente a estos compuestos polifenólicos²².

2.3.1.1 Pruebas para alcaloides

2.3.1.1.1 Prueba Dragendorff

Para esta prueba se toma 1 ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo, luego se agrega y sacude 1 ml de solución de yoduro de bismuto, este es el reactivo Dragendorff. La presencia de un precipitado anaranjado indica la presencia de alcaloides²⁵.

2.3.1.1.2 Prueba de Wagner

En esta prueba se toma 1 ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo, luego se añade sacude 1 ml de yoduro de potasio, este es el reactivo de Wagner, si se genera una precipitación marrón rojizo hay alcaloides en el extracto²⁵.

2.3.1.1.3 Prueba de Mayer

Se toma 1ml de solución de un extracto y se coloca en un tubo de ensayo, luego se añade el reactivo de Mayer, el cual es yoduro mercurio potasio, 1ml de este, luego se sacude. La formación de un precipitado blanquecino o crema implica la presencia de alcaloides²⁵.

2.3.1.1.4 Prueba de Hager

En esta prueba se toma 1ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo, luego se agrega 1ml de solución férrica saturada el cual es el reactivo de Hager y se agita, la formación de precipitado de color amarillo indica la existencia de este grupo²⁵.

2.3.1.2 Pruebas para esteroides y triterpenos

2.3.1.2.1 Ensayo de Libermann Burchard

Este método se utiliza para un extracto alcohólico. El extracto debe secarse primero a través de la evaporación, luego se extrae nuevamente con cloroformo. Agregue unas gotas

de anhídridas acéticas seguidas de ácido sulfúrico, desde el lado del tubo de ensayo. La formación de anillos de color violeta a azul en la unión de los dos líquidos indica la presencia de esteroides²⁵.

2.3.1.2.2 Prueba de Salkowski

Se toma 1 ml de solución del extracto, se agregan, agitan y filtran 2 ml de cloroformo. Se agregan pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado para filtrar, agitar y dejar reposar. El desarrollo de precipitado amarillo dorado indica la presencia de triterpenos²⁵.

2.3.1.3 Pruebas taninos

2.3.1.3.1 Prueba cutánea del Gold Beater

Una piel de batidora de oro se obtuvo de la piel de buey. La piel de Gold Beater se empapó en ácido clorhídrico al 2% y se lavó con agua destilada. Luego se colocó en una solución de un extracto durante 5 minutos y se lavó con agua destilada. Finalmente, se colocó en solución de sulfato ferroso al 1%. Si la piel del Batidor dorado cambió a taninos marrones o negros está presente²⁵.

2.3.1.3.2 Prueba de gelatina

Se toma 1 ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo. Luego, se agrega y agita la solución de gelatina al 1% que contiene cloruro de sodio. La aparición de precipitado blanco indica la presencia de taninos²⁵.

2.3.1.4 Pruebas de flavonoides

2.3.1.4.1 Prueba Shinoda

Se toma 1 ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo. Luego, se agregan unas gotas de ácido clorhídrico concentrado girando y agitando. La aparición de la coloración rosa indica la presencia de flavonoides²⁵.

2.3.1.4.2 Ensayo de acetato de plomo

Para detectar la presencia de flavonoides, se toma 1 ml de extracto y se coloca en un tubo de ensayo. Luego se agregan unas gotas de acetato de plomo y se agitan. La formación de precipitado amarillo significa la presencia de flavonoides²⁵.

2.3.1.4.3 Ensayo de reactivos alcalinos

Se tomó 1 ml de extracto y se colocó en un tubo de ensayo. Luego se agregaron y agitaron unas gotas de solución de hidróxido de sodio. La aparición de un color amarillo intenso que se vuelve incoloro después de agregar ácido diluido implica la existencia de flavonoides²⁵.

2.3.1.5 Prueba fenoles

2.3.1.5.1 Ensayo de cloruro de férrico

Se tomó una solución de 1 ml de un extracto y se colocó en un tubo de ensayo. Luego se agregó y sacudió una solución de gelatina al 1% que contenía cloruro de sodio. La formación de color negro azulado indica la presencia de fenoles²⁵.

2.3.1.5.2 Prueba del acetato de plomo

Se toma una solución de 1 ml de un extracto y se coloca en un tubo de ensayo. Luego se agrega 1 ml de solución alcohólica, seguida de dilución con ácido sulfúrico al 20%. Finalmente, se agrega solución de hidróxido de sodio. La formación de color rojo a azul significa la aparición de fenoles²⁵.

2.3.1.5.3 Prueba de Mayer (Prueba de yoduro mercurio potásico)

A una solución de extracto de planta, se agrega 1 ml de reactivo de Mayer en una solución ácida. La manifestación del precipitado blanco muestra la existencia de compuestos fenólicos²⁵.

2.3.1.5.4 Prueba de gelatina

Se coloca una solución de extracto de planta en el tubo de ensayo seguido de 2 ml de solución de gelatina al 1% y se sacude. La aparición de precipitado blanco indica la presencia de fenoles²⁵.

2.3.1.6 Pruebas de proteína

2.3.1.6.1 Prueba de Biuret

Se toma cierta cantidad de un extracto y se produce una solución de hidróxido de sodio al 4% del medicamento. Esto es seguido por la adición de 1 % de sulfito de cobre. La aparición del color violeta implica la existencia de un enlace peptídico²⁵.

2.3.1.6.2 Prueba de ninhidrina

Se tomó 1 ml de un extracto y se colocó en un tubo de ensayo. Luego se agregó y sacudió el 0,25% del reactivo de ninhidrina. La mezcla se hirvió durante unos minutos. La formación de color azul significa la presencia de proteínas²⁵.

2.3.1.6.3 Prueba xantoproteica

Se tomó 1 ml del extracto y se colocó en un tubo de ensayo. Luego se agregaron y agitaron unas gotas de ácido nítrico. La aparición del color amarillo indica la presencia de proteínas²⁵.

2.3.1.7 Prueba de saponinas

2.3.1.7.1 Prueba de espuma

Agregue extracto seco a 2 ml de agua destilada con agitación vigorosa y luego manténgalo durante aproximadamente 10 minutos. La aparición de una espuma estable indica la presencia de saponinas²³.

2.3.1.8 Prueba de glucósidos

2.3.1.8.1 Prueba Bontrager

Primero se pesó un gramo del extracto crudo, se colocó en un tubo de ensayo y se disolvió en 5 ml de ácido clorhídrico diluido. Luego se agregaron 5 ml de solución de cloruro férrico (5%). La mezcla se agitaba y se colocaba sobre un baño de agua. Luego, la mezcla se dejó hervir durante 10 minutos, se enfrió y se filtró, después, la mezcla se extrajo nuevamente con benceno. Finalmente, se agregó un volumen igual de solución de amoníaco a la capa de benceno. La aparición del color rosa indica la presencia de glucósidos de antraquinona²⁵.

2.3.1.8.2 Prueba jurídica

Se tomó 1 ml de un extracto, y luego se agregó un volumen igual de nitroprusiato de sodio, seguido de una pequeña cantidad de solución de hidróxido de sodio y se sacudió. La formación de precipitado de rosa a rojo sangre significa la existencia de glucósido cardíaco²⁵.

2.3.1.8.3 Prueba Keller-Kiliani

Se tomaron 2 ml del extracto y se diluyeron con el mismo volumen de agua. Luego se agregaron, agitaron y filtraron 0.5 ml de acetato de plomo. Una vez más, la mezcla se extrajo con el mismo volumen de cloroformo, se evaporó y se disolvió el residuo en ácido acético glacial. Luego se agregaron unas gotas de cloruro férrico. Una vez más, toda la mezcla

se colocó en un tubo de ensayo que contenía 2 ml de ácido sulfúrico. La aparición de una capa de color marrón rojizo que se vuelve verde azulado implica su presencia²⁵.

2.3.1.9 Prueba esteroides

2.3.1.9.1 Prueba Salkowski

Tome los extractos de plantas, trátelos con cloroformo y luego filtre. Trate los filtrados con ácido sulfúrico concentrado, agite y déjelos reposar, el color rojo en la capa inferior indica la presencia de esteroides²³.

2.3.1.9.2 Prueba Libermann Burchard

Tratar 50g de extracto con cloroformo y filtro. Luego trate los filtrados con 2 ml de anhídrido acético, hierva y enfríe. Añadir unas gotas de ácido sulfúrico concentrado. La matriz de cambio de color indica la presencia de esteroides²³.

2.3.1.9.3 Respuesta de Hesse

Tratar 5 ml de solución acuosa de extracto con 2 ml de cloroformo y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, color rosa / rojo en la capa inferior de cloroformo indica la presencia de esteroides²³.

2.3.1.10 Pruebas terpenoides

Agregue 2 ml de cloroformo a 5 ml de extracto acuoso, luego evapore en el baño de agua. Hervir el contenido con 3 ml de H concentrado la formación de color gris indica la presencia de terpenoides²³.

2.3.1.11 Pruebas de pigmentos

2.3.1.11.1 Carotenoides

2.3.1.11.1.1 Reacción de Carr-Price

Extracto seco se coloca con unas gotas de solución saturada de tricloruro de antimonio en cloroformo, un color azul-verde que eventualmente cambia a rojo indica la presencia de carotenoides²³.

2.3.1.11.2 Clorofila

2.3.1.11.2.1 Prueba yodo

Agregue una solución de yodo al extracto de la planta. El desarrollo del color azul / negro indica la formación de almidón y, por lo tanto, la presencia de clorofila²³.

2.3.2 Determinación analítica de compuestos fitoquímicos

Las técnicas utilizadas para la determinación analíticas y estructurales de compuestos fitoquímicos proporcionan información suficiente para el análisis cuantitativo y cualitativo de compuestos fitoquímicos, básicamente las moléculas orgánicas, cuando se les permite interactuar con las radiaciones electromagnéticas absorbe en cierta región dependiendo de su estructura y produce un espectro, el espectro obtenido es específico para ciertos grupos funcionales, lo que ayuda a la identificación de las moléculas²³.

2.3.2.1 Espectroscopia UV-visible

La espectroscopia UV-visible se puede utilizar para la identificación de compuestos bioactivos, tanto en forma aislada, como en forma de mezcla. Se puede emplear para identificar varios fitoquímicos con la ayuda de la máxima absorción ($\lambda_{\text{máximo}}$) valores correspondientes a sus características estructurales, por ejemplo, extracto fenólico total (280 nm), flavonas (320 nm), ácidos fenólicos (360 nm), entre otros. Esta técnica requiere menos tiempo para observación y está disponible a bajo costo²³.

2.3.2.2 Espectroscopia Infrarroja (IR)

En esta técnica se ocupan cambios vibraciones asociados con el estiramiento o la flexión de las moléculas cuando interactúan con la región infrarroja de las radiaciones electromagnéticas. Por esta razón, también se puede llamar espectroscopia vibracional. Diferentes grupos funcionales o enlaces químicos en una molécula tienen diferentes frecuencias vibratorias dependiendo de los valores de constante de fuerza (fuerza de enlace) y masas reducidas. Por esta razón, la estructura de un compuesto bioactivo se puede determinar mediante la detección de banda de absorción de frecuencia característica para los grupos funcionales presentes en el compuesto IR²³.

2.3.2.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

La espectroscopia de RMN se utiliza para determinar propiedades magnéticas de ciertos núcleos. Cuando un núcleo magnéticamente activo interactúa en las regiones de radiofrecuencia de las radiaciones electromagnéticas, produce una señal con una frecuencia características del campo magnético externo aplicado y resuena cuando su frecuencia de oscilación se vuelve equivalente a la frecuencia intrínseca. Se mide en términos de desplazamiento químico que depende de la fuerza del campo magnético aplicado, el entorno químico y las propiedades magnéticas de los núcleos involucrados. El RMN permite predecir

estructuras de las moléculas bioactivas mediante análisis de frecuencia (o valores de desplazamiento químico) de las señales y la determinación de las posiciones de los diferentes núcleos²³.

2.3.2.4 Espectroscopia de masa

Este método implica el bombardeo de moléculas orgánicas, ya sea con electrones o laser, convirtiéndolos así en especies altamente cargadas de energías. Con esta técnica se puede determinar la masa molecular relativa de los iones fragmentados junto con la información sobre lugares de fragmentación que posteriormente se puede utilizar para predecir la fórmula molecular del compuesto bioactivo²³.

2.3.2.5 HPLC

Esta técnica es apropiada para la partición de compuestos orgánicos e inorgánicos. La fase móvil es un disolvente adecuado, mientras que la fase estacionaria son partículas sólidas estrechamente unidas entre sí. La separación se inicia a través de la interacción de los compuestos en la mezcla con la partícula sólida de la fase estacionaria. El aparato consta de un depósito de disolvente, un inyector de muestras, una bomba de presión, un tubo de HPLC y un detector de diodos. El proceso comienza inyectando la mezcla por separar en la parte inferior de HPLC. Además, se vierte un disolvente adecuado en el depósito de disolvente. El grifo ahora se abre para permitir el movimiento del disolvente hacia abajo, que luego es empujado por una bomba de presión para mezclarse con la muestra inyectada. Finalmente, la mezcla se trasladó al detector de diodos, que separó los compuestos, eliminó los desechos y bombeó el contenido final a las unidades de procesamiento²⁵.

2.4 Nanotecnología y nanomedicinas

El viaje de la droga desde su desarrollo hasta su llegada al mercado es complejo y largo, además experimenta increíblemente pocos logros debido a numerosos factores como la toxicidad de los agentes terapéuticos, la solubilidad inadecuada que conduce a una menor biodisponibilidad y, en consecuencia, una eficiencia reducida. Para poder prevenir esto, los sistemas de administración de fármacos basados en la nanotecnología es uno de los enfoques que se han investigado para este propósito. La nanotecnología es la ciencia y la tecnología de la manipulación precisa en los materiales²⁸.

La nanotecnología involucra la ingeniería de sistemas funcionales a nanoescala y se puede definir como una colección de métodos y técnicas para procesar materiales para crear productos con propiedades fisicoquímicas especiales. Los rápidos desarrollos en nanotecnología han permitido la incorporación de agentes terapéuticos, activos para cosméticos y agentes de detección en nanopartículas, para la detección, prevención y tratamiento de enfermedades de la piel. Las nanopartículas ofrecen muchas ventajas como sistemas portadores, ya que pueden mejorar la solubilidad de fármacos o activos poco solubles en agua como los fitocompuestos, impregnar la piel a través de diferentes mecanismos, modificar fármacos o activos farmacocinéticos y, en definitiva, mejorar su biodisponibilidad⁴.

La nanotecnología comprende el uso de materiales de tamaño manométrico para diferentes propósitos, desde el sector textil hasta la industria farmacéutica. Aunque el prefijo "nano" se usa con frecuencia para partículas con un tamaño de 1 a 1000 nm, los tamaños de las estructuras de nanopartículas cambian de 1 a 100 nm según la descripción de la Iniciativa Nacional de Nanotecnología¹⁵.

Una parte importante de las aplicaciones de la nanotecnología para diseñar nuevos sistemas de administración comprende temas relacionados con la formulación, la mejora, la orientación y las aplicaciones potenciales para el diagnóstico, así como la terapia de numerosas enfermedades. Mediante la formulación de sistemas de administración de fármacos de tamaño nanométrico, la focalización pasiva y activa al área de enfermedades deseadas se puede lograr con mayor especificidad. Los nanoportadores son sistemas ventajosos en la entrega de compuestos bioactivos actualmente disponibles, ya que penetran fácilmente las barreras biológicas debido a sus características optimizadas, así como a sus propiedades fisicoquímicas y biológicas¹⁵.

La nanotecnología farmacéutica llamada nanomedicamentos, sigue siendo una perspectiva más adecuada para administrar un bioactivo o medicamento, en el cuerpo humano. Los nanomedicamentos tienen la capacidad de administrar el medicamento para lograr una concentración efectiva dentro de la ventana terapéutica establecida durante un período deseado. Además, los nanomedicamentos deben ser lo suficientemente eficientes como para administrar un medicamento al sitio deseado. En los últimos años, muchos

innovadores y científicos han utilizado las nanomedicinas para la entrega de bioactivos vegetales o extractos de hierbas. Uno de los mayores desafíos para el uso de bioactivos herbales es su escasa solubilidad y biodisponibilidad, estas limitaciones podrían resolverse reduciendo el tamaño del bioactivo para mejorar la solubilidad y aumentando la biodisponibilidad del mismo¹⁷.

Propiedades de los nanoportadores

- Protección de los medicamentos contra la degradación metabólica
- Disponibilidad de productos con características superiores
- La frecuencia de dosificación puede reducirse
- Tratamiento eficiente y mejorado con menos gasto
- Aumento del potencial de solubilización
- Los medicamentos rechazados antes o difíciles de administrar pueden ser utilizados por estos portadores
- Viabilidad de la focalización de fármacos
- Mejora de la biodisponibilidad oral de los agentes que no son eficaces después de la administración oral
- Flexibilidad de manipulación superficial
- Capacidad de diseño específico para fármacos y enfermedades²⁹.

Los nanosistemas que se utilizan en nanomedicina como sistemas de administración de fármacos, comprenden liposomas, niosomas, micelas, nanoesferas, sistema de administración polimérica, dendrímeros, emulsiones, nanopartículas y nanocápsulas. Una variedad de sistemas de administración de fármacos que comprenden nanopartículas poliméricas, nanoportadores basados en lípidos y portadores inorgánicos para la administración de fármacos y la comparación¹⁵.

El surgimiento de la nanomedicina como uno de los principales campos de investigación académica que proporciona un beneficio directo a la salud humana a través del desarrollo clínico y comercial, ha generado gran impacto. Las aplicaciones ampliadas de la nanomedicina y la explotación de la nanoterapéutica en la clínica solo son posibles debido a una mayor comprensión de la enfermedad y al diseño de materiales avanzados a nanoescala²⁸.

Los nanomedicamentos incluyen nanofármacos (es decir, destinados a la administración de fármacos), nanodiagnósticos, esto quiere decir utilizados para imágenes y diagnósticos, nanoterapias es una combinación terapéutica y diagnóstica, y por último, nanobiomateriales que son implantes médicos. Entre estos, los nanofármacos son predominantes y representan el 75% de la cuota de mercado de los nanomedicamentos aprobados. El campo cada vez mayor de desarrollo de sistemas de administración a nanoescala para bioterapéutica representa un sector importante de la investigación académica y está comenzando a contribuir al progreso futuro en la atención médica moderna en términos de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades²⁸.

2.4.1 Principales sistemas de transporte nanotecnológicos

2.4.1.1 Microemulsiones

Las Microemulsiones se caracterizan por ser sencillas, menos pegajosas, termodinámicamente estables, ópticamente isotrópicos, disposición de aceite y agua equilibrada por una película interfacial de mezclas anfifílicas, por ejemplo, surfactante y co-surfactante. La diferencia clave entre la emulsión y la microemulsiones es el tamaño y la forma de las partículas dispersas, donde el tamaño de las microemulsiones varía de 10 a 200 nm, mientras que el tamaño de las emulsiones varía de 1 a 20 μm . Las microemulsiones han creado un gran interés como posibles sistemas de administración de medicamentos, así como portadores cosméticos y cosmeceúticos para preparaciones para la piel y el cabello. Algunos de los beneficios asociados con estos sistemas son la estabilidad termodinámica, el gran potencial de solubilización, la claridad, la fácil preparación y la ampliación²⁸.

2.4.1.2 Nanoemulsiones

Los nanoemulsiones (NE) son emulsiones presentan un tamaño de gota en el rango de 100 nm, son sistemas dispersos isotrópicos de dos líquidos inmiscibles, consiste en un

sistema aceitoso disperso en un sistema acuoso o un sistema acuoso disperso en un sistema aceitoso⁴. Un emulsionante es muy esencial para la formación de gotas diminutas, porque reduce la tensión interfacial, es decir, la energía superficial por unidad de área, entre las fase oleosa y acuosa de la emulsión. El emulsionante empleado suele ser un surfactante, pero las proteínas y los lípidos también son adecuado en la formación de nanoemulsiones, este grupo han sido reconocidos durante algunas décadas debido a sus características extraordinarias como alta superficie, ocurrencia transparente, estabilidad dinámica y reología sintonizable. Las nanoemulsiones son biodegradables, biocompatibles, fáciles de preparar y transportadores de fármacos lipofílicos susceptibles al hidrólisis, además de que se han aplicado en diferentes campos, como la administración de medicamentos, alimentos, cosméticos, productos farmacéuticos y síntesis de materiales²⁸.

A diferencia de las microemulsiones, las nanoemulsiones son inestables termodinámicamente y debido a problemas de estabilidad, ha habido una disminución significativa en la entrega transdérmica, utilizando nanoemulsiones. Existen diversos estudios sobre nanoemulsiones como medio para administrar componentes herbales⁴.

2.4.1.3 Liposomas

Los liposomas pueden definirse como vesículas de membrana cerradas esféricamente generalmente ensambladas con lípidos y están compuestas por una bicapa lipofílica que rodea un núcleo hidrófilo. La terapéutica puede estar encerrada en el núcleo o estar contenida en la bicapa, de esta manera dependiendo del diseño, los liposomas pueden contener una membrana lipídica bicapa única o múltiple compuesta de lípidos naturales o sintéticos, con diámetros que van desde decenas de nanómetros hasta micrómetros³⁰.

Los liposomas son uno de los nanoportadores más utilizados e investigados dependiendo de sus propiedades seguras. Son análogos sintéticos de las membranas naturales, estos compuestos se descubrieron por primera vez con la aparición de fosfolípidos que agregaban tinción negativa en microscopía electrónica. Si bien los liposomas se utilizaron inicialmente para la creación de modelos de membrana celular, se han vuelto populares constantemente al aparecer su capacidad de carga y carga de fármacos. Los liposomas están compuestos por bicapa lipídica y núcleo acuoso, son vesículas esféricas de tamaño 400 nm a 2,5 μ m, además de tener la capacidad de encapsulación de fármacos con

diferentes propiedades fisicoquímicas como hidrófilos y lipofílicos. Mientras que los fármacos lipofílicos se encapsulan en la bicapa lipídica de los liposomas, los fármacos hidrófilos se encapsulan en el núcleo acuoso o en la parte acuosa entre dos bicapas lipídicas¹⁵.

En general, los métodos por los cuales se pueden preparar los liposomas se basan en 1. Resolver los componentes lipídicos en disolventes orgánicos, 2. Eliminar los disolventes orgánicos y obtener la capa de película delgada, 3. Hidratar la capa de película delgada por medios hidrófilos; 4. Purificación de los liposomas obtenidos, y 5. Caracterización de los liposomas finales. Los liposomas también se pueden formular con diferentes métodos de preparación para mejorar la encapsulación de medicamentos o agentes de contraste para obtener un alto potencial de imagen y efectos terapéuticos¹⁵.

De lo anterior se establece que los liposomas son notables por sus propiedades no tóxicas, flexibles, no inmunogénicas y fácilmente controladas, así como a sus características farmacológicas adecuadas. Los liposomas han sido aceptados como sistemas deseados durante muchos años. Además de la mejora de la biodisponibilidad de los medicamentos mediante el uso de liposomas, se pueden reducir los efectos secundarios adversos y la toxicidad de los medicamentos. El perfil biodegradable y biocompatible de los liposomas alcanza un valor superior a otros sistemas de tamaño nanométrico que tienen un potencial tóxico como los nanoportadores de base polimérica. Por lo tanto, la administración sistémica o tópica de liposomas es posible debido a su biocompatibilidad y propiedades de biodegradabilidad¹⁵.

Los liposomas contienen bicapas lipídicas que son biocompatibles y estas pueden mejorar la solubilidad y la estabilidad de los agentes encapsulados, también pueden modificar la distribución de los tejidos, dirigidos a sitios particulares, aumentar la respuesta terapéutica y logrando disminuir la toxicidad. Son una herramienta versátil para la entrega de una gran variedad de bioactivos que van desde medicamentos hasta proteínas y péptidos de alto peso molecular. Se pueden explorar para la administración oral, ocular, pulmonar y transdérmico de fármacos. La naturaleza anfipática de los liposomas hace que se exploren como un agente de administración no invasivo para las vacunas, por esta razón, se pueden estructurar para presentar control sobre propiedades como es la vida media de eliminación, la permeabilidad, la biodistribución y la especificidad de la focalización¹⁵.

2.4.1.4 Etosomas

Los etosomas o liposomas etanólicos son un nuevo sistema portador no invasivo, basado en lípidos, que ayuda a administrar agentes biológicamente activos a la capa más profunda de la capa de la piel y la circulación sistémica. Estos sistemas vesiculares se componen principalmente de fosfolípidos, mayor concentración de etanol (20-50%) y agua. En comparación con el sistema liposomal bien establecido, muestran un mayor flujo transdérmico. Aunque el mecanismo real que se encuentra detrás de la permeación transdérmica de los etomas no está claro, pero se cree que los fosfolípidos, y un mayor porcentaje de etanol, son responsables de la permeación eficiente de la piel²⁸.

En general, el etanol en los sistemas etosómicos interrumpe la organización de la bicapa lipídica de la piel, lo que resulta en una mayor penetración de esta. Debido a un mayor porcentaje de etanol, la membrana lipídica está menos apretada en comparación con las vesículas clásicas, pero la estabilidad es la misma. Son vesículas maleables, suaves y mejoran la capacidad de distribución de fármacos en la piel. Estas vesículas etanólicas también son capaces de incorporar moléculas hidrofílicas, lipofílicas o anfifílicas²⁸.

2.4.1.5 Micelas

Las micelas se han convertido en uno de los principales actores en la investigación de nanopartículas para ser utilizadas en sistemas avanzados de administración de fármacos. Estos son ensamblajes o sistemas supramoleculares que constituyen un núcleo hidrófobo encerrado por corona hidrófila. Durante los últimos años, las micelas basadas en polímeros han sido el foco principal de los investigadores como sistemas portadores, teniendo en cuenta sus numerosos beneficios, como una mejor estabilidad, alta capacidad de carga de fármacos, solubilización mejorada, circulación prolongada, tamaño más pequeño y potencial de focalización. Las micelas son más estables en comparación con los liposomas²⁸.

Son agregados autoensamblajes formado por moléculas de surfactante en medio líquidos por encima de valor de concentración micelar crítica, la formación de una micela es una respuesta a la naturaleza anfipática de estas moléculas, que contienen regiones hidrofílicas (grupos de cabeza polar) e hidrófobos (la larga cadena hidrofóbica). Por esta razón los surfactantes se organizan espontáneamente para proteger la porción de sus moléculas que tienen similitud con el medio de dispersión. Como consecuencia en el medio

agua, la porción interna de las micelas es un núcleo hidrófobo que puede albergar un fármaco lipofílico, aumentando su solubilidad en agua y su biodisponibilidad al tiempo que minimiza su degradación y pérdida³¹.

En consecuencia, las cabezas polares o iónicas forman una capa exterior en contacto con el agua, mientras que las colas no polares se secuestran en el interior. La longitud de la cola no polar, la naturaleza y el tamaño de la cabeza polar o iónica, el pH de la solución, la temperatura y la presencia de solutos añadidos son los factores más importantes que determinan el tipo de agregado obtenido. Si se cambian esos parámetros, la forma y el tamaño de las micelas pueden cambiar. El número de moléculas anfifílicas que forman el agregado se denomina número de agregación; esta es una forma de describir el tamaño de la micela. Las micelas son ampliamente utilizadas en aplicaciones farmacéuticas para transportar medicamentos que son escasamente solubles en agua. La capacidad de carga de las micelas puede alterarse si se cambian los parámetros que determinan su tamaño y forma³¹.

2.4.1.6 Nanopartículas lipídicas

Las nanopartículas lipídicas son partículas coloidales que presentan un rango de tamaño de partícula que es inferior a 100 nm. El lípido en las nanopartículas es de naturaleza sólida a temperatura ambiente. El fármaco se dispersa finamente en el lípido que permite su aplicación correspondiente, esto por el tamaño nanométrico, de este modo las nanopartículas lipídicas se clasifican, específicamente, como nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y portadores de lípidos nanoestructurados (NLC). Las nanopartículas lipídicas sólidas son marcos electivos para liposomas, nanopartículas poliméricas y emulsiones, así como el contraste con las emulsiones O/ W (emulsiones de aceite en agua) mediante el reemplazo del lípido líquido de la etapa interior con lípidos sólidos. Los lípidos sólidos representan lípidos que son sólidos a temperatura ambiente y corporal³².

Las nanopartículas lipídicas se fabrican con el principio de dispersar el fármaco a nivel molecular o de partículas en el núcleo lipídico y las nanoestructuras que se forman con la ayuda de una alta entrada de energía que finalmente se estabiliza por el surfactante los cuales son compuestos usados en una gran variedad de productos de limpieza por su capacidad para reducir la dureza superficial del agua. Según el método de ampliación, el fármaco se dispersa en la fusión del lípido o en la solución de lípido con disolvente orgánico o

combinación de disolventes, este método de ampliación se puede realizar mediante técnicas como la homogeneización de alto cizallamiento en caliente y frío además de la ultrasonificación, el fármaco se dispersa en el lípido derretido que luego se transforma en nanopartículas con la ayuda de alta energía en forma de homogeneización de alto cizallamiento y ultrasonido, respectivamente³².

Por otro lado, las técnicas que se asocian con el disolvente orgánico como la emulsificación con disolvente o la evaporación, la doble emulsificación, la difusión del disolvente y también los métodos de desplazamiento del disolvente, el fármaco y los lípidos se solubilizan en disolventes orgánicos y, en última instancia, las nanopartículas se forman dispersando o difundiendo la fase orgánica en la fase acuosa con un surfactante. Sin embargo, la homogeneización de alto cizallamiento representa la opción de la industria para la ampliación de nanopartículas lipídicas. El secado por nanopulverización y la extrusión por fusión en caliente son técnicas de preocupación para la producción a gran escala y la adopción en la industria. Ambas técnicas producen nanopartículas en un solo paso con la provisión de fabricación continua que las permite como técnicas factibles para la industria³².

La mezcla de lípidos diferentes aumenta la capacidad de carga del fármaco debido a la creación de imperfecciones en la matriz lipídica. Las nanopartículas lipídicas han despertado mucho interés debido a la empleabilidad de lípidos menos tóxicos y biocompatibles que también se asemejan a los ácidos grasos de la piel y, por esta razón, amplifican la permeabilidad del fármaco a través de la piel. Aparte de la perspectiva de la permeación, las nanopartículas lipídicas demuestran una alta capacidad de carga de fármacos, lo que le permite ser el mejor en el ámbito de la administración dérmica³².

Según lo mencionado anteriormente el uso de nanopartículas lipídicas representa un gran impacto en la fabricación de medicamentos, la gran importancia de crear formas farmacéuticas a base de estos compuestos es mayor cada día, una administración de nanopartículas lipídicas no puede aplicarse a la piel como tal, ya que constituyen las dispersiones acuosas con baja viscosidad por lo que no es adecuada para su uso previsto. Por lo general, las nanopartículas lipídicas se amalgaman (se define como la mezcla confusa de personas o cosas de distinto origen o naturaleza y algunas veces contrarias) con la carga de administración de medicamentos dérmicos tópicos convencionales como cremas y geles.

Por lo tanto, la eficacia correctiva de la carga de administración de fármacos nanodérmicos se ve afectada por numerosas restricciones como el tamaño de partícula, la forma, la carga superficial y la estructura molecular del núcleo lipídico³².

Las fases de las nanopartículas lipídicas se ven muy afectados por sus características estructurales que pueden estar correlacionadas con la penetración en la piel y, en última instancia, la eficacia terapéutica de la carga de administración dérmica de fármacos, por esta razón las características como el tamaño de partícula, la forma y la carga superficial son vitales para la penetración de nanopartículas en la piel. Se establece que el estrato córneo es la barricada más importante para la absorción. Las nanopartículas atraviesan el estrato córneo a través de tres vías, que son las transcelulares, los espacios intercelulares de los corneocitos o a través de la vía folicular, en el cual el tamaño de los poros de los folículos pilosos es 10–70 μm .³².

La matriz lipídica de las nanoformulaciones lipídicas reconoce una interacción intensa entre la matriz lipídica y la superficie de la piel con liberación prolongada y alta eficacia de las moléculas naturales cargadas en el nanosistema. La alianza de moléculas naturales dentro de un sistema de nanoportadores de lípidos es un enfoque ecológico y no tóxico. El "enfoque verde" es la nueva tendencia en la que se desarrollan formulaciones biocompatibles con extractos de hierbas incorporados en la matriz lipídica que garantiza la seguridad del paciente con efectos adversos mínimos o nulos cuando se utiliza en las superficies de la piel¹³.

La selección de lípidos es el paso esencial en la adaptación de las nanopartículas lipídicas para la administración tópica. La seguridad y la biocompatibilidad son los elementos principales en la selección de cualquier excipiente. La presencia de lípidos seleccionados en el GRAS (Generalmente reconocido como seguro) garantiza la seguridad de las nanopartículas lipídicas que son personalizadas. Los lípidos pueden ser ácidos grasos, ceras, esteroides, triglicéridos o glicéridos parciales, la perspectiva de la formulación, el punto de fusión de lípidos, la solubilidad del fármaco en el lípido, la cristalinidad y el polimorfismo y la miscibilidad de los componentes lipídicos (lípidos líquidos para NLC) son la mayor preocupación durante la selección del lípido³².

La tabla 2 muestra compuestos formulados de nanopartículas lipídicas, así como sus ventajas y desventajas.

Tabla 2. Nanopartículas lipídicas sólidas.

Formulación		Ventajas	Actividad
Nanopartículas lipídicas solidas	Extracto de <i>Kaempferia parviflora</i>	Mejora la permeabilidad de la piel	Antiinflamatorio
	Triptolide	Mejor penetración de la piel	Antiinflamatorio, inmunosupresor
	Queratina	Penetración mejorada de la piel	Antioxidante
	Curcumina	Mejor retención y mayor absorción de la piel	Antipsoriático, Cicatrización de heridas

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁴.

2.4.1.7 Niosomas

Es un sistema basado en vesículas, que muestran semejanza estructural con los liposomas, son minúsculas vesículas de surfactante no iónico multilaminar formadas como resultado de la adición de tensioactivos no iónicos (principalmente clase de éter de alquilo o dialquilpoliglicerol) al colesterol con hidratación posterior en medios acuosos. Los niosomas exhiben un mayor tamaño y carga en las vesículas debido a la adición de tensioactivos no iónicos, lo que conduce aún más a aumentar su eficiencia de atrapamiento. Estos sistemas están muy cerca de los liposomas en funciones y también mejoran la biodisponibilidad de las sustancias con aclaramiento reducido. Alivian las limitaciones relacionadas con los liposomas clásicos como la inestabilidad química, la pureza variable de los fosfolípidos y el alto costo²⁸.

2.4.1.8 Arqueosomas

Los arqueosomas tampoco son más que liposomas formados por lípidos tetra éter bipolares completamente saturados. Se encuentran altamente estables en comparación con los lípidos convencionales en diversas condiciones como alta temperatura, pH ácido o alcalino, estrés oxidativo, etc. Son vesículas de rango nano formuladas a partir de lípidos extraídos de arqueobacterias o lípidos arqueales sintéticos. Proporcionan un enfoque prometedor para la administración de medicamentos²⁸.

2.4.1.9 Vesosomas

Se pueden definir como marcos de matriz de múltiples compartimentos que poseen compartimentos internos discretos alienados de la membrana externa son los rasgos característicos de los vesosomas. Cada compartimento puede incorporar diversos materiales y tener una composición bicapa diferente. Pueden atrapar coloidales y biomacromoléculas de manera efectiva. Múltiples compartimentos de este marco ofrecen una mejor protección a los contenidos encapsulados en el sistema fisiológico y muestra una liberación prolongada del fármaco²⁸.

2.4.1.10 Cubosomas

Los cubosomas se pueden caracterizar como nano marcos autoensamblados, cristalinos líquidos y termodinámicamente estables, formados por ciertos lípidos anfifílicos en proporciones definidas, conocidos como portadores biocompatibles en la administración de fármacos. En presencia de disolventes polares, estas partículas se ensamblan como bicapas lipídicas bicontinuas curvas y se dividen en dos canales acuosos internos que pueden ser explotados por varias partes bioactivas. Los cubosomas se han utilizado ampliamente para mejorar la administración de medicamentos a través de varias vías, como oral, tópica, oftálmica, etc²⁸.

2.4.1.11 Ufasomas

Los Ufasomas aparecen como un enfoque prometedor para la administración tópica/transdérmica eficiente de medicamentos, proteínas, péptidos, hormonas, etc., ya que mejoran la penetración del medicamento en la piel viable a través del estrato córneo (SC). Ufasomas que contienen portadores de lípidos que se adhieren a la superficie de la piel y permiten el intercambio de lípidos entre las capas más externas del SC²⁸.

2.4.1.12 Transferosomas

Los Transferosomas o liposomas transformables son estructuras que contienen fosfolípidos vesiculares, similares a los liposomas, pero con una estructura deformable debido a la incorporación de surfactantes en la bicapa lipídica. Actúan como sistemas prometedores para la administración transdérmica de medicamentos dada su capacidad de pasar a través del estrato córneo impulsado solo por la presión osmótica, así como la flexibilidad para acumularse y penetrar a través de los poros y canales intracelulares dentro de la piel⁴.

2.4.1.13 Nanomicelles poliméricos

Los sistemas portadores polimérico-nano están compuestos por pequeñas partículas de nano diámetro. Los nanomicelles poliméricos se fabrican mediante agregación de polímeros. El proceso de agregación más utilizado es el autoensamblaje de copolímeros de bloque anfifílico en medios acuosos. Estos nanomicelles tienen una cáscara hidrofílica y un núcleo hidrófobo, con el fármaco generalmente incorporado en el núcleo. El fármaco muestra una solubilidad mejorada, un tiempo de circulación más largo y una mayor estabilidad metabólica, formularon nanomicelles poliméricos que contienen ácido 3-acetil-11-cetoboswélico para la actividad antiinflamatoria y antiartrítica tópica. Se registró una mayor permeabilidad de la piel y actividad antiinflamatoria en comparación con el sistema transdérmico estándar de administración de fármacos⁴.

2.4.1.14 Nanoesferas

Las nanoesferas se definen como una matriz polimérica de forma esférica que varía en tamaño entre 10 y 200 nm de diámetro, en donde el medicamento se disuelve, atrapa, encapsula o se adhiere a la matriz del polímero. La naturaleza de las nanoesferas puede ser amorfa o cristalina y se potencian para proteger el fármaco de la degradación química y enzimática. En la matriz de este polímero, un medicamento se distribuirá uniformemente, así como física y uniformemente disperso. Las nanoesferas se pueden dividir en dos categorías: nanoesferas biodegradables y nanoesferas no biodegradables. Las nanoesferas biodegradables incluyen nanoesferas de albúmina, nanoesferas de polipropileno dextrano, nanoesferas de gelatina, nanoesferas de almidón modificadas y nanoesferas de ácido poliláctico. Además, las nanoesferas inmunes y las nanoesferas magnéticas también se han

vuelto muy comunes en los últimos años. Las nanoesferas inmunes poseen la competencia inmune como resultado de anticuerpos y antígenos recubiertos o adsorbidos en las nanoesferas poliméricas. Las nanoesferas magnéticas poseen una característica magnética distintiva, que es su reacción a una fuerza magnética. Estos generalmente están recubiertos con capas protectoras como nanopartículas de polímero magnético³³.

Las nanoesferas se pueden preparar mediante polimerización (polimerización por emulsificación), evaporación de disolventes, técnica de desplazamiento de disolventes y métodos de temperatura de inversión de fase. Según la información más reciente, las nanoesferas de oro huecas son de gran interés debido a que tienen excelentes propiedades químicas y físicas para la administración de fármacos. La estructura hueca de la nanoesferas genera una masa mínima en el tamaño similar de las nanoestructuras de oro que tienen diferentes morfologías. La estructura hueca potencia la carga de materiales funcionales y medicamentos, lo que hace que presente gran ventaja en el campo de la administración de medicamentos, además las nanoesferas tienen la capacidad de liberar el fármaco encapsulado de una manera lenta y sostenida, donde la liberación de la droga se produce a través de la difusión³³.

2.4.1.15 Nanocápsulas

La encapsulación se define como una medición directa que se relaciona entre la cantidad de fármaco encapsulado por el nanoportador y el fármaco total inicialmente presente durante el proceso de fabricación. La encapsulación es una indicación directa entre la eficiencia del sistema elegido con respecto a los excipientes y disolventes y su eficacia para cargar y administrar el medicamento. El desarrollo general de medición consiste en lisar/degradar el sistema de encapsulación externo para medir la cantidad de fármaco que se encuentra presente dentro de los nanoportadores o midiendo la cantidad de fármaco libre que queda en el sistema después de su proceso de fabricación y restándolo de la cantidad inicial de fármaco³⁰.

Las nanocápsulas son de gran interés en los sistemas de administración debido a la liberación de control y la administración específica de los fármacos. El tamaño de las nanocápsulas varía de 5 a 1000 nm, pero generalmente son de 100 a 500 nm. Es un sistema coloidal submicroscópico portador de fármacos. Además, las nanocápsulas se pueden

preparar utilizando polímeros naturales o sintéticos. En las nanocápsulas, los medicamentos se colocan en una cavidad interna del núcleo, que proporciona protección contra la degradación rápida, se puede sintetizar por varios métodos, como son: nanoprecipitación, difusión de emulsión, recubrimiento de polímero de doble emulsificación y capa por capa. Se compone de un núcleo acuoso o aceitoso rodeado por una delgada membrana polimérica, a partir de las soluciones acuosas, por deposición secuencial de capas de polímero en una plantilla de sacrificio se generan cápsulas³³.

Es importante mencionar que las nanocápsulas tienen el potencial de dar un entorno de protección a péptidos, hormonas, proteínas, enzimas, fármacos, metabolitos o moléculas reporteras contra la degradación biológica y química, también exhiben especificidad del sitio y liberación lenta y sostenida de medicamentos incorporados. Esto mejora potencialmente la estabilidad y la biodisponibilidad de los medicamentos. Mediante la modificación del pH o la incorporación de polímeros sensibles al pH, sensibles a la temperatura o sensibles a los redox, se puede modificar la permeabilidad de la cápsula³³.

2.4.1.16 Nanocristales

El nanocristal es una tecnología establecida para superar los problemas de biodisponibilidad oral de medicamentos poco solubles en agua. La nanonización conduce a un incremento en el área de superficie, lo que aumenta la energía libre de la superficie. Esto lleva a una mayor tendencia a la agregación y la inestabilidad, es un efecto que se produce en cristales y algunas mezclas líquidas en la que las partículas más grandes crecen a expensas de las partículas más pequeñas. Por lo tanto, es necesario utilizar tensioactivos y/o polímeros para lograr nanocristales físicamente estabilizados. Cuando se administran tópicamente, los nanocristales pueden difundirse a través de las capas lipídicas y también pueden penetrar o quedar atrapados dentro de los folículos pilosos²⁹.

Los nanocristales son cristales nanoscópicos de un fármaco padre, de tamaño de partícula submicrométrica (100-1000 nm), que facilitan el transporte eficiente del fármaco hacia o entre las células, además de que aumentan la solubilidad de saturación del fármaco debido al tamaño de partícula en el rango nanométrico y la velocidad de disolución mejorada debido a una mayor área de superficie. El aumento de la solubilidad de saturación crea un mayor gradiente de concentración entre la membrana de la piel y la formulación aplicada

tópicamente, lo que resulta en un aumento de la difusión pasiva. El tamaño de partícula en el rango nanométrico exhibió una orientación del folículo piloso. Además, exhibieron una mayor adhesividad con las superficies celulares o membranas, lo que puede aumentar el tiempo de residencia de la formulación en la piel. Varios estudiosos han investigado la aplicación de nanocristales para la administración tópica y han observado su potencial para mejorar la penetración de la piel. Un número limitado de informes han descrito el potencial del uso de nanocristales para mejorar la administración tópica²⁹.

Las formulaciones tópicas se clasifican en líquidos, semisólidos y sólidos. Las formulaciones líquidas, como las nanosuspensiones, y las formulaciones semisólidas, como geles, cremas, ungüentos y lociones pueden ser útiles para la administración tópica de nanocristales. Numerosos excipientes están disponibles para formulaciones tópicas a base de nanocristales, e incluyen estabilizadores, agentes gelificantes o espesantes, agentes emulsionantes, emolientes, bases de ungüentos, potenciadores de la permeación, antioxidantes, humectantes, agentes amortiguadores y conservantes²⁹.

2.4.1.17 Dendrímeros

Los dendrímeros derivan del término griego "dendron", que significa árbol, ya que su arquitectura se asemeja mucho a las ramas de un árbol floreciente. Recientemente ha ganado considerable atención en aplicaciones biomédicas, debido a su biocompatibilidad, alta solubilidad acuosa, peso molecular preciso y polivalencia. Los dendrímeros tienen la capacidad única de atrapar los fitoconstituyentes hidrófobos y/o hidrófilos de alto peso molecular mediante enlaces covalentes y a través de interacciones huésped-huésped. También proporciona un área de superficie alta que es útil para el atrapamiento y la liberación de drogas. Incorporando estas características distintivas lo convierten en un portador ideal para la entrega dirigida de extractos de hierbas. Sin embargo, sus usos en aplicaciones biomédicas son limitados, debido a ciertos problemas relacionados con la toxicidad. Divergente y convergente son los métodos más utilizados para preparar dendrímeros, contiene la formulación de dendrímeros a base de hierbas reportada hasta ahora en la literatura³.

Los dendrímeros se definen como unimoleculares, monodispersos, micelares con un tamaño y estructura bien definidos, que se crean a partir de unidades repetitivas, como los

polímeros, pero básicamente varían de los polímeros clásicos. Existen tres razones fundamentales que legitiman la utilización de dendrímeros para la administración de fármacos: en primer lugar, la presencia de múltiples copias de un fármaco induce un efecto multivalencial, que recuerda a las interacciones polivalentes que surgen ampliamente con los sistemas biológicos; en segundo lugar; la mejora de la solubilidad para lograr un aumento de la biodisponibilidad; y por último, el tamaño variable que puede exceder el umbral renal e inducir el llamado efecto de penetración y retención mejoradas. Sin embargo, la deficiencia de este portador es su síntesis, esto debido a su complejo diseño, los polímeros que se usan comúnmente en dendrímeros para la administración de medicamentos son: poliamidoamina (PAMAM), melamina, ácido poli L-glutámico (PG), polietileneimina (PEI), polipropileneimina (PPI) y (PEG), quitina, entre otros. Han existido varios estudios que informan la eficacia terapéutica mejorada y la mejor orientabilidad de los medicamentos cuando se administran como dendrímeros²⁸.

2.4.1.18 Fitosomas

Los fitosomas también conocidos como herbosomas son un diseño similar a una célula que se genera a partir de la interacción estequiométrica de los fosfolípidos con el extracto estándar o los constituyentes polifenólicos, estos se absorben bien en los extractos de hierbas tradicionales, esto debido a sus características anfifílicas, las formulaciones herbosómicas pueden aumentar la biodisponibilidad de los componentes fitoquímicos activos, ya que pueden permear y cruzar fácilmente la membrana lipídica. Los fitoconstituyentes son compuestos químicos que se producen naturalmente en las plantas, estos compuestos están adquiriendo importancia. El término "fito" significa "planta" en griego, generalmente se les llama productos químicos biológicamente significativos, por ejemplo, antioxidantes. Se pensó que más de 10,000 fitoconstituyentes y fitofármacos diferentes han sido evaluados para la terapia de diferentes patologías como enfermedades hepáticas o virales, cáncer y síndrome metabólico¹⁵.

El fitosoma es un complejo de productos vegetales y fosfolípidos como la fosfatidilcolina (PC), el fosfolípido de soja, la lecitina de huevo, la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina. Entre estos fosfolípidos, el PC es el más preferido debido a que tiene capacidad miscible y absorbible, tópica u oralmente. Existen algunos métodos para la

preparación de formulaciones de fitosomas que incluyen precipitación antisolvente, evaporación rotativa, evaporación con disolvente, inyección de éter y liofilización cosolvente anhidra. La producción de fitosomas consiste en algunos pasos: (1) mezcla de biomateriales, (2) creación de solución de limpieza de biomaterial con fosfolípidos o disolvente inorgánico, (3) evaporación de disolvente y formación de capa delgada, (4) hidratación y (5) sonicación. La capacidad de atrapamiento de componentes bioactivos del fitosoma se mide en porcentaje y la cantidad de contenido del fármaco se cuantifica con la técnica de ultra centrifugación y la cromatografía líquida de alto rendimiento o métodos espectroscópicos¹⁵.

Cabe señalar que existen dos tipos de metabolitos: los primarios y los secundarios, los primarios se producen en la vía del metabolismo esencial como la grasa, la proteína, los carbohidratos y el ácido nucleico, que existen en todas las plantas; por otro lado, el secundario no existe en todas las plantas, estos no tienen un papel en el crecimiento y desarrollo de la planta, estos se conocen como fitoquímicos o fitoconstituyentes de productos naturales (ejemplo en la tabla 3)¹⁵.

Por los desarrollos en el área de la química orgánica, como los enfoques espectrométricos cuantitativos y cualitativos, las técnicas de separación y los métodos de síntesis, se ha investigado la importancia médica y química de los fitoconstituyentes. Además de todas estas funciones, tienen un papel importante para el descubrimiento y desarrollo de fármacos, incluso en la actualidad, debido a algunas propiedades como antiviral, insecticida, antitumoral, bactericida y fungicida. Por ejemplo, los fitoquímicos, que son efectivos en la protección de los herbívoros, debido a que tienen propiedades neurotóxicas, se pueden usar en la producción de medicamentos antidepresivos o ansiolíticos y bloqueadores neuromusculares, por esta razón los compuestos fitoconstituyentes se están ganando la importancia en el descubrimiento de fármacos nuevos y más eficaces, desde hace muchos años¹⁵.

2.4.1.18.1 Ejemplos de fitosomas

Tabla 3. Ejemplificación de un fitocomplejo.

Fitosoma	Ventaja	Actividad
Fitocomplejo extracto de <i>Trichosanthes</i>	Mejora del efecto promotor del crecimiento del cabello	Anti-alopecia

<i>curcumerina y extracto de Abrus precatorius</i>		
--	--	--

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁴.

2.4.2 Principales propiedades fisicoquímicas

Tamaño de partícula, distribución del tamaño de partícula y potencial zeta; la liberación de un fármaco, su estabilidad y su absorción celular se ven afectados por el tamaño y la forma de las nanopartículas. Ciertas condiciones y operaciones en proceso, como la temperatura y la viscosidad de las fases orgánica y acuosa, afectan a las mismas, El potencial Zeta es una medida clave para determinar la estabilidad de suspensiones coloidales de nanopartículas. El tamaño de partícula se puede evaluar utilizando una variedad de técnicas. La dispersión dinámica de la luz mide las fluctuaciones de la intensidad de la dispersión de la luz⁴.

Otro de los factores son las propiedades de la superficie, en donde las nanopartículas afectan su unión a las membranas celulares. Dado que las nanopartículas muestran interacciones electrostáticas variadas, generalmente tienen una alta afinidad por las membranas celulares. Habiendo cargado negativamente grandes dominios, la membrana celular debe repeler las nanopartículas cargadas negativamente. En términos generales, una carga positiva de la nanopartícula mejora en gran medida la absorción celular. Sin embargo, la adsorción inespecífica (en sitios que tienen carga positiva) y la formación de grupos de nanopartículas pueden mejorar la absorción celular de nanopartículas cargadas negativamente⁴.

2.4.3 Técnicas de preparación

Existen diversas técnicas para el proceso de formulación de nanofitomedicinas, pero los más empleados y discutidos son el método de homogeneización de alta presión (HPH), la técnica de emulsificación-evaporación de solvente y la técnica de emulsificación-difusión de solvente⁴.

La homogeneización a alta presión (HPH), utiliza una alta presión para empujar la emulsión formada gruesamente que contiene el medicamento a través de un estrecho espacio de pocas micras, utilizando un microfluidizador, esta corriente de alta energía va a ingresar a la unidad de interrupción, donde va a chocar. El tamaño de partícula del fármaco se reduce

al rango submicrónico debido a la colisión y cavitación en la unidad de interrupción. Este tipo de técnica ofrece ciertas ventajas, tales como la reproducibilidad, la distribución homogénea del tamaño de partícula, el menor tiempo de producción y la producción continua⁴.

La técnica de emulsificación-evaporación con disolvente; ofrece una ventaja para los medicamentos que son termolábiles, ya que el proceso evita el estrés térmico. Sin embargo, el uso de un disolvente orgánico limita la solubilidad del lípido al causar interacciones con las moléculas del fármaco. La técnica hace uso de un disolvente orgánico completamente inmiscible en agua, para disolver el material lipofílico y el fármaco hidrófobo, donde la mezcla se emulsiona en una fase acuosa utilizando homogeneizador de alta velocidad, a partir de esto, el disolvente orgánico se elimina por evaporación mediante agitación mecánica a temperatura ambiente y presión reducida, lo que resulta en la formación de nanopartículas lipídicas sólidas⁴.

Técnica de emulsificación-difusión con disolvente, este proceso va a iniciar con la saturación mutua del disolvente este es parcialmente miscible con agua. El fármaco y el lípido se disuelven en fase acuosa saturada con disolvente, que luego se emulsiona con el disolvente saturado con agua donde se utiliza un agitador mecánico. Para permitir la difusión del disolvente en la fase continua, se agrega agua, lo que también resulta en la agregación del lípido en las nanopartículas, es importante mantener la agitación constante durante todo el proceso. Por último, la eliminación del disolvente difuso se logra mediante liofilización o destilación al vacío⁴.

En el proceso de evaluación de nuevas nanoformulaciones herbales tópicas, es primordial una evaluación exhaustiva de la seguridad, teniendo en cuenta factores como la toxicidad, que puede atribuirse al componente del nanosistema o al medicamento a base de hierbas. Junto con los medicamentos a base de hierbas, las nanopartículas pueden entrar en la circulación sistémica, donde puede interactuar inesperadas con las células del sistema inmune, o dar lugar a la producción de radicales libres⁴.

2.4.4 Técnicas de caracterización de nanopartículas

Esta es una etapa esencial para evaluar las propiedades, la eficacia, la seguridad y las perspectivas de las nanoplataformas desarrolladas. Implica el análisis y la distribución del

tamaño, la estabilidad, la naturaleza cristalina, la cinética de liberación, el comportamiento mecánico *in vitro* / *in vivo*, la carga, el potencial de orientación, la compatibilidad y la vía de administración, el diseño de la dosis y los posibles efectos secundarios. Dos de los principales parámetros estudiados de las nanopartículas son el tamaño y la forma, también se puede medir la distribución de tamaño, grado de agregación, carga superficial y el área de superficie, y hasta cierto punto, evaluar la química de la superficie. El tamaño, la distribución del tamaño y los ligandos orgánicos presentes en la superficie de las partículas pueden afectar a otras propiedades y posibles aplicaciones de las nanopartículas (NP)¹.

2.4.4.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

La microscopía electrónica de transmisión es una de las técnicas más importantes en la caracterización de nanopartículas. TEM utiliza un haz de electrones bien definido enfocado en una delgada (típicamente menor que 200 nm) muestra para producir micrografías de materiales a nanoescala con alta resolución espacial lateral. Los microscopios electrónicos actuales pueden alcanzar resoluciones de hasta 0,05–0,1 nm mediante la distorsión de reducción de imagen mediante correctores de aberración, proporcionando imágenes de alta resolución atómica. TEM también permite el estudio de la caracterización química de la estructura cristalina a medida que el haz del electrón pasa a través de un diámetro muy pequeño (menos de 3 nm)³⁴.

Un haz del electrón emitido por el emisor pasa a través de los dos condensadores, lo que hace que el haz sea delgado, pequeño y coherente. Justo antes de la interacción del haz de electrones con la muestra, todos los electrones de alto ángulo son eliminados por la apertura del condensador. La interacción del haz del electrón conduce a la determinación de algunos electrones dispersos y no dispersos que son detectados por el detector. Al realizar el análisis a través de TEM se debe considerar la susceptibilidad de la muestra hacia el haz de electrones de alta energía. TEM se ha utilizado especialmente en el análisis de la agregación de nanopartículas, ya que el cambio puede conducir a alteraciones en sus propiedades físicas y también en otras propiedades relacionadas con la superficie³⁴.

2.4.4.2 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La microscopía electrónica de barrido conduce a la obtención de imágenes de superficie de la muestra, mediante la detección de electrones secundarios emitidos por la

muestra tras la interacción con el haz de electrones que inciden. Se utilizan haces de menor energía para la generación de imágenes de la muestra, por eso este método es una mejor técnica, debido a la penetración de profundidad limitada y un poco más de sensibilidad para la superficie de la muestra. Además, el SEM permite caracterizar el espesor de la superficie y también en el análisis del recubrimiento superficial de nanopartículas. El SEM se involucra en la determinación de la forma y el tamaño de nanopartículas sintetizados en verde³⁴.

2.4.4.3 Microscopia electrónica de transmisión de electrones (STEM)

El STEM, así llamado por sus siglas, combina el SEM y el TEM y sus funcionamientos convencionales, en el STEM el haz de electrones o sondas se enfoca en la muestra, y se detectan electrones dispersos transmitidos en un ángulo diferente. El haz o la sonda se escanea sobre la superficie de la muestra; se contribuye una imagen basada en la posición del haz sobre la superficie. La variedad en el modo de detección es una ventaja, donde hay detectores como el campo brillante, el campo oscuro anular, y el campo oscuro anular de ángulo alto, este último es químicamente sensible. Cada detector proporciona diferentes conocimientos sobre la nanoestructuras³⁴.

2.4.4.4 Dispersión dinámica de la luz (DLS)

Esta técnica de caracterización se utiliza para examinar la carga superficial, el tamaño y la distribución de las partículas. También, esta técnica va a depender de la interacción del movimiento browniano de las partículas esféricas con la luz que pasa a través de una solución coloidal. El diámetro hidrodinámico se puede determinar utilizando las intensidades dispersas de las mediciones dependientes del tiempo, este diámetro generalmente se ve afectado por las capas eléctricas en sus superficies y por los agentes taponadores/estabilizados presentes en la solución. Los DLS se puede medir partículas en el rango de 1 a 500 nm; sin embargo, registrar el tamaño de las partículas aglomeradas es problemático. En los DLS se requiere un pequeño número de nanopartículas para evitar múltiples efectos de dispersión. DLS es susceptible a la presencia de agregados, por lo que es más adecuado para monitorear la agregación en el proceso inicial³⁴.

2.4.4.5 Análisis de ampliación de picos de difracción de rayos X

Es una herramienta de caracterización primaria para obtener características críticas como el cristal estructura, tamaño de cristalito y tensión, rayos x. Los patrones de difracción

han sido ampliamente utilizados en investigación de nanopartículas. La orientación aleatoria de cristales en materiales nanocristalinos causan ensanchamiento de los picos de difracción. Esto ha sido atribuido a la ausencia de total constructivo e interferencias destructivas de rayos X en una red de tamaño finito. Además, la red no homogénea, la tensión y las fallas estructurales conducen a la ampliación de picos en los patrones de difracción³⁴.

2.5 Formulaciones avanzadas de compuestos naturales

Las moléculas bioactivas naturales a menudo muestran mejores perfiles de seguridad y son bien aceptadas por la opinión pública y relativamente baratas, en comparación con los compuestos sintéticos. Sin embargo, sus propiedades fisicoquímicas con frecuencia no son similares a las de las drogas. En muchos casos, son inestables y propensos a la degradación u oxidación. Además, la mayoría de ellas tienen una solubilidad en agua deficiente y, por lo tanto, una biodisponibilidad deficiente en el sitio objetivo y, al tener comúnmente una potencia modesta, se requieren dosis relativamente altas para un efecto³¹.

El enfoque de la nanotecnología es especialmente atractivo, porque los nanoportadores, como las nanopartículas poliméricas y lipídicas, las vesículas y las micelas, pueden modificar la farmacocinética y la biodistribución de la carga útil, así como aumentar la solubilidad, la estabilidad y la eficacia. En muchos casos, la complejidad química de los extractos de plantas es una consideración extremadamente importante para el éxito de una formulación. De hecho, los vehículos deben mejorar simultáneamente la solubilidad del medicamento, minimizar el proceso de degradación protegiéndolo de agentes físicos, químicos y biológicos, reducir la toxicidad y enmascarar el sabor desagradable, al tiempo que controlan la liberación, la absorción y la respuesta biológica³¹.

Los sistemas de nanoentrega pueden diseñarse para poseer una serie de características deseables para la terapia, que incluyen: 1. La liberación sostenida y controlada de medicamentos localmente, 2. La penetración profunda del tejido debido al tamaño nanométrico, 3. La absorción celular y el tráfico subcelular. 4. La protección de la terapéutica de carga tanto a nivel extracelular como intracelular³¹.

2.5.1 Aplicaciones terapéuticas de fitosistemas de entrega a nivel tópico.

La nanoformulación es una tendencia emergente que ya ha dado algunos resultados interesantes en el desarrollo de nuevos sistemas de entrega de fitoquímicos (tabla 4). Hay margen de mejora cuando se trata de la entrega eficiente y efectiva de hierbas medicinales a los tejidos y sistemas corporales deseados para ejercer sus efectos terapéuticos⁴.

Tabla 4. Grupos de nanoformulaciones naturales.

Formulación	Ventajas	Actividad
Liposomas		
Liposomas de quercetina	Permeación mejorada de la piel	Antioxidante y protector contra la radiación UV β
Liposomas mixtos de quercetina y curcumina	Penetración mejorada de la piel	Antioxidante
Liposomas de Aloe Vera	Mejora la biodisponibilidad	Aumento de la proliferación y síntesis de colágeno en la línea celular de la piel humana
Nanopartículas		
Planta <i>Citrullus colocynthis</i> extracto	Penetración mejorada	Cicatrización de heridas
Planta de extracto de <i>Indigofera aspalathoides</i>	Penetración mejorada	Cicatrización de heridas
Nanoemulsiones		
Nanoemulsión de genisteína	Mejora de la penetración de la piel	Antiinflamatorio
Nanoemulsiones de extractos hidroalcohólicos de <i>Vellozia squamata</i>	Penetración mejorada de la piel	Actividad antioxidante
Nanoemulsiones de extractos de duramen de <i>Artocarpus incisus</i>	Acción despigmentante mejorada	Reduce la hiperpigmentación
Nanoemulsión de <i>fístula de Cassia</i>	Aumento del nivel de hidratación del estrato córneo	Antienvejecimiento, Antioxidante
Transfersomas		

Transferosomas de capsaicina	Mejor absorción tópica	Analgésico
Gel de Transferosomas de curcumina	Mejora en la penetración de la piel	Antipsoriático
Etosomas		
Etosomas glicirricinados de amonio	Aumento de la penetración percutánea in vitro	Antiinflamatorio
Niosomas		
<i>Withania somnifera</i> niosomas	Mejora de la administración de withaferina A y withanolide A, a la epidermis y la dermis	Anti-melanoma

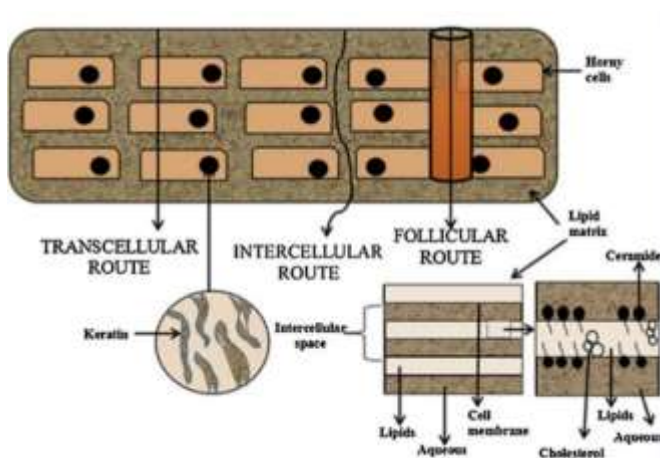
Fuente: elaboración propia con base en la referenica⁴.

A lo largo de la historia moderna, existen numerosos patógenos infecciosos o también las afecciones inflamatorias que han contribuido a las patologías de la piel, planteando desafíos significativos. Las enfermedades de la piel son actualmente un problema de salud emergente que afecta la vida de millones de personas todos los días. El papel de los dermatólogos en este campo, ha logrado presentado una constante expansión de la salud mundial ya que se está volviendo crucial para tratar los trastornos de la piel y también subcutáneos. Estas afectaciones se clasificaron en el cuarto lugar como la principal causa de enfermedad no mortal en el año 2010 y 2013. Actualmente, el método tópico se considera una de las opciones más favorable para el control de enfermedades en la piel. El objetivo del tratamiento se concentra en la capacidad de administrar medicamentos en el interior de las capas de la piel para lograr la máxima eficiencia³⁵.

La piel protege el cuerpo humano de ciertas circunstancias exteriores que pueden dañarla, presenta una función de barrera, sirve como primera línea de protección contra diversos microorganismos y productos químicos, es un órgano sensorial importante, el cual detecta el dolor, presión y temperatura. Como se mencionó anteriormente, la piel presenta un papel importante en la regulación de la temperatura corporal, así como el equilibrio de líquidos y también el en la síntesis de vitamina D. La piel puede diferir en grosor y estructura, pero generalmente tiene un grosor de aproximadamente 1,5mm y presenta tres capas, las cuales son; la epidermis (estrato corneo), la dermis y el tejido subcutáneo; también llamado hipodermis⁴.

Es importante mencionar que la nanopartículas, junto con el medicamento, pueden llegar a permear los folículos, mejorando la absorción del medicamento o pueden bloquear el folículo, limitando la entrada de sustancias químicas a través de la vía tópica. La mayoría de las nanoformulaciones utilizan una de las rutas mencionadas anteriormente, para la penetración de fármacos a través de la piel⁴. Este proceso se muestra en la figura 1, donde destacan las rutas de penetración de drogas atravesando la piel.

Figura 1. Rutas de penetración de drogas a través de la piel.



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴.

El órgano defensivo más grande de nuestro cuerpo es nuestra piel. La barrera física de la piel protege de los dañinos rayos UV, resguarda contra los virus y sirve como la primera línea de defensa del cuerpo humano, por esta razón, cualquier tipo de estímulo que comprometa la integridad de la barrera de la piel afecta su función. Las enfermedades de la piel pueden ser causadas por una variedad de factores, incluidos factores genéticos, ambientales y psicológicos. Dado que es el órgano más visible de nuestro cuerpo, los trastornos de la piel a menudo pueden llegar a causar problemas en la aceptación social. De este modo es esencial el desarrollo de estrategias novedosas para combatir diversos factores que resultan en trastornos de este órgano. Aunque la medicina convencional se ha utilizado para tratar infecciones de la piel, enfermedades inflamatorias crónicas y afecciones graves como el cáncer de piel, los investigadores están considerando los polifenoles y otros extractos de plantas como parte del tratamiento para las afecciones de la piel³⁶.

La investigación realizada sobre la posible aplicación de nuevos portadores, como los son vesículas, partículas lipídicas y portadores de tamaño nanométrico, se ha convertido en parte integral del desarrollo del tratamiento tópico de la enfermedad de la piel. El creciente interés en las partículas de tamaño nanométrico, esto se debe en gran medida, a su capacidad para mejorar la penetración de fármacos en la piel con efectos secundarios mínimos³¹²². Las aplicaciones tópicas de administración de medicamentos tienen un gran mercado debido a la alta prevalencia de enfermedades de la piel como heridas por quemaduras, infecciones fúngicas, bacterianas y alérgicas que están impulsando un gran interés por la administración de medicamentos. La parte principal del mercado probablemente estará representada por los resultados de la carga tópica de administración de fármacos dérmicos, como lo son: cremas, geles, ungüentos, pastas y lociones, ya que estas facilitan su aplicación³².

Los fitosomas como sistema de entrega ofrecen aplicaciones interesantes y abre nuevas oportunidades para el uso de ingredientes activos en el campo cosmético y otros campos. Como por ejemplo, el fitosoma de la planta *G. biloba* fue investigado para el tratamiento del envejecimiento de la piel, relacionado con la circulación superficial del flujo sanguíneo capilar, los extractos de *G. biloba* se utilizan, por vía oral, para mejorar la circulación periférica, además se encontró que sus complejos de fosfolípidos mejoran la microcirculación de la piel después de la aplicación tópica⁷.

Una amplia gama de moléculas se encuentra presentes en la naturaleza y poseen actividad antiinflamatoria y también antioxidante para prevenir los trastornos de la piel y la membrana mucosa. Dado que en el tratamiento de enfermedades de la piel las drogas sintéticas pueden provocar resistencias, los compuestos de origen vegetal y su conversión en diseños farmacéuticos tienen gran importancia en el tratamiento de dicha enfermedad. El conocido “enfoque verde” es la nueva tendencia en la que se desarrollan formulaciones biocompatibles con extractos de hierbas incorporados en la matriz lipídica que garantiza la seguridad del paciente y con efectos adversos mínimos o hasta nulos, cuando se utilizan en la superficie de la piel¹³.

2.5.1.1 Acné vulgar

El acné vulgar es un trastorno de la piel que afecta a personas de todas las etnias y edades en todo el mundo. Las hormonas andrógenas son responsables de la primera aparición de

acné durante la pubertad. Esta condición se caracteriza por la inflamación crónica de la glándula pilosebácea llamada *Propionibacterium acnes* este es el patógeno clave responsable de la colonización en la piel que resulta en un aumento de la producción de sebo, una mayor concentración de marcadores inflamatorios y, finalmente, la aparición de lesiones de acné. El acné se representa por el crecimiento de comedones, nódulos, pústulas, pápulas y cicatrices de quistes en la piel, particularmente en la cara. Recientemente, los polifenoles han demostrado una eficiencia prometedora en el tratamiento del acné³⁶.

En el tratamiento del acné vulgar por vía tópica, se utiliza con las hojas y flores de *Gaultheria procumbens*, utilizado como antiséptico, antiinflamatorio, antirreumático y té verde que también es eficaz en el control del acné, dependiendo de las propiedades antibacterianas. Se encapsularon estos dos extractos en las formulaciones de liposomas, utilizando el método de hidratación lipídica para superar el riesgo de efectos adversos y la formación de resistencia a los antibióticos durante el tratamiento y proporcionar una liberación controlada y prolongada del fármaco¹⁵.

La planta *Melaleuca alternifolia* (árbol de té), contiene terpinen-4-ol que es un terpeno, este compuesto se extrae de las hojas del árbol. Este terpeno presenta características farmacológicas para tratar afectaciones en la piel como lo es el acné, generando un efecto antiinflamatorio, también presenta otros efectos sedativos en heridas, ayuda al eczema y es un antiinflamatorio. Esta planta alivia la irritación, enrojecimiento e hinchazón de la piel, producidos por el acné³⁷.

La planta árnica montana, contiene lactonas sesquiterpénicas las cuales son un tipo de terpenoides con anillos lactónicos. Estos compuestos presentan actividades sobre la piel, inhiben el factor de transcripción y factor nuclear κ B (activador transcripcional de los genes inflamatorios); de este modo generan efectos sobre el acné, ayudan a las erupciones producidas por esta patología, ayudan contra las picaduras de insectos forúnculos y moretones. Todos estos compuestos se producen extrayendo el terpenoides de las flores secas de esta planta, el cual genera esta actividad farmacológica³⁷.

2.5.1.2 Curación de heridas

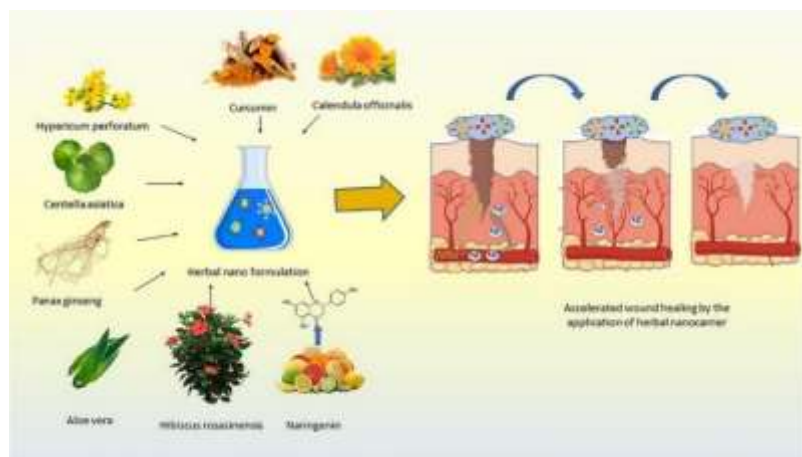
Las heridas crónicas pueden, a lo largo de su desarrollo, producir cáncer, por lo que es necesario acelerar el proceso de curación. La cicatrización de heridas es un proceso

biológico complejo que requiere la proliferación, diferenciación y migración de células endoteliales, queratinocitos, células inmunes y fibroblastos, varios estudios de investigación han demostrado que la crisina tiene un buen potencial antioxidante y antiinflamatorio. Otro estudio analizó la influencia de las nanofibras cargadas de crisina-curcumina en el proceso de curación de heridas en ratas macho, los resultados de esta investigación muestran una cicatrización acelerada de heridas cuando se utilizó las nanofibras de crisina-curcumina³⁶.

Estos componentes fitoquímicos bioactivos como taninos, saponinas, flavonoides, compuestos fenólicos, entre otros, podrían contribuir a las propiedades curativas de heridas de los compuestos naturales. Por ejemplo, los flavonoides y los taninos tienen actividades antibacterianas y antisépticas, las saponinas promueven la síntesis de procolágeno. Era bien evidente por la literatura que una o más fases del proceso de curación de heridas podrían ser moduladas por los fitoquímicos y pueden penetrar fácilmente en la capa externa de la piel. Estas propiedades hacen que los compuestos naturales sean una categoría terapéutica importante para tratar diversas enfermedades críticas, incluidas las heridas crónicas.⁴⁰³⁸

Una de estas estrategias es utilizar fitoquímicos de tamaño nanométrico o atrapar constituyentes activos en las nanoestructuras. Esta es una de las formas prometedoras de mejorar la eficacia de la cicatrización de heridas del compuesto natural (figura 2), ya que los nanoportadores tienen una alta relación superficie-volumen y conducen a la modificación de las propiedades fisicoquímicas. Además, la aplicación repetitiva de la formulación en la herida es un gran revés para el cumplimiento del paciente. Esto crea la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para la entrega sostenida de fitoconstituyentes³⁸.

Figura 2. Componentes herbales en el tratamiento de cicatrización de heridas utilizando nanotecnología.



Fuente: imagen tomada de la referencia³⁸.

El proceso de cicatrización de heridas es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares bien coordinados que restauran la integridad de la piel y el tejido subcutáneo. A pesar de que varios compuestos sintéticos han sido probados para mejorar el proceso de curación, sufren de ciertas limitaciones como el aumento de la citotoxicidad y una mayor probabilidad de resistencia bacteriana³⁹. Debido a la existencia de componentes activos variados, facilidad de acceso y menos efectos secundarios, los extractos de plantas y fitoconstituyentes se conocen como alternativas prometedoras para los agentes sintéticos de curación de heridas³⁸.

Curcuma longa es una hierba, de los activos ampliamente explotados de esta planta es la curcumina, se ha utilizado como medicamento y aromatizante de alimentos durante siglos. También se ha demostrado que la curcumina altera los mecanismos fisiológicos y moleculares involucrados en la fase inflamatoria y proliferativas de la cicatrización de heridas. La curcumina reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α ³⁸.

Un extracto alcohólico de *curcuma longa* fue formulado en varias formas vesiculares: etosomas, liposomas y transferosomas que comprenden 0.5-2.0% p/p de extracto. Todas estas formas, cuando se incorporaron a la crema, mostraron una mejor cicatrización de la piel dañada por las radiaciones ultravioletas, con la crema tranfersomal cargada de *C.longa* mostrando la mayor eficacia, seguida de la crema etosómica y luego la crema liposomal, seguida de la crema con el extracto de *C.longa*²⁸.

La centella asiática se ha utilizado como un tratamiento herbal tradicional para mejorar la curación de heridas; las saponinas y sus esteroides de azúcar, como asiaticósido, el ácido asiático y el ácido madecásico, son los ingredientes más activos de esta planta. Entre sus componentes activos, la literatura informó que asiaticósido tiene una fuerte actividad de cicatrización de heridas, tanto en modelos normales como retardados de cicatrización de heridas. Su modo de acción se ha atribuido a un aumento de la angiogénesis, el aumento de la proliferación celular y la síntesis de colágeno en el sitio de la herida, así como una influencia en la queratinización, que ayuda a engrosar la piel en las regiones de infección. Estas plantas contienen terpenos, estos unidos a fosfatidilcolina forman compuestos fitosomales de centella asiática³⁸.

2.5.1.3 Psoriasis

La psoriasis es una afección inflamatoria persistente de la piel que no tiene etiología conocida. Se cree que es una condición de la piel relacionada con el sistema inmunológico caracterizada por descamación y lesiones, los químicos inflamatorios actúan sobre los queratinocitos y producen los síntomas de esta condición. El éxito del tratamiento depende de una comprensión profunda de la interacción entre los sistemas inmunes innatos y adaptativos del individuo. Dado a esto, la crisina es un potente antioxidante y tiene una buena actividad de eliminación de radicales libres. También es un buen agente antiinflamatorio. Además es barato y se puede extraer fácilmente de fuentes naturales. En un estudio *in vitro*, probaron la eficacia de la crisina en un modelo animal en el que se indujo inflamación similar a la psoriasis, los síntomas inflamatorios mejoraron y el área y el índice de gravedad del psoriasis se redujeron, según estudios histológicos de la piel tratada con crisina⁴⁰.

En la aplicación a la piel, la crisina redujo significativamente la pérdida de humedad y enrojecimiento, también mejoró la flexibilidad. La importancia de la formulación de gel tópico combinado a base de nanoesponjas de curcumina y cafeína, es decir, antiinflamatorios, mostró resultados efectivos en el tratamiento de la psoriasis. El efecto antipsoriásico aumentado de la cafeína y la curcumina reduce la duración del tratamiento de la psoriasis en comparación con el uso de curcumina sin combinación⁴⁰.

La aplicación tópica de capsaicina muestra una posible aplicación terapéutica en la inhibición de la vasodilatación cutánea y la obstrucción de la vasodilatación del reflejo

axónico debido a una variedad de productos químicos. A través del potencial del receptor transitorio, la capsaicina ajusta la traducción de (HIF-1 α) la hipoxia inducida por el factor 1 y causa una diferenciación normal e inhibe la hiperproliferación de la epidermis psoriásica. La formulación de gel tópico combinado a base de nanoesponjas de curcumina y cafeína, es decir, antiinflamatorios, mostró resultados efectivos en el tratamiento de la psoriasis. El efecto antipsoriásico aumentado de la cafeína y la curcumina reduce la duración del tratamiento del psoriasis en comparación con el uso de curcumina sola sin combinación¹³.

La piel inflamada en la psoriasis muestra la proteína sobre expresada que puede servir como objetivo de nuevos nanoportadores para aumentar la acumulación de fármacos en la piel. Etosomas formulados utilizando ácido hialurónico modificado y propilenglicol unidos a través de la unión covalente utilizada como nuevo fármaco portador de curcumina. La permeabilidad de los etosomas al tejido percutáneo es superior a la de los liposomas, y la retención del fármaco también está muy aumentada. Como la curcumina es un fármaco poco soluble en agua y el ácido hialurónico es un ligando natural para CD44, por lo que los etomas HA-ES formulados como un nuevo sistema tópico para atacar la proteína CD44 en la epidermis inflamada con mayor acción terapéutica y efectos menos tóxicos¹³.

Los avances recientes, como las nanopartículas, los etosomas y los niosomas son la estrategia para mejorar la eficacia, la seguridad y la comodidad del tratamiento tópico en el control de la psoriasis. Recientemente se han desarrollado varias tecnologías para aumentar la eficacia de la terapia farmacológica tópica en el tratamiento del psoriasis¹³.

2.5.1.4 Envejecimiento por exposición a rayos UV

El envejecimiento de la piel es un proceso intrínseco inevitable, varios factores externos también son responsables de desencadenar o formar parte de este proceso, sobre todo las radiaciones ultravioletas (UV). La formación de especies reactivas oxidativas y los cambios en el colágeno de la piel son eventos vitales que ocurren durante el envejecimiento de la piel, se necesitan fotoprotección y fotosensibilizadores para controlar el proceso de fotoenvejecimiento en la piel. Los estudios *in vitro* han demostrado la eficacia de la crisina en el fotoenvejecimiento de la piel. Se investigó la capacidad de la crisina para proteger a los queratinocitos del daño UV. Ciertos hallazgos revelaron que la crisina puede reducir la apoptosis inducida por UVB (rayos invisibles) y UVA (rayos ultravioletas), la generación de

especies reactivas de oxígeno y la expresión de ciclooxigenasa 2, Además este estudio mostró un resultado, donde la crisina puede incluirse en la formulación cosmética para su uso como anti-fotoenvejecimiento y su uso anti-melanogénesis³⁶.

Un estudio experimental de la crisina ha tenido un desarrollo dinámico en la investigación de polifenoles como modalidad de tratamiento en diversas condiciones de enfermedad. Se ha explorado los efectos farmacológicos de la crisina, su fuente y diferentes sistemas de administración para hacer que este polifenol esté disponible para el tratamiento de estas afectaciones en la piel. El polifenol crisina se define como un componente alimentario frecuente, además se ha demostrado que tiene una serie de beneficios favorables en una variedad de dolencias y trastornos de la piel. Tomando en cuenta que sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes son altas. Se ha demostrado que protege la piel de la exposición a los rayos UV, al neutralizar las especies reactivas de oxígeno que causan daño cutáneo y cáncer de piel, además genera impacto en el acné, la psoriasis, la cicatrización de heridas y la leishmaniasis cutánea, la crisina ha demostrado ventajas terapéuticas prometedoras. Se están utilizando cada vez más en cosméticos antienvjecimiento para la piel, especialmente aquellos para reducir las ojeras. Sin embargo, la crisina aún no se traduce clínicamente como un medicamento³⁶.

La crisina es un componente que ha demostrado efecto en el acné, la psoriasis, la cicatrización de heridas y la leishmaniasis cutánea. Se ha utilizado cada vez más como cosmético antienvjecimiento para la piel, especialmente para reducir las ojeras. Recientemente se ha explorado los efectos de este flavonoide llamado Chysin. Ha habido un desarrollo dinámico en la investigación de polifenoles como modalidad de tratamiento en diversas condiciones de enfermedad. Los investigadores han explorado los efectos farmacológicos de la crisina, su fuente y diferentes sistemas de administración para hacer que este polifenol esté disponible para el tratamiento. La crisina tiene el potencial de ser empleada tanto por vía oral como tópica en el tratamiento de problemas de la piel. Varios cosméticos para el cuidado de la piel han utilizado su actividad antienvjecimiento y su capacidad para eliminar manchas oscuras y ojeras debido a su efecto antipigmentación³⁶.

Citrus auranticum y *Glycyrrhiza glabra* son dos plantas, compuestas de polifenoles antioxidantes, que han demostrado aumentar la hidratación de la piel y las propiedades

viscoelásticas de la piel, son útiles para prevenir el envejecimiento de la piel. En un estudio, los extractos de *Citrus auranticum* y *Glycyrrhiza glabra* se utilizaron simultáneamente para desarrollar un complejo fitofosfolípido (fitosoma) cargado en una crema con mayor absorción y retención de la piel que podría conducir, en última instancia, a una formulación polihierbal con una acción sinérgica anti-envejecimiento de la piel⁴¹.

Ciertos estudios de investigación dirigidos en ratones, mostraron efectos inhibitorios beneficiosos de las tea-teaflavinas del té negro aplicadas tópicamente (por ejemplo, theaflavina-3,3'-digallate) o los principales polifenoles del té verde. Además, una serie de estudios científicos realizados en ratones y humanos expuestos al daño del ADN inducido por los rayos UV han proporcionado una base mecanicista molecular para explicar el efecto foto-quimiopreventivo de la piel (por ejemplo, reparación del ADN y actividades antioxidantes, inmunosupresión anti-fotoinducida como el anti-agotamiento de las células presentadoras de antígenos), así como el foto envejecimiento anti-piel, por ejemplo, signos anti-acelerados del envejecimiento como arrugas, mejora en el contenido de tejido elástico; de los polifenoles derivados del té, lo que sugiere que estos productos naturales también pueden servir como alternativas naturales o potenciadores de los protectores solares⁴⁰.

2.5.1.5 Antiinflamatorio tópicos

Caléndula Officinalis conocida como caléndula, es una planta de jardín común nativa del sur de Europa, con grandes flores amarillas y naranjas. Sus flores se han utilizado en múltiples problemas clínicos, incluidos trastornos dermatológicos, en formas de infusión, tinturas, extractos líquidos, cremas y ungüentos. Las acciones de la caléndula están vinculadas a una variedad de componentes químicos como triterpenoides, saponinas, micronutrientes, flavonoides y polisacáridos, que también son responsables de las propiedades antiedematosas, antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes de heridas de la planta, un estudio antiinflamatorio sobre el extracto de la planta reveló que una combinación de carotenoides, flavonoides y triterpenoides era capaz de mediar la inflamación aguda y crónica, en un modelo de ratón, a través de la supresión de citoquinas y macrófagos³⁸.

Cymbopogon citratus, es una planta medicinal comúnmente conocida como hierba de limón, es un arbusto tropical originario del sudeste asiático. Los extractos acuosos de hojas

secas se utilizan en la medicina popular para el tratamiento de varias patologías basadas en la inflamación, posee actividades antifúngicas, repelentes de mosquitos, insecticidas, así como antiinflamatorios. Esta planta es rica en polifenoles, la fracción de flavonoides y la fracción de taninos. Hasta el día de hoy se sigue investigando respecto a su producción y uso tópico respectivamente. La existencia de un estudio realiza con esta planta comprueba su uso, como administración tópica para ejercer un efecto antiinflamatorio¹⁰.

La *Hypericum perforatum* también llamada hierba de San Juan, tiene larga historia en la medicina tradicional para una variedad de dolencias, incluida la depresión y las aplicaciones tópicas para quemaduras, heridas y afecciones inflamatorias de la piel. Es rica en proantocianidinas, flavonoides, bioflavonoides, taninos, derivados de floroglucinol, ácidos fenólicos, naftadientrones, aceite volátil, vitamina C y A, esteroides y xantonas. Las administraciones tópicas de hierba de San Juan suprimieron la capacidad aloestimuladora de las células epidérmicas y redujeron su capacidad para estimular la proliferación de células T alogénicas en una reacción linfocitaria mixta de células epidérmicas después de la exposición a la radiación³⁸.

Triptolide, triepóxido diterpenoide, se extrae de *T. wilfordii* que se ha agregado al régimen de tratamiento para la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes como remedio tradicional en China. Triptolide tiene efectos inmunosupresores, antitumorales, antifertilidad y antiinflamatorios, de lo contrario tiene un perfil de toxicidad grave, dependiendo de tener una ventana terapéutica estrecha. Se han desarrollado parches de hidrogel liposoma cargado de triptolida (TP-LHP) para aumentar el índice terapéutico de este compuesto, se probó mediante estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en ratas con artritis. La absorción transdérmica de TP-LHP se logró mediante el uso de microagujas¹⁵.

2.5.1.6 Quemaduras

Aloe vera se ha utilizado como tratamiento de primeras líneas para quemaduras, úlceras y heridas quirúrgicas; El pirocatecol, las saponinas, el acemanano, las antraquinonas, los glucósidos, el ácido oleico, el fitol y los polisacáridos solubles en agua simples y complejos se encuentran entre las muchas sustancias bioactivas naturales que se encuentran en esta planta²¹. Además, los compuestos bioactivos en su gel son responsables

de los efectos antiinflamatorios, aumentan las contracciones de la herida y la síntesis de colágeno, promueven el transporte de oxígeno y proliferan la vascularización de la piel, en consecuencia, fomentan la cicatrización de heridas a través de múltiples y remodelación de las células epiteliales³⁸.

Panax ginseng es una planta medicinal común utilizada para promover el enfoque y la memoria en China, Japón, Corea y Siberia Oriental. También se dice que ayuda con la inmunidad y la resistencia física, muchos compuestos bioactivos se encuentran en el ginseng, incluyendo una clase de saponinas, que son altamente efectivas. Se ha demostrado que los extractos de raíz de ginseng panax protegen la piel de la irradiación ultravioleta-B aguda (UV-B) y promueven la curación después de una lesión por quemaduras con láser y heridas por escisión³⁸.

2.5.1.7 Dermatitis por contacto

2.5.1.7.1 Plantas

La dermatitis por contacto es una patología que es muy común. Es producida por diferentes factores tanto naturales como el uso de materiales que pueden llegar a generar esta reacción. La tabla número 5 describe el efecto de diferentes fitocompuestos que generan efecto sobre la dermatitis atópica.

Tabla 5. Ejemplos de plantas con efectos en la patología de dermatitis por contacto.

Nombre de la planta	Principio activo	Parte de la planta utilizada	Mecanismo de acción	Usos terapéuticos
<i>Avena sativa</i>	Flavonoides, antocianinas	Semillas enteras	Disminuye las citoquinas proinflamación, mejora la sequedad, descamación, aspereza y picazón de la piel.	Antiinflamatorio, antioxidante, erupciones cutáneas, eritema, quemaduras, picazón y eczema
<i>Rumex japonicus</i>	Antraquinonas, flavonoides y triterpenos	Raíces secas	Disminución de la inflamación de la piel, reducción de los niveles de IgE e IL-4	Efectos antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas y antimicrobianas

<i>Diospyros virginiana</i>	Glucósidos	Fruta	Suprime la expresión de tirosina, inhibiendo así la biosíntesis de melanina en la célula de melanoma.	Trastornos dérmicos, estrés oxidativo
<i>Urtica dioica</i>	Quercetina (flavonoide)	Jugo de ortiga	Inhibición de la retroalimentación de la histamina, inhibición de la actividad de NF- κ B, el activador transcripcional de los genes inflamatorios.	Actividad antiinflamatoria, rinitis alérgica
<i>Syzygium cumini</i>	Alcaloides, esteroides, flavonoides y terpenos	Raíces y frutos	Reducción de la desgranulación de mastocitos mostrando efecto antihistamínico, coagulando las proteínas superficiales de las células, reduciendo la permeabilidad y secreción y formando una capa protectora sobre la piel.	Antialérgicas, radioprotectoras

Fuente: elaboración propia con base en la referenica³⁷.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque

Enfoque cualitativo: este enfoque se basa en evidencias orientadas hacia la descripción profunda de un fenómeno, esto con el objetivo de lograr comprenderlo y explicarlo a través de una opinión, conocimiento o justificación científica.

3.2. Tipo de investigación

Es una revisión semi-sistemática, de carácter exploratorio, basado en la evidencia sobre la investigación planteada, que consiste en el desarrollo de compuestos fitosomales para las afectaciones a nivel tópico.

3.3. Fuentes de Información

Los instrumentos de recolección de datos son herramientas fundamentales en el proceso investigativo, puesto que de estos dependerá la confiabilidad del estudio; además, la investigación se fundamenta en la aplicación de los instrumentos. Por lo tanto, el objetivo es recolectar información según los objetivos e hipótesis planteados.

Las fuentes utilizadas para la recolección de información fueron artículos científicos en su mayoría, así como capítulos de libros, ambas fuentes fueron obtenidas de los buscadores Elsevier de la página ScienceDirect, también se utilizaron fuentes como Pubmed, google académico, Scielo, así como tesis.

3.4. Población y muestra

El enfoque de esta investigación es bibliográfico es decir cualitativo, con base en una revisión semis-sintética, con carácter explorativo, por lo cual no se aborda ni población ni muestra específicas, ya que se enfoca en descripción de aspectos más teóricos y rudimentales de los nanosistemas, y no en partes de poblaciones.

3.5. Criterios de búsqueda de la información

Tabla 6. Criterios de búsqueda de la información.

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar las plantas que proveen la posibilidad de extracción de fitocompuestos polifenólicos con potencial efecto terapéutico en problemas tópicos	Identificación de plantas con posibilidad de extracción de fitocompuestos	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
	Extracción de polifenoles	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
	Efecto terapéutico en problemas tópicos	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
Comparar las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los sistemas nanofitosomales desarrollados para el tratamiento de afecciones tópicas en función del método de preparación empleado	Propiedades fisicoquímicas y de estabilidad de sistemas nanofitosomales	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
	Desarrollo de nanosistemas fitosomales en función de afectaciones tópicas	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
	Métodos de preparación de sistemas fitosomales	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español
Evaluar los resultados sobre la eficacia y desempeño <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de los tratamientos fitosomales para condiciones tópicas, reportados en la literatura	Eficacia del desempeño <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de tratamientos fitosomales en afectaciones tópicas	ScienceDirect Elsevier Google Académico	2017-2022	Inglés/Español

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.6. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos relacionados sobre las plantas utilizadas para creación de compuestos fitosomales con uso tópico	Artículos sobre fitosomas aplicados en alimentos de uso oral

Artículos sobre la nanotecnología enfocada en compuestos fitosomales	Artículos relacionados con extracción de liposomas
Artículos relacionados con las ventajas y desventajas de los fitosomas	Artículos relacionados con fitosomas en aplicaciones digestivas
Artículos relacionados a los métodos de extracción, caracterización de compuestos fitosomales	Artículos sobre fármacos sintéticos

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.8. Clasificación de la información según nivel de evidencia.

Los artículos utilizados en el estudio se clasificaron según el nivel de evidencia de Sackett, debido a que permiten la sistematización. Por medio de esta jerarquización se logró la clasificación en cinco diferentes niveles, el nivel “1” representa la mejor evidencia y el nivel “5” la peor o menos buena.

Tabla 8. clasificación de la información según nivel de evidencia.

Tipo de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según su tipo de estudio	Cantidad según el nivel de evidencia	%
5	Revisión bibliográfica	15	15	44%
2	Estudio experimental	19	19	55%
Total.....		34	34	100%

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.9. Variables de la Investigación

Tabla 9. Operacionalización de variables.

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Identificar las plantas que proveen la posibilidad de extracción de fitocompuestos polifenólicos con potencial efecto terapéutico en problemas tópicos	Plantas con posibilidad de extracción de fitocompuestos	Los medicamentos a base de hierbas se distinguen como una valiosa dotación de la naturaleza para el tratamiento de diversas patologías y se denota como una fuente notable de numerosos medicamentos de vanguardia ¹² . Existen diferentes tipos de extracción, así como métodos de identificación; tales como ultrasonido, micro-ondas, evaluaciones fitoquímicas como análisis cualitativo, análisis de contenido fitoquímico, compuestos fenólicos y contenido total de flavonoides ³³ .	Identificar las plantas con polifenoles para su uso tópico	Revisión Bibliográfica
Comparar las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los	Propiedades fisicoquímicas y estabilidad de nanosistemas	La aplicación de la nanotecnología para la preparación y desarrollo de fitoquímicos o extractos de plantas está ganando interés entre los investigadores por mejorar su	Determinar las características de estabilidad de sistemas fitosomales	Revisión Bibliográfica

sistemas nanofitosomales desarrollados para el tratamiento de afecciones tópicas en función del método de preparación empleado	fitosomales para el tratamiento tópico	solubilidad, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, biodisponibilidad, eficacia y propiedades organolépticas como el olor y el sabor de estos fitoconstituyentes. La eficacia y la biodisponibilidad se mejoran mediante el uso de nanomedicina basada en fitoconstituyentes, así como la toxicidad y los efectos secundarios también se reducen mediante el uso de nano fitomedicina, la solubilidad de las fitomoléculas se ve reforzada por el uso de nanofármacos ¹⁵ .	para tratamiento tópicos	
Evaluar los resultados sobre la eficacia y desempeño <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de los tratamientos fitosomales para condiciones tópicas, reportados en la literatura	Tratamiento fitosomales para afectaciones tópicas	El uso de fitosomas para afectaciones en la piel, como los son acné vulgar, heridas crónicas, psoriasis y el envejecimiento, son algunas de las patologías investigadas para el uso de estos compuestos ³⁰ .	Evaluación de la eficacia de tratamiento fitosomales para enfermedades tópicas	Revisión Bibliográfica

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{12,15,30,33}.

3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Es una revisión bibliográfica utilizando una sistematización de información consultada en torno al tema establecido, a partir del uso de una tabla de niveles de evidencia, para jerarquizar los hallazgos de literatura consultada, así como una tabla operación de variables para describir lo procedimental mediante lo cual se abarcan los objetivos planteados para la investigación, se realiza un análisis de esta información para generar conclusiones y recomendaciones para llegar a una respuesta del trabajo investigación establecido.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los procesos de caracterización y diferenciación ente compuestos nanotecnológicos, ayuda a mejorar en gran medida la administración de compuestos naturales, si bien se realizara una recolección de análisis bibliográficos para identificar las plantas con actividades dermatológicas y que contengan o se puedan desarrollar fitosomas a base de las mismas. Se toman en cuenta aspectos importantes como seguridad, efectividad, permeabilidad y biodisponibilidad de aspectos relacionados a su aplicación y efectividad.

4.1 Caracterización, estabilidad, desarrollo y diferenciación ente los liposomas y fitosomas

A lo largo de la historia se han descrito la existencia de dos tipos de metabolitos, los cuales incluyen los primarios y los secundarios; lo productos que se producen en la vía del metabolismo esencial, como la grasa, la proteína, los carbohidratos y el ácido nucleico que existen en todas las plantas y son conocidos como metabolitos primarios. Por otro lado, los metabolitos secundarios no existen en todas las plantas, estos no tienen un papel en el crecimiento y desarrollo de la planta. Se conocen como fitoquímicos o fitoconstituyentes y productos naturales; los fitoconstituyentes se producen naturalmente en las plantas y tienen funciones fisiológicas y ecológicas. Existen metabolitos secundarios como los alcaloides terpenoides y fenólicos, son algunos de sus ejemplos, ya que estos se clasifican según sus orígenes biosintéticos¹⁵. El uso de hierbas naturales como fuentes medicinales ha aumentado, ya que han demostrado resultados que superan el uso de las drogas sintéticas, porque no generan efectos adversos⁴².

Las hierbas medicinales y sus fitoquímicos han surgido como una excelente opción terapéutica para muchos trastornos, sin embargo, la mala biodisponibilidad y selectividad podría limitar su aplicación clínica. Por lo tanto, la biodisponibilidad se considera un desafío notable para mejorar la bioeficiencia en el transporte de fitoquímicos. Se han propuesto diferentes métodos para generar sistemas portadores efectivos que mejoren la biodisponibilidad de los fitoquímicos. Entre ellos, las nanovesículas se han introducido como candidatos prometedores para la entrega de estos compuestos insolubles. Debido a la fácil preparación de las vesículas bicapa y su adaptabilidad, han sido ampliamente utilizadas y aprobadas por la literatura científica⁴².

Según lo descrito anteriormente, es importante mencionar que existen sistemas de administración de fármacos con base en compuestos naturales; estos sistemas de tienen sus raíces en la liberación controlada de medicamentos y la estrategia de orientación que comprende la aplicación de una variedad de medicamentos y agentes de radio contraste al tejido u órgano deseado. Deben de ser seguros, efectivos y calificados, mediante estos sistemas de administración de fármacos se mejora la eficacia, la seguridad, la biodisponibilidad y la localización de agentes terapéuticos o de diagnóstico, así como se minimiza los efectos secundarios y las reacciones adversas de los mismos¹⁵.

Los nanovesículas más importantes mencionadas son los liposomas y fitosomas, los fosfolípidos forman parte de estos sistemas de administración de fármacos, es importante mencionar que estos compuestos los podemos encontrar en abundancia en las semillas de las plantas, así como en la yema de huevo. Los fosfolípidos producidos industrialmente se pueden dividir en glicerofosfolípidos y esfingomielinas; donde los glicerofosfolípidos incluyen la fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilinositol (PI) y la fosfatidilglicerol (PG). La PC, PE, PS representan los principales fosfolípidos utilizados para preparar complejos que se componen de un grupo de cabeza polar hidrofílica y dos colas no polares hidrofóbicas de hidrocarburo (compuestos orgánicos que contienen carbono y hidrógeno). Entre todos estos compuestos se resalta la fosfatidilcolina (PC) es el más utilizado para preparar complejos de fosfolípidos⁴³.

La PC presenta ciertos beneficios como propiedades anfipáticas que le dan una solubilidad moderada en agua y en medios aceitosos es decir lipídicos, además la PC es un componente esencial de las membranas celulares y, en consecuencia, exhibe una biocompatibilidad robusta y baja toxicidad. Estas moléculas demuestran actividades hepatoprotectores y efectos clínicos en diversas enfermedades hepáticas. Cabe destacar que los PG y los PI no se ha demostrado su uso para preparar compuestos fosfolípidos⁴³.

Diferentes disolventes han sido utilizados por varios investigadores como medio de reacción para formular complejos de fosfolípidos, tradicionalmente los disolventes apróticos (quiere decir que no acepta protones), como los hidrocarburos aromáticos, derivados de halógenos, el cloruro de metileno, el acetato de etilo o los esteres cíclicos, entre otros; aunque estos disolventes han sido remplazados por el uso de disolventes próticos (es decir que

contienen enlaces O-H), estos son el etanol o el metanol, los cuales se han utilizado con éxito más recientemente para preparar complejos fosfolípidos⁴³.

Se han estudiado con éxito varios tipos de disolventes, cuando el rendimiento de los complejos de fosfolípidos es lo suficientemente alto, el etanol puede ser el disolvente más útil y popular que deja menos residuos y causa un daño mínimo. Algunos complejos farmacológicos liposomales operan en presencia de agua o solución tapón, donde los fitosomas interactúan con un disolvente con una constante dialéctica reducida. La técnica de fluidos súper críticos ayuda a controlar el tamaño, la forma y la morfología, por esta razón en esta técnica un fluido súper crítico se elegirá como antidisolvente para reducir la solubilidad de le soluto en el disolvente⁴³.

4.1.1 Estabilidad y biocompatibilidad

Los sistemas vesiculares tienen un gran potencial para la administración de moléculas activas, mejorando su eficacia terapéutica. Este tipo de sistemas presentan ventajas como gran factibilidad para incorporar fármacos lipofílicos, mayor estabilidad física, aumento de la biodisponibilidad, prevención de la degradación, bajo costo y mayor penetración a través de la piel, debido a su tamaño y al contenido lipídico por el aumento de la afinidad entre ellos, liberando el fármaco en capas más profundas, membranas o circulación sistémica. La matriz de los sistemas vesiculares tiene un papel importante en la interacción con el sistema cutáneo. Los metabolitos secundarios de las plantas, debido a sus estructuras químicas, la mayoría de ellos tienen muy baja solubilidad y/o poca estabilidad en soluciones acuosas y pueden sufrir oxidación u otros tipos de degradación molecular. Además, cuando se ingieren, pueden sufrir varias reacciones durante el proceso de digestión, lo que puede conducir a cambios importantes en la estructura molecular, alterando su potencial bioactivo, esto debido a sus estructuras moleculares, la biodisponibilidad de los fitoquímicos es muy baja, lo que se asocia con una permeabilidad deficiente a través de la mayoría de las barreras biológicas (por ejemplo, piel, gastrointestinal, sangre-cerebro)³.

Es importante preservar las estructuras moleculares de los fitocompuestos para preservar sus bioactividades, y al mismo tiempo es sumamente relevante aumentar su biodisponibilidad a través de barreras biológicas. Se han preparado y estudiado varios nanosistemas para garantizar la protección de los fitoquímicos, así como mejorar su

biodisponibilidad y eficacia. Entre estos, los nanofitosomas emergen como una herramienta prometedora. Los fitosomas utilizan lípidos biocompatibles a los que los compuestos bioactivos están unidos por un enlace de hidrógeno, formando un fitocomplejo. Los fitosomas de tamaño nanométrico, los nanofitosomas, están ganando relevancia como medio de entrega de extractos de plantas o sus constituyentes, ya que aumentan su biodisponibilidad, estabilidad y eficacia, aumentando su efectividad³.

4.1.2 Caracterización fisicoquímica

La caracterización fisicoquímica se reduce a la instrumentación analítica y al desarrollo de nuevos métodos. Es imposible cubrir los métodos de caracterización fisicoquímica para cada combinación de plataforma de nanopartículas y fármaco⁴⁴.

Es aceptado que la caracterización fisicoquímica exhaustiva es crucial para comprender las interacciones de las nanopartículas en diferentes funciones importantes. Tradicionalmente, los parámetros fisicoquímicos como el tamaño y la distribución del tamaño y la carga superficial (potencial zeta) se miden y se consideran "lo suficientemente buenos" para la caracterización fisicoquímica de las nanopartículas. La razón de esto probablemente se deriva del hecho de que un instrumento puede medir ambos parámetros. A medida que el campo evolucionó, los científicos e investigadores se dieron cuenta de que había más en la caracterización fisicoquímica que solo el tamaño y la potencial zeta y comenzaron a incorporar mediciones de carga de drogas. Estos tres parámetros, tamaño, potencial zeta y carga de fármacos, son la caracterización fisicoquímica mínima requerida para comenzar a comprender cómo reaccionan algunos sistemas con las nanopartículas⁴⁴.

El tamaño de partícula y la potencial zeta de las vesículas están determinados por la dispersión dinámica de la luz (DLS) similar a los liposomas. La capacidad de atrapamiento de componentes bioactivos del fitosoma se mide en porcentaje y la cantidad de contenido del fármaco se cuantifica con la técnica de ultracentrifugación y la cromatografía líquida de alto rendimiento o métodos espectroscópicos, así como la temperatura de transmisión de las vesículas lipídicas se determina con calorimetría diferencial de barrido¹⁵.

4.1.2.1 Ejemplificación de la caracterización de Aloe Vera

La distribución promedio Z de tamaños de partículas, índices de polidispersidad y potencial zeta del gel de fitosoma sintético se analizó mediante dispersión dinámica de luz

(DLS) utilizando el calibrador Zeta V 6.32. Las tendencias en la distribución del tamaño de partícula para fosfolípidos y fitosomas sugirieron fuertes distribuciones bimodales y monomodales, respectivamente. Se identificó que el índice de polidispersidad y el tamaño medio de partícula para los fosfolípidos eran de 0,848 nm y 939,4 nm respectivamente, representa el tamaño medio de partícula y el índice de polidispersidad para los fitosomas que fueron de 2492 nm y 0,339, respectivamente. La distribución multimodal del tamaño de partícula puede deberse a la distribución multimodal del peso molecular de los fosfolípidos. También se sospechó que la carga de extracto de aloe vera aumentó el tamaño de partícula de los fosfolípidos⁴⁵.

4.1.3 Caracterización y desarrollo de los liposomas y fitosomas

4.1.3.1 Liposomas

Los liposomas fueron descubiertos por primera vez con la aparición de fosfolípidos, por otro lado, son utilizados inicialmente para la creación de membranas celulares, los cuales se han vuelto populares constantemente por su capacidad de carga de fármacos. Los liposomas están compuestos por una bicapa lipídica y un núcleo acuoso, estas son vesículas esféricas. Este grupo tiene la capacidad de encapsulación de fármacos con diferentes propiedades hidrofílicas y lipofílicas, donde los que presentan mayor inclinación lipofílica se encapsulan en la bicapa lipídica de los liposomas, y los hidrofílicos se encapsulan en el núcleo acuoso¹⁵.

Los liposomas son fosfolípidos y colesterol que forman las vesículas de forma esférica con un diámetro de 0.05 a 5.0 micrómetros. Es un portador muy prometedor para la administración de fármacos en diferentes arquitecturas debido a sus caracteres hidrófobos y lipofílicos mencionado anteriormente. Este sistema de administración de medicamentos intenta dirigirse directamente al medicamento en el sitio de acción deseado. Presentan características biocompatibles, biodegradables, estables y tienen una propiedad única que atrapa agentes hidrófilos y lipofílicos en sus compartimentos y proporciona un efecto de liberación controlada. Los liposomas se utilizan en diferentes condiciones patológicas, como cáncer, inflamación, enfermedades oculares y de la piel, malaria y osteosarcomas. Los liposomas se pueden diseñar utilizando diversas técnicas, en general, la mayoría de los métodos preparatorios de liposomas se basan en (1) la solvatación de los lípidos en un

disolvente orgánico; (2) obtener una película delgada lipídica por evaporación; (3) hidratación de la capa lipídica por un disolvente hidrófilo; (4) purificación de liposomas (5) y caracterizar las propiedades del liposoma final. Además, otros métodos de síntesis pueden mejorar la encapsulación del fármaco cargado⁴².

Para en el desarrollo del liposoma cuando su fosfolípido se expone al disolvente y se le añade agua gota a gota, bajo un proceso de agitación, este compuesto, por sus características anfifílicas, se expone a ambas partes, es decir a su parte oleosa y la acuosa, como no se enfoca en ninguna de las dos, lo que hace es encerrarse en una vesícula donde quedan ambos lados, formando una doble estructura, esto se conoce como bicapa lipídica. Simula la formación de una célula. Esto sucede cuando el disolvente y el agua se mezclan con el fosfolípido. Los liposomas realizan todo el proceso antes mencionado, cuando van a encapsular, toman un extracto; es decir los polifenoles, ya sean flavonoides, taninos o cualquier otro que se desea. Cuando se va a encapsular, dependiendo del fitocompuesto, se pueden generar dos acciones, si este tiene actividad lipofílica entonces llega a la parte oleosa donde se encuentran las colas no polares, por otro lado, si este compuesto es más hidrofílico, entonces se encuentra en la cabeza polar, es decir en el medio acuoso. Por ejemplo, los flavonoides son poco solubles en agua y en aceite, cuando presentan más actividad lipofílica logran penetrar la membrana y quedan en medio de la bicapa lipídica, donde forman enlaces de hidrógeno, ya que en este caso tienen terminaciones OH, por esto pueden formar puentes de hidrógeno con sulfatos presentes en la cabeza polar de los fosfolípidos que están ahí. Para este caso el compuesto queda más expuesto, porque no queda ensamblada la bicapa lipídica⁴².

Como es bien conocido los liposomas son vesículas que envuelven un volumen acuoso, están formados por una o múltiples bicapas de lípidos constituidos por autoensamblaje de moléculas anfifílicas. Estas vesículas pueden encapsular moléculas hidrófilas en el espacio acuoso interno o bien moléculas lipófilas que se incrustan en sus bicapas concéntricas. Los fosfolípidos naturales o sintéticos son las moléculas más usadas para la preparación de los liposomas, sin embargo, pueden ser adicionados algunos aditivos para mejorar sus características, los fosfolípidos naturales como la fosfatidilcolina son utilizados con mayor frecuencia, debido a que son el principal componente de las membranas biológicas. Por otro parte, las incorporaciones de otras moléculas modifican las

características de las bicapas; por ejemplo: el colesterol es adicionado para reducir la permeabilidad de la membrana cuando se encapsulan moléculas hidrosolubles, debido a que incrementan la rigidez de las vesículas y mejoran la estabilidad en presencia de fluidos biológicos como la sangre¹⁵.

Se han desarrollado liposomas fitoconstituyentes para aumentar la penetración, la solubilidad y el impacto biológico o para defenderse contra la degradación. Hay muchos informes del uso de extractos naturales a través de la encapsulación en liposomas para mejorar su bioactividad o para evitar otros efectos secundarios. Por ejemplo, Gautam et al reportaron receptores-fito-liposomas CD44 cargados con estigmasterol (STS) para la quimioterapia sinérgica⁴⁶. La tecnología de liposomas se utilizó inicialmente para la administración tópica de algunos agentes antifúngicos y las industrias alimentarias y agrícolas que se benefician de la encapsulación de liposomas, a esto se logran encapsular compuestos para mejorar la efectividad, estabilidad y la funcionalidad. Los liposomas han sido aceptados como sistemas deseados durante mucho tiempo, ya que estos ayudan a mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos mediante su uso, reduciendo los efectos adversos y la toxicidad de los mismos¹⁵. Además, se han desarrollado liposomas fitoconstituyentes para aumentar la penetración, la solubilidad y el impacto biológico o para defenderse contra la degradación. Hay muchos informes del uso de extractos naturales a través de la encapsulación en liposomas para mejorar su bioactividad o para evitar otros efectos secundarios⁴².

Las vesículas fueron desarrolladas inicialmente para emular el epitelio intestinal y hacer más eficiente el cribado de un gran número de fármacos. Sin embargo, actualmente este modelo de permeabilidad sirve como herramienta para predecir la permeación transdérmica, tanto de pieles enfermas, como sanas y es conocido como PVPA (Phospholipid vesicle-based permeation Assay). Recientemente se han desarrollado liposomas como modelos para la predicción de permeación de fármacos a través de la piel, estos sistemas imitan la barrera del extracto corneo y han surgido debido a la dificultad de obtener tejido humano para evaluar la eficacia de las nuevas formulaciones desarrolladas para la aplicación tópica¹⁵.

Un ejemplo de estos compuestos radica en el efecto antiviral, los liposomas multi y unilamelar encapsulados en aceite esencial de *A. arborescens* L., se formularon utilizando PC hidrogenado o no hidrogenado para probar la actividad antiviral. También prepararon liposomas cargados positivamente para mejorar las interacciones célula-vesícula, y así generar un efecto antioxidante. La apigenina tiene un efecto antiinflamatorio, anticancerígeno y antioxidante y se produce, naturalmente, en frutas, verduras o bebidas de origen vegetal comunes, como pomelo, naranja, cebolla, té y manzanilla. Actualmente gana importancia debido a que tiene baja toxicidad intrínseca en células sanas y alta toxicidad en células cancerosas. El perfil anticancerígeno de la apigenina está relacionado con su efecto antioxidante. Aunque tiene un alto efecto antioxidante, la apigenina tiene un metabolismo rápido y una baja biodisponibilidad oral en el cuerpo, debido a su propiedad hidrofóbica¹⁵.

4.1.3.2 Fitosomas

Los fitoquímicos o productos químicos vegetales se componen de una amplia gama de compuestos bioactivos naturales producidos por las plantas. El término bioactivo se refiere a la capacidad de estos compuestos para interactuar con diferentes componentes de los organismos vivos, ejerciendo así, sus efectos beneficiosos. Los fenólicos, alcaloides, carbohidratos, lípidos, terpenoides y otros compuestos que contienen nitrógeno son las categorías principales de fitoquímicos estructuralmente más diferentes. Además, hay varias subcategorías de fitoquímicos basadas en diferencias en la biogénesis o la vía biosintética. Entre todos los fitoquímicos, solo aquellos que tienen un átomo de hidrógeno activo (-COOH, -OH, -NH₂, -NH, entre otros), como los polifenoles, pueden integrarse en una estructura de fitosomas. Un átomo de hidrógeno activo puede formar un enlace de hidrógeno entre los derivados herbales y las partes hidrófilas de las moléculas anfifílicas⁴².

En 2016, Pu et al, examinaron el modelo de acoplamiento molecular para interacción de los complejos fosfolípidos 20(S)-protopanaxadiol (PDD), este compuesto es un metabolito del ginseng de una saponina, los resultados indicaron que la sección hidrofóbica del marco PDD estaba encerrada por los brazos hidrófobos de las moléculas de fosfolípidos y un enlace de hidrógeno con la columna vertebral del fosfolípido de la sección P=O fue generado por uno de los grupos hidrófilos-OH. Muchos autores han declarado que las interacciones de hidrógeno son las principales interacciones en las vesículas de fitosomas⁴⁷.

Los fosfolípidos tienen una afinidad por los polifenoles y forman aductos supramoleculares que tienen una estequiometría definida, que se puede obtener a partir del análisis térmico. Semalty et al, probaron este parámetro y encontraron que la formación de enlaces de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas se debían a la interacción entre las dos moléculas. El ingrediente activo fosfolípido es responsable de la creación de una conexión de hidrógeno entre la cabeza polar y las funcionalidades polares del ingrediente activo⁴².

Los componentes activos de los extractos de hierbas identificados por los investigadores generalmente se definen en función de efectos farmacológicos *in vitro* robustos, en lugar de actividad *in vivo*. La mayoría de estos compuestos son polifenoles; algunos de los constituyentes polifenólicos biológicamente activos de las plantas muestran afinidad por la fase acuosa y no pueden pasar a través de la membrana biológica, por el contrario, otros tienen altas propiedades lipofílicas y no pueden disolverse en fluidos gastrointestinales acuoso, como la curcumina. Los complejos de fosfolípidos no solo pueden mejorar la solubilidad de los polifenoles lipofílicos en fase oleosa, sino también la penetrabilidad en la membrana de los hidrófilos de fase acuosa. La producción de complejos puede proteger a los polifenoles de la destrucción de fuerzas externas, como el hidrolisis, la fotólisis y la oxidación⁴³.

Los fitosomas son sistemas vesiculares compuestos por complejos de fitofosfolípidos, debido a la formación de enlaces de hidrógeno (enlaces H) entre las partes hidrofílica de los fosfolípidos, por ejemplo, la fosfatidilcolina; y los fitocomponentes solubles en agua (principalmente polifenoles), de la mezcla de extractos de plantas naturales o componentes fitoactivos puros, como por ejemplo los flavonoides⁴⁸. La formación de enlaces de hidrógeno (H) se ve favorecida por un entorno no polar y estos comprenden grupos de fosfato de fosfolípidos y secciones polares de fitocomponentes, es decir, grupos hidroxilo⁴⁹. Después de la formación del complejo fitosomal, la eliminación del solvente se puede realizar mediante secado al vacío, precipitación con un hidrocarburo alifático como el n-hexano, liofilización y secado por aspersión⁴⁸.

Los fitosomas se originan a partir de la reacción de una cantidad estequiométrica del fosfolípido (fosfatidilcolina) con los constituyentes polifenólicos o extractos estandarizados (flavonoides, taninos, terpenoides, xantonas) dentro de un disolvente no polar. Se han

utilizado diferentes disolventes en diversos estudios como medio de reacción para formular complejos de fosfolípidos. En los disolventes apróticos, no existen átomos de hidrógeno directamente conectados a un átomo electronegativo y no tienen capacidad de enlace de hidrógeno. Tradicionalmente, estos disolventes como hidrocarburos aromáticos, cloruro de metileno, derivados halógenos, éteres cíclicos y acetato de etilo se han utilizado para preparar complejos de fitofosfolípidos. Sin embargo, estos son sustituidos principalmente por disolventes próticos, como el etanol. En los disolventes próticos, como el metanol y el etanol, al menos un átomo de hidrógeno está directamente conectado a un átomo electronegativo. Gracias al mayor rendimiento de los complejos, el etanol es un disolvente eficaz debido a la baja presencia de residuos. Algunos complejos farmacológicos liposomales actúan en la existencia de solución tampón o agua, donde la interacción de los fitosomas con un disolvente se produce con una constante dieléctrica disminuida. Sin embargo, el uso de un solo disolvente se incluye en la mayoría de los métodos de preparación, los sistemas de disolventes mixtos se han utilizado en varios estudios en los que los fosfolípidos se disuelven en un disolvente diferente al del fármaco/extracto⁴².

Como se mencionó anteriormente, la fosfatidilcolina es un componente esencial de la membrana celular que tienen un impacto positivo en los fitosomas, confiriendo a este fito-DDS (sistema de administración de fármacos mediado por fosfolípidos), buena biocompatibilidad, baja toxicidad, biodegradabilidad y gastroprotección a los fitoquímicos⁴³.

Normalmente, los complejos de fitofosfolípidos se despliegan haciendo reaccionar un fosfolípido sintético o natural con los constituyentes activos en una proporción molar que oscila entre 0,5 y 2,0., estimando que una relación estequiométrica de 1:1 se considera la relación más eficiente para preparar complejos de fosfolípidos. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que las interacciones entre los constituyentes activos y los fosfolípidos ocurren a través de enlaces de hidrógeno para generar fuerzas intermoleculares en lugar de enlaces químicos⁴³.

Entre las estrategias potenciales, los complejos de fosfolípidos, conocidos como fitosomas; han sugerido una estrategia prometedora para mejorar la biodisponibilidad de los constituyentes activos. Los complejos de fosfolípidos se preparan completando los constituyentes activos en proporciones molares definidas con fosfolípidos bajo ciertas

condiciones⁴³. Poseen un carácter anfifílico, lo que les da a los fitosomas una solubilidad moderada en agua y medios lipídicos. Como resultado, los fitosomas mejoran la permeabilidad de la membrana a los polifenoles hidrofílicos, lo que permite su paso a través de la membrana externa de las células gastrointestinales, y finalmente, llega a la circulación general. Por lo tanto, los complejos fosfolípidos se absorben más fácilmente y generan una mayor biodisponibilidad en comparación con los componentes activos libres. La preparación de complejos fosfolipídica ha recibido mucha atención recientemente⁴³.

Los complejos de fitofosfolípidos se forman por interacciones entre los constituyentes activos y la cabeza polar de los fosfolípidos. Las interacciones entre los constituyentes activos y los fosfolípidos permiten que los complejos de fosfolípidos sean una parte integral en la que el grupo de cabeza de fosfolípidos está anclado, pero las dos largas cadenas de ácidos grasos no participan en la formación de los complejos. Las dos largas cadenas de ácidos grasos pueden moverse y encapsular la parte polar de los complejos para formar una superficie lipofílica. Los complejos de fosfolípidos forman aglomerados, cuando se diluyen en agua, que se asemejan a una célula pequeña que muestra cierta similitud con los liposomas⁴³.

Los fitosomas han recibido una gran atención por la entrega de fitoquímicos como una clase de nanovesículas de rápido crecimiento. Se emplean varias técnicas para caracterizar el tamaño de los fitosomas, la composición elemental, la morfología y una amplia gama de otras características físicas. Hay propiedades físicas, que pueden ser investigadas por más de una técnica. Diferentes limitaciones y fortalezas afectan la elección del método más apropiado, mientras que a menudo se requiere una metodología combinacional para la caracterización. Las principales características de los fitosomas son (1) tamaño y forma; (2) carga superficial; (3) composición química; (4) lamellaridad y estabilidad; (5) eficiencia de encapsulación y (6) comportamiento de liberación⁴².

4.1.3.2.1 Ventajas

Existen muchas ventajas que generan el uso de fitofosfolípidos, una de ellas es la gran mejoría en la biodisponibilidad, cuando se administran por vía oral. Después de la formación de complejos de fitofosfolípidos, la permeabilidad de la membrana y los coeficientes de partición aceite-agua de los constituyentes activos mejoran

significativamente. Por lo tanto, los complejos de fitofosfolípidos se absorben más fácilmente y generan una mayor biodisponibilidad en comparación con los componentes activos libres. Por lo tanto, la preparación de complejos de fitofosfolípidos ha ganado recientemente una mayor atención. Las formulaciones fitosómicas también han ganado importantes aplicaciones en la industria farmacéutica⁴³.

Otra de las ventajas del uso de estos compuestos es la mejora de la absorción percutánea, estos complejos de fitofosfolípidos pueden pasar fácilmente de un entorno hidrófilo al entorno lipofílico de la membrana celular y luego entrar a la célula, por lo tanto, gran número de estudios han demostrado que la absorción percutánea de fitoconstituyentes mejora debido a la aplicación de estos mismo en forma de fitosomas. Por estas características mencionadas de penetración en la piel, los complejos fitofosfolípidos se emplean en el campo trasdérmico⁴³.

En comparación con los portadores empleados en otros sistemas de administración de fármacos, la fosfatidilcolina es un ingrediente crudo que revela grandes beneficios terapéuticos; la fosfatidilcolina no solo actúa como ingredientes agregado a la formulación de complejos de fitofosfolípidos, sino que también actúa como un hepatoprotector, por lo tanto, cuando la fosfatidilcolina es tomada por el paciente, mostrará el efecto sinérgico para proteger el hígado, en algunas situaciones los fosfolípidos también tienen los beneficios nutricionales. Los complejos de fitofosfolípidos poseen una mejor tasa de formación de complejos del fármaco y la preparación de complejos de fitofosfolípidos no es complicada. Además, los complejos de fitofosfolípidos muestran un mejor rasgo de estabilidad debido a la formación de enlaces químicos entre los extractos de plantas y la molécula de fosfatidilcolina⁴³.

La encapsulación de compuestos polifenólicos poco solubles en el sistema de administración fitosomal tiene un efecto significativo en la mejora de su absorción, lo que lleva a una mejor penetración y absorción a través de la membrana biológica y una mayor biodisponibilidad. Se ha demostrado que la naturaleza bifuncional de los fitosomas mejora sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas en comparación con los compuestos herbales convencionales cuando se aplican tópicamente, debido a sus capacidades en la transición entre las barreras lipofílicas e hidrofílicas de la piel. El papel potencial de los

fitosomas en la mejora de los compuestos polifenólicos de origen herbal utilizados para el tratamiento de varias enfermedades hace de esta nanotecnología una herramienta prometedora para el desarrollo de nuevas formulaciones⁴⁹.

4.1.3.2.2 Aplicaciones terapéuticas

La curcumina, ya antes mencionada, ha sido formulada en este sistema nanoportador para potenciar su baja biodisponibilidad, lo que limita su uso terapéutico. Se han realizado ensayos clínicos y farmacocinéticos preclínicos para estudiar el rendimiento de la curcumina fitosomal⁵⁰. Un estudio realizado por Marczylo et al, describe la preparación de fitosomas de curcumina mediante la adición de fosfolípidos a extractos etanólicos/hidroalcohólicos de curcumina. Los grupos funcionales de los curcuminoides se vincularon a la cabeza polar de la fosfatidilcolina mediante enlace de H, lo que aumentó la biodisponibilidad y mejoró el perfil farmacocinético. La administración de 340mg de curcumina fitosomal a ratas provocó un aumento de cinco veces en la concentración de la curcumina plasmática en comparación con el fármaco libre. Los fitosomas de curcumina exhibieron una actividad hepatoprotectora mejorada, en comparación con la curcumina no complejada. Este estudio también reveló que la fosfatidilcolina formó una monocapa en el tracto digestivo, protegiendo a los curcuminoides encapsulados de la digestión hidrolítica y mejorando la difusión de los curcuminoides lipofílicos a través del borde en cepillo del intestino delgado⁵¹.

Un estudio comparativo aleatorio doble ciego en humanos mostró que la curcumina fitosomal (Meriva®) se absorbe 29 veces más, en contraste con la mezcla de curcuminoides no complejados⁵². Otro estudio reveló una mejoría en la microangiopatía (después de 4 semanas de tratamiento) y retinopatía en 38 pacientes diabéticos tratados con Meriva®. Los resultados informados también indican que la respuesta venoarteriolar mejoró significativamente y que la puntuación del edema periférico disminuyó⁵³.

Otro estudio sobre el impacto que tiene la curcumina, se realizó entre 16 publicaciones sobre fitosomas cargados de productos naturales para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, el 62,5% se relacionaron con extractos de cúrcuma (*Curcuma longa*) o curcumina, y el 31,2% se relacionó con extractos de incienso indio (*Boswellia serrata*). Un estudio piloto investigó el tratamiento de pacientes con osteopenia. Los sujetos con baja densidad ósea y sin síntomas fueron tratados durante 24 semanas con el

fitosoma de curcumina a base de curcumina. La densidad ósea del talón, el dedo meñique y la mandíbula superior se evaluó a las 4, 12 y 24 semanas. Se observó una mejoría general en la densidad ósea en el grupo tratado con 1 comprimido/día que contenía 1000 mg de fitosoma de curcumina, mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo control. La misma formulación, probada a la misma dosis, ya sea o no combinada con otros suplementos nutricionales y ejercicio, mostró resultados positivos en sujetos de edad avanzada (>65 años) caracterizados por pérdida de fuerza, contribuyendo a mejorar la fuerza y el rendimiento físico⁵⁴.

Cabe mencionar el impacto que tiene el uso de fitosomas para tratamientos en la piel, los desarrollos de dos estudios clínicos mostraron el efecto de los fitosomas en el campo de la inflamación de la piel. Un primer ensayo ciego con 30 voluntarios investigó el efecto tópico de un fitosoma de quercetina, en comparación con una formulación que contenía 1% de dexclorfeniramina, en diferentes tipos de insultos cutáneos. Los fosfolípidos de quercetina al 1% y la dexclorfeniramina al 1% obtuvieron resultados similares al reducir significativamente el eritema inducido por los rayos UV (-10,05% vs -14,05%, respectivamente) y en la prueba de punción con histamina (-13,25% vs -12,23%, respectivamente)⁵⁵.

Otro efecto ejercido por los fitosomas es el cardioprotectores del *Ginkgo biloba*, una de las especies de árboles vivos más antiguas, fue ampliamente estudiado por sus efectos antiinflamatorios, hepatoprotectores, cardioprotectores, antidiabéticos, antioxidantes y antiasmáticos. Su efecto antioxidante conduce a la inhibición de la peroxidación lipídica y al aumento de antioxidantes endógenos dependiendo de las propiedades de importantes, fitoconstituyentes como kaempferol, quercetina, ginkgólidos y bilobaluro en sus extractos de hojas, para la evaluación de las actividades cardioprotectoras y antioxidantes de la formulación de *G. biloba* Fitosoma (GBP, representación de ciclas en inglés), (Ginkgoselect)¹⁵.

4.1.4 Principales diferencias entre fitosomas y liposomas

Los liposomas y fitosomas son una especie de nanopartículas (NP) que sirven como una herramienta imperativa para la entrega de varias moléculas bioactivas. Las moléculas que poseen menor solubilidad en agua, biodisponibilidad y tiempo de retención se encapsulan

en ambas formulaciones. Más específicamente, los liposomas pueden encapsular moléculas tanto hidrofóbicas como hidrófilas. Mientras que los fitosomas contienen solo moléculas de origen vegetal que tienen poca solubilidad en medios biológicos como flavanonas y terpenos. Las diversas ventajas de los liposomas y fitosomas como la biocompatibilidad, la no toxicidad, la facilidad de administración, la disminución de la dosis y el aumento del tiempo de retención los convierten en vehículos potentes para la administración de medicamentos de varias moléculas. Estas nanoformulaciones encuentran aplicaciones potenciales para la entrega de diversas moléculas bioactivas, en la regeneración de tejidos y como antimicrobianos⁴⁹.

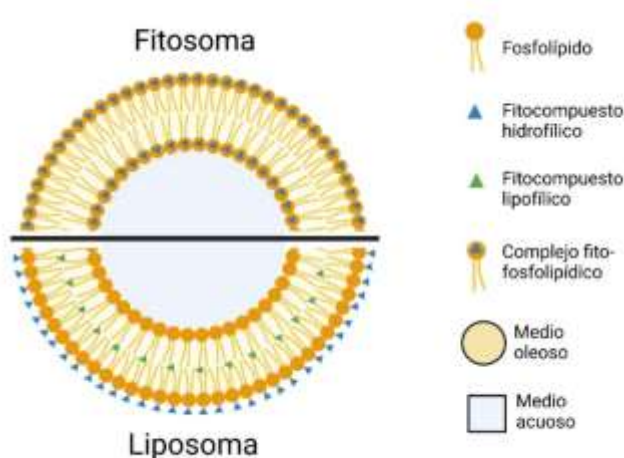
La mayor diferencia entre liposomas y fitosomas, es que los liposomas el principio activo se atribuye en el medio contenido en la cavidad o en las capas de la membrana, mientras que en los fitosomas es una parte integral de la membrana y es una molécula estable a través de enlaces de hidrógeno a la cabeza polar de los fosfolípidos. Es decir, los fitosomas se disuelven directamente en un disolvente orgánico adecuado, junto con el extracto acuoso del fitocomponentes, con esto se realiza un autoensamblaje en la bicapa lipídica, este proceso de autoensamblaje se realiza incorporando moléculas del fitocomponentes, mediante puentes de hidrógeno del grupo hidrófilo en la cabeza polar del fosfolípido. Es decir, es un proceso de ensamblaje directamente en la bicapa lipídica, así se forma el fitosoma; por otro lado, el liposoma a pesar de que en su proceso estructural es igual al fitosoma, la diferencia radica en la formación, ya que en los liposomas tienen que buscar para unirse el fitocompuesto, y en caso de que este sea más hidrofílico, cuando se une queda más expuesto, ya que no se adhiere a la bicapa lipídica, no se da un autoensamblaje, sino que se absorbe en el compuesto⁴³.

La principal ventaja de los enlaces de hidrógeno descrito, no radica únicamente en la creación de un complejo soluble en agua y lípidos. Los fitosomas exhiben una absorción y biodisponibilidad aparentemente superiores de los fitocomponentes en comparación con los liposomas y extractos de plantas simples. Esta tecnología patentada presenta una diferencia estructural con los liposomas ya que, en estos últimos, tal y como describen Oteiza et al, los polifenoles se reparten en el núcleo no polar de la membrana debido a su naturaleza hidrofóbica, o los compuestos hidrofílicos interactúan mediante enlaces H con los grupos de cabeza polares de los lípidos. Por el contrario, los polifenoles de los fitosomas forman parte

de la propia membrana, ya que el complejo de fitofosfolípidos se forma durante el autoensamblaje de la estructura⁵⁶.

La literatura científica citada en la revisión, describe lo siguiente: “(a) la partición del polifenol en el núcleo no polar de la membrana, asociado con la naturaleza hidrofóbica del flavonoide; y (b) la interacción de los flavonoides y oligómeros hidrofílicos con los grupos de cabeza polares de los lípidos en la interface lípido-agua, principalmente asociada con la formación de enlaces de hidrógeno”. En este caso, los Fitosomas corresponden al segundo caso. Sin embargo, se encontraron publicaciones que datan de 1988 que describen la misma interacción cuando se usan liposomas. Por lo que se denota que la innovación y diferencia de los fitosomas radica en su preparación. Mientras que otra literatura habla de las interacciones de los polifenoles (flavonoides) con la membrana de los liposomas, es decir liposomas ya preparados, en los fitosomas estas interacciones se dan durante el autoensamblaje de los fosfolípidos, lo que hace que el fitocomponentes se acompleje de los grupos sulfato de los fosfolípidos y, por lo tanto, formar parte de la propia membrana. Por esta razón se puede demostrar a partir de la siguiente figura, la diferencia que existe entre ambos compuestos, tanto fitosomas como liposomas, de esta manera se puede lograr una mejor interpretación.

Figura 3. Diferencia de un fitosoma y un liposoma.



Fuente: elaboración propia, 2022.

A pesar de que ambos son similares, existen ciertas diferencias estructurales y químicas entre ellos, tales como:

1. En los liposomas, los componentes activos se disuelven en el núcleo acuoso interno o en la bicapa lipídica, por otro lado, el fitosoma los fitoconstituyentes se conjugan con la cabeza polar, es decir, la parte hidrofílica y se convierte en parte del fosfolípido, sufre un autoensamblaje.
2. No hay unión química entre los fosfolípidos y los compuestos activos en los liposomas, es decir se colocan en la parte externa de la bicapa lipídica, numerosos fosfolípidos encierran las moléculas hidrofílicas de los liposomas. Sin embargo, en los fitosomas hay una formación de complejo entre los compuestos activos y parte de la fosfodilcolina que involucra los límites químicos.
3. Por sus enlaces químicos, como ya mencionados anteriormente, los fitosomas presentan una mayor estabilidad que los liposomas.
4. Los fitosomas son mejores para el cuidado de la piel que los liposomas.
5. El proceso de atrapamiento de compuestos activos es mayor en los fitosomas que en los liposomas, dependiendo de la conjugación de los compuestos activos a fosfodilcolina.
6. La cantidad de fosfolípidos en la formación de liposomas es aproximadamente cinco veces mayor que en la formulación de liposomas, esto hace que sea una desventaja para los liposomas en aplicaciones orales.
7. La absorción de fitosomas es mucho mejor que la de los liposomas, debido a una mayor proporción bioactiva/lipídica¹⁵.

A pesar de que ambos presentan ciertas diferencias como antes se mencionó, el siguiente cuadro describe de manera comparativa entre los liposomas y fitosomas.

Tabla 10. Evaluación comparativa de fitosomas y liposomas en sistemas nano-entrega.

Características	Fitosomas	Liposomas
Composición	Fosfolípidos y fitoconstituyentes polifenólicos	Fosfolípidos, colesterol y agua
Flexibilidad	Rígido	Rígido
Aplicación principal	Fito-entrega	Administración de fármacos y genes
Administración	Oral, tópica, parenteral, transdérmica	Oral, tópica, parenteral, transdérmica

Características principales	-Alta eficiencia de atrapamiento junto con una formación de depósito que libere el contenido lentamente -Mejor biodisponibilidad y absorción -Procesos de fabricación sencillos -Los ingredientes son de origen natural	Biocompatibilidad, capacidad de autoensamblaje, capacidad para transportar grandes cargas útiles de medicamentos
Beneficios	-La fosfatidilcolina actúa como portadora y tiene efecto hepatoprotector -Se incrementa la absorción y biodisponibilidad de fitoconstituyentes solubles en agua -Mejor efecto terapéutico	-Ofrece administración dirigida de medicamentos -Aumenta la eficacia y el índice terapéutico del fármaco -Se pueden incorporar medicamentos solubles en agua y lípidos -Se puede administrar a través de varias vías
Limitaciones	-Lixiviación de los fitoconstituyentes que reducen la concentración deseada del fármaco indicando su naturaleza inestable -Requiere una interacción fármaco-lípido superficial u masiva -Se requiere un tipo de enlace covalente para restringir la fuga de drogas	-Baja penetración en la piel, baja estabilidad -Baja solubilidad -Vida media corta -Los fosfolípidos sufren oxidación, hidrólisis -Fugas y fusión -Pueden ocurrir reacciones adversas
Producto comercializado	Leucoselect, Greenselect, Panax ginseng, sabalselect, entre otros.	Doxil, Abelcet, Visudyne, DepoDur, entre otros

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia⁴⁰.

Por lo descrito anteriormente, donde se diferencia que los liposomas no presentan el mismo tipo de interacción que los fitosomas con las moléculas en la bicapa lipídica, se

demuestra que estos presentan mayor afinidad por fármacos sintéticos, por esto los fitosomas si muestran interacción con los compuestos naturales. A esto no se encontró en la literatura compuestos sintéticos que hayan sido encapsulados en fitosomas ya que la preferencia ha demostrado ser hacia los liposomas, para este grupo de fármacos. Ya que los fitosomas son más nuevos en términos de públicos, ya que los liposomas han dado más estudios respecto a sus usos.

4.2 Estudios de Fitosomales y sus aplicaciones para afectaciones tópicas.

La piel es el órgano más extenso y diverso del cuerpo humano. La constante exposición a estímulos ambientales y endógenos, así como a daños accidentales, normalmente conducen a la inflamación de la piel. En particular, las especies reactivas de oxígeno son importantes mediadores y/o distintivos de la respuesta inflamatoria en las células de la piel a factores físicos, químicos, y activación microbiana. Por esta razón, el uso de ciertos compuestos naturales está creando un gran impacto sobre estas afectaciones en piel, las cuales generan ciertos procesos inflamatorios, produciendo dolor en las personas que se ven afectadas, de este modo el uso de estos compuestos ayuda a tratar, en gran medida, estas afectaciones¹⁶.

Desde la antigüedad, las plantas han representado una importante fuente de agentes terapéuticos naturales para el cuidado de la piel. Recientemente, se ha reconocido que los fitoconstituyentes, como los fenoles, los alcaloides y los terpenoides, desempeñan un papel clave en la modulación de las respuestas inflamatorias. Por esto los potenciales beneficios de los polifenoles de las plantas se evalúan desde el concepto de estrés oxidativo, el cual surge de un exceso de formas activas del oxígeno y se relacionan con el envejecimiento, enfermedades cardiovasculares y el sistema nervioso, entre otros. Para proceder a realizar una extracción de polifenoles de diferentes plantas es importante el aislamiento e identificación de compuestos fenólicos. La capacidad de extracción depende del disolvente, la naturaleza y preparación de material por extraer, la estructura química de los compuestos fenólicos, temperatura, tiempo de extracción, relación sólido-líquido, método de extracción empleado y la posible presencia de sustancias de interferencia¹⁶.

Las tendencias actuales en el proceso de extracción se han centrado en el descubrimiento y diseño de técnicas de extracción verdes y sostenibles para optimizar la recuperación de la rutina. A pesar de la bioactividad expresada en diferentes sistemas *in vitro*, sus efectos biológicos *in vivo* están limitados por la escasa biodisponibilidad del flavonoide. La utilización de sistemas de administración para la rutina o su transformación enzimática o química hacia derivados altamente solubles tienen el potencial de mejorar la biodisponibilidad de la rutina, así como su estabilidad y/o propiedades biológicas específicas. Estas novedosas formulaciones de rutina pueden llevar a este flavonoide prometedor a la vanguardia de los nutraceuticos para la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades humanas crónicas⁵⁷.

La importancia de conocer la caracterización fitosomal, ayuda a determinar ciertas características, cuando se desarrollan compuestos fitosomales, ya que los fitosomas han recibido gran atención para la administración de fotoquímicos. Existen varias técnicas para la caracterización de tamaño de los fitosomas, la composición elemental, la morfología y una gama de otras características físicas, las cuales se mencionan en la tabla número once; sus principales características son tamaño y forma, carga superficial (determinada por la potencial zeta, puede ser negativo o positivo, puede reflejar la estabilidad de los fitosomas en un medio), composición química, lamellaridad y estabilidad, eficiencia de encapsulación y comportamiento de liberación⁴².

Tabla 11. Descripción general de los métodos analíticos utilizados para la caracterización de fitosomas.

Parámetro	Técnica
Tamaño y forma	Dispersión dinámica de la luz (DLS), microscopia electrónica de barrido (SEM), microscopia electrónica de transmisión (TEM), microscopia óptica, microscopia fluorescente, microscopía de fuerza atómica (AFM), fraccionamiento de flujo de campo, Análisis de seguimiento de nanopartículas, Detección de oclusión iónica de barrido, Citometría de flujo, Cromatografía de exclusión de tamaño, Sedimentación centrífuga y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Carga superficial	Dispersión dinámica de la luz (DLS), electroforesis de flujo libre y velocímetro láser Doppler.
Composición química	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), cromatografía líquida-espectrometría de masas LC-MS, análisis gravimétrico térmico (TGA) y cromatografía de capa fina.
Lamelaridad y estabilidad	Resonancia magnética nuclear, dispersión de rayos X de ángulo pequeño, métodos de microscopía electrónica, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA), dispersión dinámica de la luz (DLS) y UV-Vis.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁴².

4.2.1 Métodos de preparación de fitocompuestos

Existen algunos métodos para la preparación de complejos de fitofosfolípidicos que incluyen precipitación anti solvente, evaporación rotativa, evaporación con disolvente, inyección de éter y liofilización cosolvente anhidra. El avance en los métodos analíticos ha llevado a la identificación y aislamiento de diversas sustancias bioactivas. Sin embargo, los fitoquímicos pueden tener resultados adversos para la salud, dependiendo de su dosis. Mientras tanto, hay suficientes datos epidemiológicos que apuntan al potencial generalizado para la salud de los fitonutrientes en los seres humanos⁵⁸. Así como se menciona en la tabla doce, donde se ejemplifican estos compuestos junto con sus métodos mediante los cuales se pueden llegar a extraer.

Tabla 12. Ejemplos de formulaciones a base de fitocompuestos y sus métodos de preparación.

Formulación	Ventajas	Actividad	Método de preparación
Liposomas			
Liposomas de colchicina	Mayor acumulación en piel, liberación prolongada de fármacos, mejora de la especificidad del sitio	Antigota	Método rotativo de evaporación-sonificación

Liposoma de quercetina	Permeación mejorada de la piel	Antioxidante, protector contra radiación UV β	Técnica de eyección de etanol
Liposomas de catequina	Aumento de la biodisponibilidad	Antioxidante, antiobesidad, antiinflamatorio	Evaporación en fase inversa
Liposomas mixtos de quercetina y curcumina	Penetración mejorada de la piel		
Fitosomas			
Fitocomplejo polibolario de extracto de <i>Trichosanthes curcumerina</i> y extracto de <i>Abrus precatorius</i>	Mejora del efecto promotor del crecimiento de cabello	Antialopecia	Técnica de evaporación rotativa

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia⁷.

Evaporación rotativa con disolventes

La evaporación del disolvente es un paso importante en la preparación de extractos de plantas para análisis, pero es difícil encontrar en la literatura un método de evaporación apropiado para todos los extractos. El procedimiento más utilizado para la evaporación del disolvente para preparar extractos de plantas secas para su posterior análisis es el uso de un evaporador rotatorio, es decir, un dispositivo de laboratorio compuesto por un sistema de vacío, un matraz de evaporación giratorio y un condensador con un matraz colector. Funciona aumentando la velocidad de evaporación del disolvente, disminuyendo la presión para reducir el punto de ebullición del disolvente, girando la muestra para aumentar el área de superficie efectiva y calentando la solución⁵⁸.

Preparación de nanoemulsiones por microfluidización

La microfluidización de alta presión (HPM) es un método de alta energía para preparar nanoemulsiones homogéneas y estables con una alta eficiencia de preparación. Utilizando una bomba de desplazamiento de alta presión (500-50,000 psi), se fuerza el fluido a través de una cámara de interacción que comprende microcanales. En la microfluidización, una emulsión gruesa entra en la cámara del microfluidizador y se divide en dos corrientes

que fluyen a través de canales estrechos a alta velocidad. Los canales están diseñados para que las dos corrientes de emulsión choquen entre sí, produciendo así poderosas fuerzas disruptivas (turbulencia, cizallamiento y cavitación) que reducen el tamaño de las gotas de la emulsión.

Por otro lado, el tamaño de las gotas de las emulsiones producidas por microfluidización depende del diseño de la cámara de interacción (tamaño y configuración), las condiciones de funcionamiento (presión y número de pasadas) y la composición de la emulsión (tipo y concentración de la fase dispersa). Recientemente, ha habido muchos estudios que aplican métodos de alta intensidad para producir nanoemulsiones de alimentos estables y funcionales utilizando diferentes compuestos bioactivos⁵⁸.

Extracción asistida por ultrasonido

La extracción asistida por ultrasonido es mucho más rápida que los métodos tradicionales, debido a la elevada superficie de contacto entre la fase sólida y líquida, y a la reducción del tamaño de partículas. Además, la cavitación acústica produce la ruptura de las paredes celulares, intensificando la transferencia de masa y mejorando el efecto de penetración del disolvente en el tejido vegetal y capilar. Por otro lado, la extracción asistida por microondas se utiliza para una amplia variedad de productos vegetales. Ofrece una rápida entrega de energía al volumen de disolvente y matriz vegetal, con un posterior calentamiento de ambos de manera eficiente y homogénea, debido a la rotación del dipolo del solvente. Dado que el agua dentro de la matriz vegetal absorbe la energía de microondas, se provoca la ruptura celular por sobrecalentamiento interno, lo que facilita la absorción de los productos químicos de la matriz, mejorando la recuperación de nutraceuticos⁵⁹.

4.2.2 Preparaciones fitosomales de uso tópico.

Quercetina

La quercetina es uno de los más abundantes entre los compuestos fenólicos, comúnmente encontrados en frutas y verduras. Este flavonoide es ampliamente conocido por su actividad antioxidante en barrido de radicales, propiedades antiinflamatorias y antialérgicas. Los autores Maramaldi et al; destacan por medio de un estudio clínico reciente, que la quercetina presenta un efecto protector de la piel al reducir el enrojecimiento, picazón e inflamación de la piel dañada. En este estudio, un quercetina-fosfolípidos específicos

(Quercevita®) 2% de entrega formulación creada para aumentar la capacidad de la quercetina para impregnar la piel resultó tener un efecto calmante y propiedades antipicazón, similar a un tratamiento antihistamínico. Se evalúa el sensibilizante y fotoirritante, actividades potenciales de la formulación tópica de quercetina-fosfolípidos al 2% en sujetos sanos. Este estudio se realizó en 25 voluntarios entre los 18 y 65 años, en cada prueba se les aplicó, con una cinta adhesiva oclusiva para prueba de parche de la crema al 2% de quercetina, esto se utilizó en la espalda⁶⁰.

Para determinar la fototoxicidad, se dejó la cinta en contacto con la piel durante 48 horas, si después de este tiempo no se generaba ninguna reacción, 15 minutos después se retira el parche y el área se expuso a una dosis fija de radiación UVA, la reacciones en la piel se evaluaron de acuerdo con los parámetros definidos como eritema, descamación, edema y vesículas, las cuales van puntuadas por valores que van desde 0 hasta 3, donde la primera representa sin reacción y la segunda reacción severa. En el ensayo de fototoxicidad, en cada período de evaluación (15 minutos después de retirar el parche, 15 min después de la irradiación y 24 horas después de la irradiación) el área de piel analizada fue cuidadosamente examinada y no se observaron reacciones en la piel debido a la exposición a los rayos UV observado. De hecho, la puntuación media del ensayo de fototoxicidad de la piel, para cada parámetro en cada período de observación, resultó ser cero; con lo que se demostró que la quercetina-fosfolípidos no es irritante⁶⁰.

Cabe destacar que el estudio antes mencionado con la crema Quercevita® al 2%, donde se expuso al voluntario a radiación UVA, para poder utilizar la crema y ver el efecto que posee, se logra demostrar es que esta crema no genera ningún efecto foto irritante sobre la piel durante su aplicación por un tiempo definido; por otro lado, el estudio que se va a mencionar involucra a estos mismos autores, pero se utiliza la crema al 1%, donde se realiza en comparación con el uso de dexclorfeniramina al 1%.

Por otra parte, se presenta un estudio donde los autores Maramaldi et al, exponen el efecto calmante y anti picazón del fitosoma de quercetina en sujetos humanos; estos autores evaluaron la capacidad de este compuesto el cual es un antioxidante natural, formulado en un sistema de administración específico, esto para reducir la inflamación de piel inducido por ciertos estímulos, incluida la radiación UV, ya sea por solución de histamina o el contacto

con irritación química. El estudio se realizó a partir del compuesto basado en fosfolípidos llamado Quercevita en crema al 1%⁵⁵.

El estudio es un ensayo a doble ciego con 30 voluntarios, investigó el efecto tópico de un fitosoma de quercetina, en comparación con una formulación que contiene dexclorfeniramina 1% (medicamento antialérgico, de la familia de antihistamínicos), en diferentes tipos de lesiones cutáneas. Los fosfolípidos de quercetina al 1% y dexclorfeniramina al 1% obtuvieron resultados similares al reducir significativamente el eritema inducido por rayos UV. Cuando el eritema fue inducido lauril sulfato de sodio (SLS) o ácido glicólico, solo los fosfolípidos de quercetina al 1% indujeron un aumento significativo de la hidratación, pero ambas formulaciones redujeron el eritema⁵⁵. Para este estudio se muestra el efecto protector de la piel por parte de la quercetina, incluyendo daño por rayos UV, con el contacto con sustancias químicas tóxicas. Reduciendo el enrojecimiento, la picazón e inflamación de la piel dañada, de igual manera ayuda a restaurar la función de la barrera de la piel, aumentando la hidratación y reducción de pérdida de agua. No se demuestra grandes diferencias de la quercetina, en comparación con el antialérgico. También sugieren que la actividad antioxidante de la quercetina, y en particular la reducción de la peroxidación lipídica, puede tener un efecto crucial en la restauración de la función de barrera de la piel dañada. De hecho, los lípidos en el estrato córneo juegan un papel importante para el mantenimiento de la barrera de permeabilidad de la piel, y los productos de peroxidación lipídica son conocidos por su efecto tóxico sobre las células de la piel de los mamíferos.

La siguiente tabla muestra la composición de la Quercetina al 1%, la cual como se mencionó anteriormente, fue utilizada de manera experimental para demostrar su uso en afectaciones en la piel.

Tabla 13. Contenido de la crema de Quercevita 1%.

Ingredientes	%
Agua	82.40
Glicerina	2.00
EDTA disódico	0.10

Poliacrilamida, C13-14 Isoparafina, Laureth 7	3.00
Polideceno hidrogenado	8.50
Triglicéridos caprílicos/cápricos	2.00
Lecitina (sinónimo: fosfatidilcolina), quercetina	1.00
Lecitina, tocoferol, palmitato de ascórbico, ácido cítrico	0.10
Fenoxietanol	0.60
Imidazolidinil urea	0.30

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁵⁵.

Curcumina

La evidencia de varios estudios ha indicado que la curcumina tiene una baja absorción oral, biodistribución y biodisponibilidad sistémica. Por lo tanto, varios estudios se centraron en el desarrollo de enfoques para superar estos problemas. Estos enfoques incluyen el uso de nanopartículas, liposomas, micelas y complejos de fosfolípidos para mejorar la biodisponibilidad, absorción y biodistribución de la curcumina. Breves detalles de algunos de los enfoques más utilizados para la mejora de la biodisponibilidad de la curcumina vienen en las siguientes secciones. Hasta ahora se han realizado varios estudios que investigan la seguridad y eficacia de la curcumina fitosomal en el tratamiento de diversas enfermedades, como las inflamatorias, todos los estudios desarrollados respecto a la curcumina fitosomal, exponen buenas propiedades para uso clínico, sin embargo, algunos aspectos, como la duración de la acción fitosomal, especialmente en humanos, merece más evaluación al respecto⁵⁰.

La curcumina es una terapia complementaria que puede ser útil para el tratamiento del psoriasis debido a sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiproliferativos. La curcumina es un componente polifenólico herbal que se extrae de la especie cúrcuma, varios estudios han confirmado que la curcumina posee diversas propiedades biológicas y farmacológicas, incluyendo actividades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y antirreumáticas. Varios estudios en animales y humanos han demostrado que la curcumina es segura y podría tolerarse en dosis altas. A pesar de sus apreciados efectos farmacológicos y seguridad, la curcumina no ha sido aprobada como fármaco, y la biodisponibilidad de la

curcumina se ha argumentado como una razón potencial que limita la traducción completa de los beneficios *in vitro* en condiciones clínicas⁶¹.

Los autores Antiga E et al, realizaron un ensayo clínico aleatorio de doble ciego, para este estudio utilizaron Meriva, esta es una nueva forma de administración de curcumina basada en lecitina biodisponible, como terapia adyuvante para el tratamiento de los pacientes con psoriasis vulgar leve o moderada. En general, se comparó la eficacia del aceponato de metilprednisolona tópica al 0,1% (corticoide de uso tópica de potencia alta) más curcumina oral versus aceponato de metilprednisolona tópica al 0,1%, más placebo de correspondencia oral. También se investigó los efectos de dicho tratamiento sobre los niveles séricos de IL-17 e IL-22 que representan las citoquinas prototípicas secretadas por las células T helper (producen inflamación). Meriva es una forma patentada de administración de la curcumina fenólica dietética, recurriendo al uso de lecitina (de fuentes no transgénicas) para aumentar la absorción y la biodisponibilidad. Los dos ingredientes forman un aducto no covalente en una proporción de peso de 1: 2, y luego se agregan dos partes de celulosa microcristalina para mejorar la fluidez, con un contenido total de curcumina del 20% (por ejemplo, 100 mg para cada tableta)⁶¹.

Como metodología del estudio, los pacientes tomaron 2 comprimidos 2 veces al día, cada comprimido contenía 500mg de Meriva (Indena SpA, Milán), para una dosis diaria total de 2 gramos. Como su objetivo de investigación era evaluar la efectividad del aceponato tópico de metilprednisolona con Meriva, en comparación del mismo con el placebo, se demostró que la combinación del aceponato de metilprednisolona al 0,1% de ungüento más Meriva fue superior al aceponato de metilprednisolona al 0,1% más el placebo en el tratamiento de psoriasis. Aunque ambos regímenes fueron capaces de afectar las lesiones de la psoriasis, los pacientes que usaron el esteroide tópico y la Meriva mostraron reducción de los valores PASI (Índice de gravedad de la Psoriasis, (cero ninguna enfermedad a 72 enfermedad máxima)) el cual es significativamente mayor que los que usaron el esteroide con el placebo⁶¹.

Además, el grupo tratado con esteroides tópicos y curcumina biodisponible oral logró las mejores puntuaciones PASI 50, PASI 75, PASI 90 y PASI 100 (reducciones del 50%, 75%, 90% y 100%, respectivamente, en la puntuación PASI inicial) que los pacientes tratados

con esteroides tópicos más placebo, lo que sugiere que la curcumina oral podría ser un tratamiento adyuvante útil para los pacientes con psoriasis. Por otro lado, la curcumina oral fue bien tolerada en este estudio. Se describe que solo un paciente interrumpió la terapia debido a los efectos adversos, a saber, diarrea, que probablemente se asoció con una gastroenteritis viral y no con el uso del medicamento. En consecuencia, otros estudios confirmaron la seguridad de la curcumina en seres humanos, incluso en dosis altas, siendo el malestar gastrointestinal leve, la queja más común. Se observó que solo el tratamiento con aceponato tópico de metilprednisolona al 0,1% más Meriva fue capaz de regular significativamente la concentración de IL-22 en pacientes con psoriasis⁶¹.

La seguridad demostrada del uso de Meriva como una nueva forma de administración de la curcumina basada en lecitina, se considera un ingrediente muy seguro, y además muy efectivo, para el tratamiento como coadyuvante para la psoriasis vulgar en placas tanto leves como moderadas tratados con esteroides tópicos. Así como la capacidad de este compuesto para reducir o bien regular la baja inflamación medida por células T y en particular la vía Th 22, por esto se considera una de los mejores mecanismos por los cuales el producto genera gran impacto sobre la psoriasis⁶¹.

Centella asiática

Los productos naturales, incluidas varias plantas, hierbas, flores, levaduras y hongos, con pesos moleculares más pequeños pueden pasar a través de la barrera cutánea; por lo tanto, han sido eficaces contra la EA (dermatitis atópica) cuando se aplican en los sitios de la piel afectados sin heridas por rasguños. Por lo tanto, para evitar efectos secundarios inesperados, se prefiere la aplicación tópica sobre la administración sistémica para el tratamiento de la dermatitis atópica, y se enfatiza el uso de productos naturales como agentes antialérgicos, como las hierbas medicinales¹¹.

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica común de la piel caracterizada por lesiones con picazón y eccema recurrente. La inducción de la dermatitis atópica implica secreción de IL-4, IL-5 e IL-13 por las células Th2 y la producción elevada de IgE sérica. Estas citoquinas afectan directamente a los queratinocitos epidérmicos que producen citoquinas proinflamatorias que inducen a la respuesta inflamatoria a través de la infiltración de células inmunes en las lesiones cutáneas. Dado lo anterior, el papel de los productos naturales, para tratar esta patología, se ve potenciada por el uso de fitosomas, los cuales son

utilizados como portadores de fármacos para mejorar los sistemas vesiculares de administración de fármacos en los que están unidos y unidos a membranas de lípidos y moléculas fosfolípidos. Aunque se ha investigado e indicado varios efectos farmacológicos contra dermatitis atópica, aún no se ha reportado el efecto de su formulación fitosomal contra esta patología¹¹.

Un estudio realizado por los autores Ho et al; exponen la preparación y recolección de *Centella asiática*, donde las partes aéreas recolectadas de esta planta, se secaron en horno a 50° C y luego se pulverizaron con una fresadora. La planta en polvo (1kg) se extrajo con etanol al 75% (v/v) a temperatura ambiente. Los extractos se filtraron con filtro de profundidad recubierto con carbón activo y se concentraron a 80° C a presión reducida, el concentrado se dividió para precipitar y filtrar fracción por filtración¹¹.

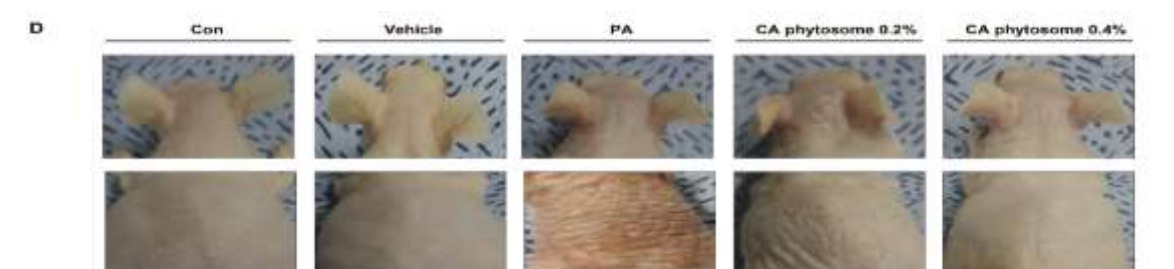
La fracción de precipitado se secó a 50 ° C para hacer polvo de asiaticósido que produjo 0.12% (p / p) de la planta seca. Posteriormente, la fracción de filtrados se hidrolizó con solución alcalina que contenía hidróxido de sodio (1% p/v) a 80°C. luego, se concentró, precipitó y secó utilizando el procedimiento descrito anteriormente. El rendimiento del polvo de geninas (ácido asiático y ácido madecásico) obtenido de la fracción filtrada fue del 0,18% (p/p) de la planta seca. Ambos extractos en polvo se mezclaron para dar el extracto titulado de *Centella asiática*. Los componentes del extracto titulado de *Centella asiática* fueron asiaticósido (40%), ácido asiático (30%) y ácido madecásico (29-30%). La pureza de estos productos comerciales era superior al 99%¹¹.

Los fitosomas se obtienen haciendo reaccionar 2-3 moles o 1mol de fosfolípidos como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina o fosfatidilserina con 1 mol de componentes bioactivos como flavonoides o terpenoides, en un disolvente aprótico (dioxano, acetona, cloruro de metileno o acetato de etilo). El disolvente se evapora al vacío o por precipitación con no disolvente (hidrocarburos alifáticos), liofilización o secado por pulverización; por lo tanto, el complejo está aislado. En su proceso de preparación de fitosomas uno de los métodos utilizados es la precipitación anti solvente, la evaporación con solvente, la precipitación y la liofilización cosolvente anhidra. La producción de fitosomas consiste en mezclar biomaterial, disolvente inorgánico y fosfolípido hasta la creación de una solución clara, evaporación del disolvente y creación de capa fina, hidratación y sonicación, respectivamente¹¹.

Para este estudio se utilizaron ratones, identificados como HR-1 los cuales tenían 8 semanas de edad y se utilizaron 40 ratones en cuatro grupos. Para el primer grupo se utilizaron 10 ratones, y se esparcieron 100 µl de AOO (acetona 4:1: aceite de oliva, v/v: AOO) en el dorso de las orejas y la piel de la espalda tres veces por semanas durante cuatro semanas. El segundo grupo se utilizaron 100 µl de solución anhidra ftálico al 5%. El tercer grupo y cuarto grupo con centella asiática 0,4% en 10 y 10 ratones para cada grupo. El cuarto grupo se aplicó con anhídrido ftálico y 3 horas después 100 µl de 0,2% y 0,4% de fitosoma de *Centella asiática*. Para determinar si hubo un resultado positivo del uso de *Centella asiática*, en los ratones aplicados con anhídrido ftálico, se observó el grosor y morfología de las orejas¹¹.

Por esto se observó que el aumento del grosor de la oreja fue más rápido en ratones tratados con anhídrido ftálico, que, en ratones de control o tratados con vehículos, por el contrario, solo aumento lentamente de manera dependiente de la dosis en ratones tratados con fitosomas de *Centella asiática*. Estos ratones tratados con anhídrido ftálico mostraron eritema, edema y erosión, estos cambios se invirtieron cuando se aplicó el tratamiento con fitosomas de *Centella asiática*¹¹. Estos efectos con respecto a los cambios en los ratos tratados con anhídrido ftálico y con la *Centella asiática* se muestran en la figura número 4, esta imagen representa los cambios que se generaron sobre estos animales.

Figura 4. Efecto en los ratones, sobre sus aplicaciones de vehículos y *Centella asiática*.



Fuente: imagen tomada de la referencia¹¹.

Por esta razón se logra demostrar el efecto de la planta *Centella asiática* sobre la dermatitis y que su compuesto fitosomado reduce eficazmente, tanto la inflamación de la piel, como las respuestas alérgicas. La innovación que genera el uso de compuesto fitosomas está generando gran impacto en la industria y más en su uso para evitar efectos adversos, en

plantas naturales, en sus diferentes aplicaciones. Por esto existen actualmente marcas patentadas de compuestos fitosomales a base de *Centella asiática*, que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14. Preparaciones comerciales de fitosomas de *Centella asiática*.

Fitosomas	Complejo fitoconstituyente con fosfatidilcolina	Indicación
Centella fitosoma	Terpenos	Trastornos de venas y piel
Centella fitosoma ®	Triterpenos de hoja de Centella asiática	Cicatrización, trofodérmico

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹¹.

Citrus auranticum y Glycyrrhiza glabra

El extracto de cáscara de naranja (*Citrus auranticum*, Rutaceae) es un agente antioxidante, antiacné y blanqueador de la piel muy eficaz. La cáscara de los cítricos y las semillas son muy ricas en compuestos fenólicos como ácidos fenólicos y flavonoides. Las cáscaras son más ricas en flavonoides en comparación con las semillas. El regaliz (*Glycyrrhiza glabra*, Fabaceae) contiene compuestos fenólicos (flavonoides). El extracto de etanol de regaliz tiene una buena actividad antioxidante debido a la importante eliminación de ROS (radicales libres, llamados especies reactivas de oxígeno), la donación de hidrógeno y las capacidades reductoras de los componentes fenólicos presentes en gran cantidad, mejoran las propiedades viscoelásticas y de hidratación de la piel. El extracto de cáscara de naranja y el extracto de regaliz se han utilizado individualmente por su beneficio cosmético potencial, por lo tanto, este estudio se centra en la incorporación del complejo fitofosfolípidos en una forma de dosificación tópica adecuada para la entrega en piel, asegurando una mayor absorción cutánea y retención de polifenoles en la piel para una acción tópica más larga y más fuerte contra el envejecimiento. Como ya se mencionó estas plantas son ricas en polifenoles antioxidantes útiles en prevención del envejecimiento de la piel, y sus polifenoles presentan alta polaridad y una menor penetración de la piel, lo que resulta en un menor parto cutáneo⁶².

Los autores Damle M et al, intentan desarrollar una crema de complejo de fosfolípidos poliherbales para mejorar la administración cutánea de polifenoles para una acción antioxidante sostenida. Se realizó una evaluación fitoquímica e *in vitro* de antioxidantes en extractos metanólicos de cáscara de naranja y regaliz (es una planta herbácea vivaz alrededor de un metro de altura con raíces muy ramificadas, profundas y leñosos) en polvo⁶².

En la preparación de extracto crudo, el extracto metanólicos de polvo crudo se obtuvo después de la extracción Soxhlet, los extractos resultantes se concentraron utilizando un aparato de destilación y se evaporaron en una fuente de porcelana en baño de agua eléctrico 40 ° C para eliminar el disolvente. El contenido fenólico total se determinó mediante el reactivo de Folin-Ciocalteu (este reactivo se utiliza para detección de compuestos fenólicos totales, se utiliza el reactivo a pH básico, generando una coloración azul y se determina espectrofotométricamente a 765nm), el ácido gálico (astringente, inhibidor de la ciclooxigenasa 2) se utilizó como estándar con concentraciones entre 20 y 100ppm. El disolvente utilizado fue el agua. Brevemente, 0,50 ml de la muestra (extracto) y el patrón se hicieron reaccionar con 2,5 ml de reactivo de Folin-Ciocalteu (1:10 diluido con agua), y luego se añadieron 2 ml de solución saturada de carbonato de sodio (7,5% p/v) a la mezcla de reacción⁶².

Las lecturas de absorbancia se tomaron, utilizando espectrofotómetro UV-vis a 765 nm después de la incubación a temperatura ambiente durante 15 min. El experimento se realizó por triplicado. Para el contenido total de flavonoides, se empleó un mililitro de los extractos y estándares, respectivamente, reaccionaron con 3,4 ml de metanol (30%), 0,15 ml (0,5 M) de nitrito de sodio (NaNO_2), 0,15 ml (0,3 M) de cloruro de aluminio (AlCl_3), y 1 ml (1 M) de hidróxido sódico (NaOH). La rutina se utilizó como estándar con concentraciones que oscilaban entre 100 y 500 ppm⁶².

En su evaluación con actividad antioxidante, a 2 ml de varias muestras problema (solución de extracto 10-60 ppm), se añadieron por separado 2 ml de solución de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) 0,1 mM. La mezcla de reacción se agitó e incubó en la oscuridad durante 30 minutos, a temperatura ambiente, y la absorbancia se registró a 517 nm contra blanco. También se realizaron controles que contenían metanol en lugar de la solución

antioxidante y espacios en blanco que contenían metanol en lugar de solución de DPPH. Se utilizó ácido ascórbico como estándar, el porcentaje de actividad de eliminación de radicales DPPH se trazó contra la concentración de la muestra⁶².

El método de evaporación con disolvente de reflujo con metanol, se refluieron cantidades específicas de extractos (0,33 g de extracto de cáscara de naranja y 0,66 g de extracto de regaliz) y fosfolípidos (1 g) a 50 °C, durante 3 h en matraz de fondo redondo de 100 ml y con 50 ml de metanol como medio de reacción. La mezcla transparente resultante se evaporó al vacío y el residuo seco se colocó en desecadores durante la noche y se almacenó a temperatura ambiente en una botella de vidrio de color ámbar. Para el reflujo con diclorometano, utilizando el método de salazón, funciona igual que el de evaporación con disolvente, a excepción, que ya obtenida la mezcla transparente de evaporación y se le agregaron 20 ml de n-hexano con agitación, luego el precipitado se filtró y secó, se secó el residuo en desecadores durante la noche, de igual manera se almaceno a temperatura ambiente en una botella color ámbar⁶².

La eficiencia de atrapamiento (EE) se midió utilizando un espectrofotómetro UV-visible 1800. Una cantidad conocida del complejo preparado se ultracentrifugaba a 5000 rpm durante 15 minutos en metanol. La cantidad de compuestos fenólicos en el sobrenadante se analizó mediante espectrofotómetro UV-visible a λ max 765 nm; Se midió la concentración de compuestos fenólicos. Todas las mediciones se realizaron por triplicado. Para la evaluación del complejo fitofosfolípidos se utilizó la microscopia electrónica de barrido, la espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier⁶².

En la formación de la crema que contiene el complejo de piel de naranja-regaliz-fosfolípidos, primeramente se pesaron todos los ingredientes necesarios para la formulación y se colocaron en vasos de precipitados separados (para la fase oleosa y la fase acuosa). Los vasos de precipitado se calentaron a 70 ° C en un baño de agua. Al fundir completamente los ingredientes el contenido de la fase acuosa se agregó a la fase oleosa de aceites con agitación constante. La emulsión resultante se agitó hasta que se enfrió y se congeló, el complejo fitofosfolípidos, al uno por ciento, se incorporó a la base por cizallamiento (es el estrés resultante de fuerzas aplicadas que causa que dos partes contiguas de un cuerpo o dos cuerpos se deslicen uno respecto al otro)⁶².

El contenido fenólico total, el contenido total de flavonoides y los ensayos antioxidantes se realizaron en diferentes proporciones de cáscara de naranja y extracto de regaliz. La proporción 1:2 dio el mayor contenido fenólico total (TPC) (530.00 ± 1.56 mg de ácido gálico equivalente (GAE) g^{-1} extracto), contenido total de flavonoides (TFC) ($246,25 \pm 1,03$ mg de equivalente de rutina (RUE) g^{-1} extracto), actividad de eliminación de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) ayuda a medir la capacidad antioxidante, ($87,99 \pm 0,64\%$), y H_2O_2 actividad de barrido ($72,47 \pm 0,86\%$) y, por lo tanto, se utilizó para la formulación. Se determina que el método de evaporación con disolvente utilizando metanol con una proporción de extractos a fosfolípidos 1:1 tenía una eficiencia de retención de $93,22 \pm 0,26\%$ ⁶².

El complejo se formuló como crema de aceite en agua y se evaluaron varios parámetros. La crema optimizada que contenía 1% de complejo no era irritante y se encontró que era estable durante un período de 3 meses en condiciones de estudio de estabilidad. Los estudios de difusión *in vivo* mostraron que la crema de complejo de fosfolípidos de extracto tenía una mejor retención de polifenoles en la piel en comparación con la crema de extracto convencional que daba una acción tópica prolongada y más fuerte. La crema tuvo una actividad antielastasa (enzima encargada de la degradación de fibras elásticas) de $28,02 \pm 0,95\%$ a una concentración de $3000 \mu\text{g ml}^{-1}$ (p/v). Por lo tanto, la crema de complejo de fitofosfolípidos polihierbales segura y estable desarrollada exhibió un buen potencial como cosmecéuticos antienvjecimiento⁶².

Se determinó actividad del extracto de naranja y el extracto de regaliz, los cuales mostraron una buena actividad en el contenido total de fenoles y de flavonoides. Mediante la combinación de estos extractos, logrando asimismo una buena combinación, lo que genera un efecto antioxidante sinérgica. La comparación entre los perfiles de difusión y los estudios de retención cutánea de la crema de extracto y crema de complejo de fosfolípidos mostró mayor retención de polifenoles en la piel durante más tiempo. De este modo aumenta la duración del efecto, generando que se libere lentamente el principio activo, por esta razón, los complejos fitofosfolípidos pueden ser un mejor sistema para su administración tópica de polifenoles de estos extractos mencionados.

Nyctanthes arbor-tristis

Las flores de *Nyctanthes arbor-tristis* forman una fuente económica de crocina, ya que están fácilmente disponibles en la india, estas flores florecen por la noche, además la crocina presente en el azafrán que es un ingrediente cautivo responsable de diversas acciones farmacológicas, incluyendo cicatrización de heridas, propiedades antioxidantes y antiinflamatorias³⁹.

Los autores Varadkar M et al, realizan un estudio donde el objetivo es el aislamiento de crocetina del cáliz tubular de la planta *Nyctanthes árbol-tristis*, y mejorar la estabilidad mediante atrapamiento en vesículas seguido de la evaluación de la actividad cicatrizante de la formulación tópica de las mismas. En su procedimiento se aisló la crocetina mediante el tratamiento de extracto etanólicos del cáliz tubular de la planta expuesta, esto se realizó con bicarbonato de sodio seguido de regeneración de crocetina, utilizando ácido clorhídrico. Los fitosomas se prepararon mediante la técnica de hidratación de película lipídica, el gel que contenía fitosomas equivalentes a crocetina al 1% p/p, seguidamente se evaluó la actividad de curación de heridas a través de aplicaciones de incisión y escisión infligidas en ratas albinas Wister³⁹.

El proceso de extracción se basó en la utilización de 750 gramos de la planta, mediante la separación y secado de los pétalos, luego de la desecación se obtuvieron 67,3g de cáliz seco, se introdujo en 350 ml de etanol, en la oscuridad, durante 6-8 horas a una temperatura ambiente, este extracto se evaporó en un evaporador rotativo y se secó al vacío a una temperatura no superior a 50 ° c. Para el aislamiento de la crocetina del extracto seco antes mencionado se suspendió en mezcla de 50ml de agua destilada y 10ml de ácido clorhídrico concentrado, esta suspensión se colocó en baño maría durante 3 horas y luego se enfrió. La mezcla de reacción se particionó en aproximadamente 50 ml de éter dietílico. La capa de éter dietílico se separó y se trató con cantidad suficiente de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa de bicarbonato de sodio y se agregó ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue ácido al papel tornasol. El precipitado de color naranja se obtuvo debido al tratamiento con ácido clorhídrico que se filtró y disolvió en éter dietílico. El éter solvente se evaporó a temperatura ambiente para obtener sólidos de crocetina (aproximadamente 1 g)³⁹.

En el proceso de fitosomas de *N. arbor-tristis* (Extracto NAT) y crocetina, estos se prepararon mediante el método de hidratación de la película fina lipídica, en resumen, el extracto y la crocetina por separado se pesó en cantidades de 0,5g junto con 1,0g de fosfatidilcolina y 0,5g de colesterol, se disolvieron en 10ml de cloroformo, seguido de la evaporación de la solución en evaporador rotativo para obtener una película delgada de lípido. Esta película se hidrato a 25 ± 2 °C, añadiendo solución salina de tampón de fosfato (pH 7,4) y se mantuvo durante 1 hora. La dispersión de fitosoma obtenida de sonicación en baño maría de hielo durante 30 minutos, estos fitosomas se estabilizaron aún más mediante hidratación durante 8 horas a temperatura ambiente y se separaron del fármaco libre por centrifugación. La cantidad de crocetina atrapada y el extracto de NAT (equivalente a crocina) se determina por método HPTLC (cromatografía de capa fina de alta resolución)³⁹.

La base de gel se preparó dispersando 1 g de Carbopol ® en 98 g de agua destilada seguida de agitación continua con agitador magnético hasta obtener una solución coloidal lechosa uniforme. A esta solución, se agregó glicerina (1 gramo) y el pH se ajustó a 6-7 usando trietanolamina para obtener consistencia en gel. Se prepararon dos formulaciones, a saber: F1 que contenía fitosomas de extracto NAT (equivalente a crocina 1% p/p) y F2 que contenía fitosomas de crocetina (equivalente a 1% p/p crocetina) se prepararon incorporando los fitosomas en la base de gel Carbopol³⁹.

Hay tres fases principales superpuestas del proceso de curación de heridas. La primera fase es la homeostasis, que implica la formación de una matriz provisional de la herida seguida de una respuesta inflamatoria. La primera fase incluye el inicio de diferentes cascadas de coagulación, activación de trombocitos, infiltración de leucocitos debido a la liberación de factores de crecimiento de citoquinas, que, a su vez, conducen a la activación del proceso inflamatorio. La fase dura aproximadamente 2-5 días. El grupo no tratado en el que se permitió que la herida sanara con el proceso fisiológico indicó una contracción de aproximadamente 20-21%, mientras que se encontró que el proceso se aceleró en el caso de la herida tratada con F1 (equivalente a 1% de Crocina) y F2 (equivalente a 1% p/p de crocetina), ya que el % de contracciones del área de la herida fue significativamente ($P < 0,001$) más alto que el grupo control. Se informa que crocina tiene actividad

antiinflamatoria que puede estar contribuyendo a la aceleración de la contracción en la primera fase del proceso de cicatrización de la herida³⁹.

La segunda fase de cicatrización de heridas es la proliferativa y comienza desde aproximadamente el día 3 y dura hasta el día 10. En esta fase, el proceso de curación es a través de la cobertura de la superficie de la herida, la formación de tejido de granulación y la restauración de la red vascular. En el caso del grupo de control, el proceso de curación fisiológica indicó una contracción de aproximadamente 50-51% del área de la herida, mientras que el tratamiento con la preparación estándar, a saber. El betadieno ® (antiséptico de la piel) y las heridas tratadas con F2 (crocetina 1% p/p), indicaron más del 90% de contracción del área de la herida, y el tratamiento con F1 (equivalente al 1% de crocina) indicó una reducción de aproximadamente el 60% en el área de la herida en el día 10 desde la imposición de la misma³⁹.

Se encontró que la estabilidad de la crocetina aumentaba debido al atrapamiento en fitosomas. Los estudios revelaron que ambos tipos de heridas, tras el tratamiento con fitosomas de crocetina que contienen gel, indicaron un buen potencial de cicatrización de heridas, ya que el período de epitelización disminuyó significativamente ($P < 0,001$) en comparación con el grupo control de 26 a 9 días, en el modelo de herida por escisión y un aumento significativo ($P < 0,001$) en la resistencia a la rotura de la piel reparada³⁹. Por esta razón se determina que esta planta genera una excelente acción como cicatrización de heridas, gracias al potencial de los fitoconstituyentes presentes en la misma, su estabilidad en el cáliz tubular de color naranja podría mejorarse, atrapando en fitosomas y la crocetina aglicona mostró eficiencia de atrapamiento.

Otro estudio demostró el efecto para el envejecimiento producido por D-galactosa en ratones albinos durante 42 días. Los autores Arvin A et al, plantean la unión del extracto de carotenoides del cáliz tubular de *Nyctanthes árbol-tristis* y los pétalos de *Tagetes patula* L (estandarizados para el contenido de crocina y luteína). Tienen efecto antioxidante y muchos beneficios para la salud. Los carotenoides son altamente inestables cuando se exponen a la atmósfera, por lo tanto, en el presente estudio, los extractos ricos en crocina y luteína quedaron atrapados en fitosomas para mejorar la estabilidad y la eficacia de la preparación tópica. El proceso de preparación se realizó mediante la técnica de hidratación de película

lipídica y estos fitosomas se incorporaron luego a la base de gel. La formulación en gel se evaluó para determinar su estabilidad, la eficacia de la formulación se evaluó mediante el modelo de envejecimiento inducido por D-galactosa (100mg/kg de peso corporal) en ratones albinos durante 42 días⁶³.

La formulación del gel se aplicó tópicamente durante 42 días, luego el efecto de la formulación sobre el envejecimiento de la piel se evaluó mediante la estimación de parámetros bioquímicos. Se encontró que el porcentaje de atrapamiento (%p/p) de crocina y luteína en fitosomas fue de 60,20 y 50,81 respectivamente. Los estudios de estabilidad acelerada mostraron una mejora en la estabilidad de los carotenoides, de la crocina y luteína. La formulación que contiene extracto de fitosomas de extractos ricos en carotenoides de *Nyctanthes arbor-tristis* L. y los pétalos de *Tagetes patula* L. exhibió una potente actividad antienvjecimiento a través de un aumento significativo ($p<0.05$) en las capas dérmicas y epidérmicas. El tratamiento con la formulación en gel reveló una regulación positiva de los genes col tipo I y elastina⁶³.

La regulación positiva de los genes resultó en un aumento en el grosor de la capa epidérmica y dérmica junto con la reducción del estrés oxidativo en la piel. El atrapamiento de extractos ricos en carotenoides de *Nyctanthes arbor-tristis* y *Tagetes patula* en fitosomas mejoró la estabilidad y eficacia de la formulación.

Glycyrrhiza glabra

El complejo resultante representa una entidad molecular específica que tiene diferentes características fisicoquímicas, como por ejemplo punto de fusión, solubilidad, coeficiente de partición aceite-agua, en comparación con la sustancia activa no modificada, el fosfolípido en sí o su mezcla física. La tecnología patentada Fitosoma (Indena, empresa líder dedicada a la identificación, desarrollo y producción de principios activos a partir de plantas de alta calidad) proporcionó el desarrollo de los complejos de ingredientes vegetal/fosfolípidos que se autoasocian en medios acuosos y forman vesículas unilaterales (fitosomas o herbosomas)⁶⁴.

El fitosoma: el principio activo representa un aparte integral de la bicapa de fosfolípidos, por lo que presentan una mayor capacidad de carga para los principios activos en comparación con liposomas. Las formaciones de tales complejos van a aumentar la

permeabilidad a través de las membranas biológicas y mejorar su eficacia en comparación con los polifenoles puros. Sin embargo, los complejos de ingredientes vegetal/fosfolípidos son sustancias higroscópicas propensas a la oxidación, por lo que el desarrollo de formulaciones estables requiere una cuidadosa consideración de los parámetros de formulación, preparación, envasado y condiciones de almacenamiento.⁶⁴

El ácido 18 β -glicirretínico (18 β GA) es un derivado triterpenoide pentacíclico de la beta amirina que está presente en los extractos altamente puros de rizomas de la planta *Glycyrrhiza glabra*, la estructura de este compuesto es similar a la del cortisol. El fitosoma del ácido 18 β -glicirretínico (18 β -GAP), este es un polvo amorfo, amarillo, que es dispersable en agua y soluble en diferentes aceites. Este compuesto contiene actividad como antiinflamatorio, antiirritante y calmante y es bien tolerado después de su aplicación tópica en un vehículo adecuado (como por el ejemplo, hidrogeles). Por otro lado, los hidrogeles consisten en el flujo gelificado con una red tridimensional coherente de un agente gelificantes adecuado, como lo son los carbómeros (absorben agua fácilmente y al entrar en contacto con ella, se hidratan y se hinchon) son polímeros de ácido poliacrílico, estos compuestos se hinchon cuando entran en contacto con agua hasta en un 90%, aunque también lo hacen en otros disolventes polares después de dispersión, y para logara el proceso de gelación ante neutralizados (ejemplos NaOH)⁶⁴.

En el proceso de preparación del 18 β -GAP, en la primera fase de este estudio, realizado por los autores Djekic L et al, se efectuó la fase acuosa, en la cual se avalúa la dispersabilidad (velocidad y grado de que los componentes de las partículas se disuelven en agua, facilitan que los polvos de distribuyan en partículas individuales en polvo) de 18 β -GAP, esto se realizó a una concentración de 1% mediante la aplicación de diferentes procedimientos, a temperatura ambiente. El 18 β -GA se dispersó en agua purificada durante 15min; como primera parte, en la segunda, se le añadió gradualmente agua purificada bajo agitación continua con un agitador aéreo al 18 β -GAP, de igual manera, durante 15 minutos⁶⁴.

Para comparar la dispersabilidad entre 18 β -GAP con el 18 β -GA puro y el fosfolípido, las dispersiones correspondientes en agua purificada se prepararon, aplicando el segundo procedimiento a 500rpm durante un periodo de 15 minutos. Adicionalmente para evaluar la influencia de un cosolvente y un humectante se prepararon las dispersiones del 18 β -GAP en

las mezclas de agua purificada con etanol (96%) (1%) o glicerol (85%) (10%) respectivamente, aplicando el segundo procedimiento antes mencionado. Cabe destacar que el etanol se utilizó en concentración lo más baja posible debido al riesgo bien conocido de supresión de la capacidad de los carbómeros para formar hidrogeles⁶⁴.

Para el proceso final de preparación de 18 β -GAP se aplicaron dos procedimientos a temperaturas ambiente. En el primer grupo de muestra el 18 β -GAP, se dispersó en agua purificada, a la que previamente se le añadió conservante, con agitación por agitador aéreo, durante 15 minutos. Después el carbómero se dispersó en fase acuosa y luego se neutralizó con una solución de hidróxido de Sodio (NaOH) al 10%, bajo agitación continua. En el caso del segundo grupo de hidrogeles, el 18 β -GAP, se dispersó en la mitad de la cantidad de agua purificada agitando a 500rpm durante 15 minutos⁶⁴.

Cuando se preparan los hidrogeles los carbómeros se dispersaron homogéneamente en la cantidad restante de agua, la dispersión se neutralizó con solución de NaOH al 10%, como se mencionó anteriormente, y a esto se le agregó la dispersión acuosa de 18 β -GAP bajo agitación continua, en ambos procedimientos se utilizó 10% de glicerol. En todos los casos, el humectante se mezcló con la fase acuosa antes de que el polímero se dispersara⁶⁴.

El proceso de caracterización de hidrogeles a base 18 β -GAP se caracterizó de pruebas como la microscopia óptica con imágenes de fluorescencia, esto para poder observar las partículas individuales como agregados de partículas, también se realizó la medición de pH, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), así como el comportamiento reológico, también la capacidad de propagación y su estabilidad. Para todas estas pruebas realizadas logran determinar que la preparación de fitosomas a base de 18 β -GAP, además de presentar una muy buena propagación donde se determinó que agregar glicerol no afectó este factor de manera significativa. Su estabilidad fue muy positiva, ya que en su almacenamiento durante los primeros 30 días en refrigeración, se mantuvo estable⁶⁴.

En este estudio se formularon, prepararon y caracterizaron los hidrogeles a base de carbómeros con 1% de 18 β -GAP. Se evaluó la influencia del procedimiento de preparación, el tipo de carbómero y la adición de humectante (glicerol 10%) en las características fisicoquímicas y la estabilidad de los hidrogeles⁶⁴. Dado lo anterior, el uso de hidrogeles para su fabricación con compuestos naturales produce gran impacto y amplia utilidad, bien se

denota el resultado tan positivo sobre este ácido, así como los usos que el mismo genera, ayudando a mejorar la salud de las personas, además es de fácil uso.

Morinda citrifolia

Morinda citrifolia L. (Rubiaceae), comúnmente conocida como noni, se ha utilizado ampliamente en la medicina popular. Esta planta muestra una amplia gama de tratamientos efectos como antiviral, antibacteriano, antifúngicos, antitumoral, antihelmíntico, analgésico, hipotensor, Cicatrización de heridas, antiinflamatorio, antioxidante anticancerígeno, efectos potenciadores del sistema inmunológico. Las investigaciones fitoquímicas han demostrado que el noni contiene varios compuestos fenólicos, en particular cumarinas y flavonoides, e iridoides que se ha informado que tienen propiedades antioxidantes, Efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. Pero la extracción del compuesto individual del extracto a menudo exhibe utilidad clínica limitada como el efecto sinérgico de compuestos naturales⁶⁵.

Para obtener las características de los fitosomas preparados, se realiza mediante varios métodos, como atrapamiento, eficiencia, rendimiento porcentual, solubilidad, estudio de permeación *ex vivo* (fuera del organismo), forma vesicular y estabilidad de fitosomas; preparación de fitosomas con extracto de *Morinda citrifolia*⁶⁵.

Para el proceso de preparación de la extracción de la planta, las hojas de la planta se secaron al aire hasta sequedad a temperatura ambiente y bajo sombra. Luego del secado las hojas se pulverizaron hasta obtener un grado fino, utilizando un molino a escala de laboratorio. Además, secuencialmente se extrajo con etanol, utilizando un aparato soxhlet. El solvente fue eliminado y se concentró en un evaporador rotatorio y baño de agua. Los extractos secos se almacenaron en nevera para estudios posteriores. En la determinación de su absorbancia, la solución madre de 1000 µg/ml se preparó, disolviendo aproximadamente 100 mg de extracto de *Morinda citrifolia* en 100ml de tampón fosfato pH 7,4. De la solución madre, se tomó 10ml y se diluyó a 100 ml con la solución tampón. La solución preparada fue luego escaneada en un rango de longitud de onda de 200-400nm, para encontrar la absorbancia máxima. Se observó que la longitud de onda máxima era de 279 nm y se usó para otros estudios adicionales⁶⁵.

En el proceso de formulación de fitosomas de extracto de *Morinda citrifolia* por medio de la técnica de precipitación antisolvente, para preparar los fitosomas de extracto de *Morinda citrifolia*, extracto de droga y lecitina de soja, se tomaron proporciones de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6 y 1:7 en el matraz del evaporador rotatorio al vacío. Se añadió diclorometano (utilizado como solvente industrial) en el matraz. La mezcla se agitó a una temperatura no superior a 40°C durante 2 horas. La solución resultante se evaporó, aumentando la temperatura hasta a 60°C, mediante el uso de una bomba de vacío en el evaporador rotatorio al vacío, se añadió etanol al matraz con agitación continua. Los fitosomas se precipitaron y el etanol se evaporó bajo vacío para eliminar los restos de disolvente. Los residuos secos se recogieron y se colocaron en desecadores durante el periodo de la noche, los cuales se trituraron en mortero y tamizado a través de malla 80 luego fue sometido a más caracterizaciones⁶⁵.

Seguido a esto se realizaron pruebas de evaluación, tales como la vista microscópica, porcentaje de rendimiento práctico, eficiencia de atrapamiento, contenido de droga, solubilidad, estudio de difusión de fármacos *in vitro* a través de membrana de huevo. En su eficiencia de atrapamiento, se centrifugaron 100mg de complejo fitosomas de morinda citrifolia a 2000rpm durante 30 minutos utilizando una centrifuga “Remi” para separar los fitosomas de la droga no atrapada, para determinar este factor se realizó mediante una fórmula que estos autores plantearon. El contenido de la droga se determinó, pesando con precisión, fitosomas equivalentes a 10mg de fármaco y se introdujeron en recipientes de 100ml en un matraz volumétrico, el contenido del matraz se disolvió en pequeñas cantidades de etanol y zonificó durante 30 minutos. El volumen se ajustó a 100ml con etanol. Este contenido se filtró y el contenido se determinó espectrofotométricamente, utilizando un espectrofotómetro UV después de diluciones apropiadas⁶⁵.

La permeación cutánea *ex vivo* de la planta morinda citrifolia del complejo fitosomal fue investigada utilizando células de difusión Franz (técnica que permite determinar la liberación y penetración de formas distintas en la aplicación de la piel) *in vitro*, para esto, primeramente, se limpió bien la zona de la piel con solución fisiológica durante una hora antes de comenzar el experimento de permeación. Se colocó un gramo de fitosoma en la piel, por periodos de tiempo tomaron muestras y se analizaron en espectrofotometría a 279nm⁶⁵.

Para detectar la morfología de la superficie del fitosoma, SEM del complejo fue realizado por Microscopio electrónico de barrido. Las muestras de polvo de fitosomas se rociaron sobre la cinta. Los talones de aluminio fueron colocados en la cámara de vacío del microscopio electrónico de barrido. La muestra fue observada por caracterización morfológica, utilizando detector de electrones secundarios unidos a un electrón de barrido microscopía⁶⁵.

En el caso de la formulación del gel del compuesto fitosomal, las bases se prepararon dispersando por separado Carbopol 934 en agua destilada con agitación constante a velocidad moderada mediante agitador mecánico. El pH de todas las formulaciones se ajustó a 5,5 - 6,5 usando trietanolamina. En la incorporación del fitosoma de complejo, la solución de fitosoma complejo se preparó en 0,1 ml de etanol en otro vaso de precipitados y se añadió a la Base Carbopol. Se prepararon diferentes formulaciones usando concentraciones variables de agente gelificantes. Los geles preparados se almacenaron en recipientes adecuados, a temperatura ambiente, para estudios adicionales⁶⁵.

Para su evolución se realizaron ciertas pruebas, la primera es la homogeneidad en todos los geles desarrollados, mediante inspección visual, después de ser colocados en su contenedor, fueron aprobados por su apariencia y presencia de agregados. En la medición de pH se midió con un medidor de pH, donde 0,5g de gel, se disolvió en 50ml de agua destilada y se almacenó durante dos horas. El contenido de droga se realizó mezclando 1gramo del preparado con 100 ml de disolvente, adecuando en alícuotas diferentes concentraciones mediante dilución después de filtrar la solución madre y la absorbancia se midió a 279nm. Se realizó también la prueba de viscosidad con un viscosímetro. Para cada formulación se realizaron lecturas⁶⁵.

Los estudios de liberación de fármacos *in vitro* se llevaron a cabo, utilizando una celda de difusión de Franz (FD) modificada. La formulación se aplicó sobre la membrana del huevo que se colocó entre el donante y el receptor compartimiento de la celda FD. Se utilizó tampón de fosfato pH 5,5 como medio de difusión. La temperatura de la celda se mantuvo a 37°C. Todo el conjunto se mantuvo en un soporte magnético, agitador y la solución se agitó continuamente usando una perla magnética. Un ml de alícuotas fue retirado del medio de difusión en un intervalo de tiempo específico durante 12 horas y la misma cantidad se

reemplazó el medio de difusión precalentado fresco por la cantidad extraída. Las muestras retiradas se analizaron espectrofotométricamente a 279 nm y el % acumulado de liberación de fármaco fue calculado⁶⁵.

Los resultados obtenidos de este proceso de elaboración del gel a base del fitosoma para la homogeneidad fue buena para cada una de las formulaciones de gel realizadas, en el caso del pH, el rango que se mantuvo fue de 5,4 y 5,7, el cual se considera en un rango normal de pH para la piel y por esto no produce ninguna irritación a la hora de aplicarse sobre la zona. Por otro lado, el contenido de droga en la formulación se estimó que estaban entre el rango de 82,37% y 90,29%, la mejor formulación fue para la primera, la cual contenía mayor cantidad de la droga. Por último, los estudios de permeación *in vitro* de todas las formulaciones, el porcentaje de liberación de fármaco después de 12 horas se encontró que estaba en el rango 66,32% a 89,95%, donde la primera muestra es mayor debido a que esta contenía menor concentración gelificantes y la muestra 6 mostró menor liberación de fármaco debido a que tenía mayor concentración de agente gelificantes⁶⁵.

Diferentes informes muestran un futuro prometedor de fitosoma como una forma avanzada de productos a base de hierbas que se absorben y se utilizan más fácilmente, y por lo tanto, producen mejores resultados que los extractos de hierbas convencionales. La complejación de fitoconstituyentes y fosfolípidos hace que los fitoconstituyentes sean más estables en el complejo debido a la naturaleza lipofílica y ofrecen los medicamentos a base de hierbas con suficiente penetración de lípidos, mayor concentración, niveles terapéuticos sostenidos y mayor valor cosmético. Fue confirmado que el gel de fitosomal de *Morinda citrifolia* mostró una mejor difusión, así como un perfil de estabilidad, proporcionando un portador atractivo para la entrega de varios fitoconstituyentes presentes en él⁶⁵.

Brassica nigra

La sinigrina es una de los principales glucosinolatos que se encuentran en la planta de la familia Brassicaceae, como las coles de brucas, el brócoli y las semillas de mostaza negra (*Brassica nigra*). Los glucosinolatos son una clase de metabolitos secundarios que son característicos de las plantas de la familia de la mostaza. La sinigrina presenta diferentes actividades como su efecto antiinflamatorio; los autores Mazumder A et al, exponen el uso de este compuesto en su acción como cicatrizante de heridas en células normales de

queratinocitos humanos, desarrollando sinigrina en fitosomas, también conocidos como herbosomas, para aumentar la biodisponibilidad y mejorar la eficacia terapéutica. Hasta la fecha, los efectos curativos de la sinigrina no se han explorado⁶⁶.

También fue de interés determinar si la sinigrina formulada en fitosomas, podría mejorar la actividad cicatrizante de heridas. Por esta razón la importancia de demostrar la preparación del complejo sinigrina-fitosoma (vesícula de fitolípidos) y examinamos su actividad de curación de heridas, junto con la sinigrina sola, en las células HaCaT. El efecto citotóxico también se estudió en células de melanoma (A-375) y queratinocitos humanos normales (HaCaT)⁶⁶.

En el proceso de preparación de sinigrina fitosomal; la fosfatidilcolina se mezcló con sinigrina, en una proporción de 1:1 (p/p), con 5ml de (diclorometano) MCD y se agitó bien mientras se evaporaba el MCD, una vez que el MCD se eliminó por completo, se agregaron 5 ml de n-hexano (disolvente) a la película delgada, se agitaron bien y luego se dejaron abiertos en la campana extractora para la eliminación completa del solvente. Después de que el N-hexano se eliminó por completo, la película delgada se hidrato y se “sonicó” con sonda (energía del sonido, ultrasonido, para agitar partículas de la muestra) para obtener el complejo fitosómico del tamaño deseado. El análisis cromatográfico líquido de alta resolución de la sinigrina, en este método utiliza el sistema HPLC, para la separación analítica, una columna cromatográfica. La fase móvil consistió en una mezcla de bisulfato de tetrabutilamonio y acetonitrilo, el tetrabutilamonio se preparó disolviendo agua desionizada y ajustando el pH a 7,3⁶⁶.

El tamaño de partícula y potencial zeta de las vesículas de fitosomas se determinaron mediante la técnica de dispersión dinámica de la luz (DSL), Las muestras de las vesículas fitolípídicas preparadas se diluyeron con el agua desionizada. El complejo fitosómico se probó por sus tamaños de partícula y potencial zeta y se realizó un análisis de HPLC a intervalos regulares (0, 1, 2 y 3 meses). El examen morfológico de vesículas de fitosomas se realizó con microscopía electrónica de transmisión (TEM), Las muestras se diluyeron con agua destilada, y luego se colocó una gota de las vesículas de fosfolípidos en una rejilla de cobre, dejando una fina película líquida. Las películas en la rejilla se tiñeron con tetróxido de

osmio al 1%, el exceso de solución de tinción se eliminó con la ayuda de papel de filtro y se dejó secar durante unos 15 minutos⁶⁶.

Las películas teñidas fueron observadas y fotografiadas con el TEM. Las micrografías TEM, representan la formación de estructuras similares a vesículas del complejo sinigrina-fitosoma. Los complejos sinigrina-fitosoma eran estructuras esféricas o elipsoidales, autocerradas, bien identificadas, bien formadas y vistas como una colección dispersa. El tamaño de las moléculas del complejo fitofosfolípido generalmente varió. Para el complejo fosfolípido, los fitoactivos se combinaron con fosfolípidos en la parte polar de los fosfolípidos. Cuando se arremolinaron en el agua, se observaron fitosomas y se formaron estructuras fitovesiculares sin indicación de agregación⁶⁶.

La colorimetría de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) son utilizados para corroborar la formación de sinigrina y fitosoma, se reveló una asociación de sinigrina y fosfolípidos (PC) en el complejo, ya que ambos picos cambiaron su posición. También es evidente a partir del termograma DSC que los picos de sinigrina y PC desaparecen del termograma del complejo sinigrina-fitosoma. La formación del complejo fue confirmada por FTIR comparando el espectro del complejo sinigrina-fitosoma con los picos de los componentes individuales y sus mezclas físicas⁶⁶.

Es valioso para un agente de cicatrización de heridas también tener actividad citotóxica contra las células cancerosas, mientras que tiene una citotoxicidad mínima y una actividad efectiva de curación de heridas en las células normales de la piel. Por lo tanto, estudiaron la actividad citotóxica de la formulación compleja sinigrina-fitosoma en células normales de la piel, así como en células de melanoma. El ensayo citotóxico se realizó con células A-375 y HaCaT. El resultado obtenido por el ensayo MTT indicó que el complejo sinigrina-fitosoma solo a la concentración más alta de 0,14 mg/ml, ejerció actividad anticancerígena contra las células del melanoma⁶⁶.

Para evaluar el porcentaje de cierre de heridas de las células HaCaT tratadas con sinigrina, fitosoma solo (sin fármaco) y complejo sinigrina-fitosoma, se utilizó cytoselectTM (un kit de ensayo de cicatrización de heridas). Con este fin, se agregaron muestras a sus respectivos pozos. Los datos obtenidos demostraron que a una concentración de 0,07 mg/ml, el complejo sinigrina-fitosoma mejoró los efectos de cicatrización de heridas. A las 42 h, el

complejo sinigrina-fitosoma mostró un 79%, mientras que la sinigrina mostró solo un 50% de cierre de la herida. El fitosoma no tratado y solo, durante todos los períodos de tiempo, exhibió menos cierre de la herida en comparación con la sinigrina y el complejo sinigrina-fitosoma⁶⁶.

También se observó que, con un aumento en el período de tiempo, los efectos de curación de heridas se mejoraron tanto para la sinigrina como para el complejo sinigrina-fitosoma. El complejo sinigrina-fitosoma exhibió efectos curativos de heridas más significativos en comparación con la sinigrina sola. Los datos obtenidos en la indicaron que para ambas concentraciones el % de migración celular del complejo sinigrina-fitosoma fue mayor que el de la sinigrina sola⁶⁶.

Se formuló con éxito la sinigrina en fitosoma, el efecto curativo de heridas de la sinigrina y el complejo sinigrina-fitosoma se evaluaron en células HaCaT, además se demostró los efectos anticancerígenos de la sinigrina y el complejo en las células melanoma. Se indicó que a la concentración más alta de 0,14 mg / ml (42 h), el complejo sinigrina-fitosoma curó completamente la herida (100%), mientras que la sinigrina sola mostró solo un 71% de cicatrización de la herida. El complejo sinigrina-fitosoma resultante también proporcionó una plataforma alentadora para varias terapias de curación de heridas y, además, la formulación del fitosoma debe explorarse en un modelo animal.

Trichosanthes cucumerina y Abrus precatorius

La *T. cucumerina* Linn y *A. precatorius* son plantas las cuales se exponen a un estudio de investigación preclínico con base en una crema polihierbal fitocompleja promotora del crecimiento del cabello, incorporada con extractos acuosos de estas plantas, esto con un enfoque farmacológico el cual es mejorar el crecimiento del cabello. Este estudio fue realizado por los autores Sandhya et al; se inició con un proceso de extracción de estas plantas, ambas por separado, esto se realizó con agua destilada, luego se sometieron a una prueba química preliminar y se convirtió en un fitocomplejo, finalmente se formuló en una crema para el cabello. Se realizaron los diversos parámetros de evaluación como caracteres organolépticos, presencia de partículas extrañas/arenilla, determinación del pH, irritancia, coeficiente de partición, contenido de fármaco, estudios de difusión, estudios de estabilidad,

prueba de esterilidad, SEM, FT-IR, solubilidad y actividad promotora del crecimiento del cabello⁶⁷.

La vista microscópica del fitocomplejo mostró la estructura de las micelas. La crema promotora del crecimiento del cabello fitocomplejo formulada tenía una consistencia suave con pH ligeramente ácido. Los estudios FT-IR mostraron que los fitoconstituyentes eran compatibles con los excipientes utilizados. Los estudios SEM revelaron la naturaleza vinculante del complejo. Se encontró que la crema era estable como el tamaño del glóbulo, y no se alteró en el almacenamiento. Las pruebas de esterilidad demostraron que la formulación estaba libre de ataques microbianos. Los estudios preclínicos mostraron que la crema promotora del crecimiento del cabello polihierbal al 2% formulada era un promotor eficaz del crecimiento del cabello, ya que los resultados eran análogos a los del minoxidil al 2%. Se observó que el porcentaje de folículos pilosos en la fase anágena aumentó considerablemente, lo que predice que la formulación puede ser utilizada contra la alopecia⁶⁷.

Como la crema para el cabello polihierbal fitocompleja al 2% no mostró ningún tipo de irritación o toxicidad para los animales de prueba, se puede sugerir que la crema preparada puede ser una mejor alternativa para los promotores sintéticos del crecimiento del cabello.

Se muestra una recolección de diferentes fuentes bibliográficas para demostrar la existencia del desarrollo de fitosomas, así como su aplicación tanto por vía tópica como su administración oral para el tratamiento de afectaciones dermatológicas. Por esta razón durante su proceso se toman en cuenta características de permeabilidad, biodisponibilidad y seguridad del uso de estos fitofármacos. Como el estudio de la Quercetina el cual demostró la seguridad respecto a que no genere irritación cuando se aplicó en humanos, también se muestran estudios donde se compara con el uso de corticoides para demostrar el efecto positivo de los fitosomas, para este caso de muestra en el estudio de curcumina. La biodisponibilidad las plantas *Centella asiatica*, *Citrus aurantium* y *Glycyrrhiza glabra*, muestran buenos resultados para estos estudios, dado que su aplicación por vía tópica se absorbe bien por la piel y además no generan efectos adversos.

4.2.3 Patentes fitosomales

La existencia de gran cantidad de compuestos fitosomales, los cuales en sus mayorías se elaboran en Indena (Milán, Italia) a finales de los años ochenta. Muchos extractos herbales

estandarizados populares como, por ejemplo, *Ginkgo biloba* L, semillas de uva (*Vitis vinifera* L.), cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn), té verde (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze), ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer), regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.), castaño de indias (*Aesculus hippocastanum* L.), *Centella asiatica* (L.) Urbano, olivo (*Olea europea* L.), *Terminalia sericea* Burch. Ej., *Amnivisnaga* (L.) Lam, cúrcuma (*Curcuma longa* L.) y espinos (*Crataegus spp.*)] están actualmente disponibles comercialmente en forma de Fitosoma, los cuales se muestran en el cuadro 11 ⁷.

La tabla número 15 y el número 16, muestran otros grupos de compuestos, a base de fosfolípidos, que se desarrollaron fitosomas en diferentes fitocompuestos, los cuales generan efectos sobre la piel y se han administrados de manera oral o bien por vía tópica, generando un efecto positivo.

Tabla 15. Complejos fitosomales disponibles en el mercado.

Nombre comercial	Fitoconstituyentes complejada con fosfolípidos	Indicación
Escin β -sitosterol Fitosoma [®]	Escin β -sitosterol de castaño de indias	Antiedema
Fitosoma Ginselect [®]	Ginsenósidos de rizoma de ginseng <i>Panax</i>	Mejorador de la elasticidad de la piel
Centella Fitosoma [®]	Triterpenos de hoja de <i>Centella asiatica</i>	Cicatrizante
Sericoside Fitosoma [®]	Sericoside de raíz de corteza de <i>Terminalia sericea</i>	Antiarrugas
Fitosoma Greenselect [®]	Polifenoles de hoja de té verde	Prevención de daños tisulares mediados por radicales libres
Papá ₂ Fitosoma [®]	Proantocianidina A ₂ de corteza de castaño de indias	Antiarrugas, protector UV

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁷.

Tabla 16. Aplicaciones terapéuticas de diferentes complejos de fitofosfolípidos en el mercado.

Nombre Comercial	Complejo fitoconstituyentes	Indicación
------------------	-----------------------------	------------

Greenselect® <i>fitosoma</i>	Epigallocatequina 3-O-galato de <i>camelia sinensis</i> (té verde)	Antioxidante sistémico, protege contra el cáncer y el daño al colesterol.
Ginkgoselect® <i>fitosoma</i>	Glucósido de Ginkgo flavono de Ginkgo biloba	Protege el revestimiento cerebral y vascular
Fitosoma de silibina	Silibina de silimarina	Proporciona protección antioxidante para el hígado y la piel.
Glycyrrhiza fitosoma	Ácido glicirretínico 18-beta	Actividad antiinflamatoria
Fitosoma de semilla de uva (Leucoselect)	Procianidinas de vitis, vinifera	Antioxidante, anticancerígeno
Fitosoma de curcumina (Merinoselect)	Polifenol de Curcuma Longa	Agente preventivo de quimioterapia contra el cáncer que mejora la biodisponibilidad oral de los curcuminoides y el plasma.
Oleaselecto™ <i>fitosoma</i>	Polifenoles de aceite de oliva	Inhibe la oxidación dañina del colesterol LDL y proporciona un efecto antiinflamatorio.
Sabalseleccionar® <i>fitosoma</i>	Un extracto de palma de sierra a bayas a través de CO supercrítico ₂ extracción (dióxido de carbono)	Es beneficioso para el funcionamiento normal de la próstata
Fitosoma PA ₂	Proantocianidina A ₂ de corteza de castaño de indias	Antiarrugas, protector UV
Fitosoma de zantileno	Zanthalene de zanthoxylum bungeanum	Calmante, anti-irritante, anti picazón
Fitosoma de centella	Terpenos	Trastornos de las venas y en la piel
Fitosomas de espinos™	Flavonoide de <i>Crataegus sp</i>	Nutracéuticos, cardioprotectoras y antihipertensivo

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁶.

4.2.4 Extractos con potencial para el desarrollo de nuevos sistemas fitosomales para uso en afectaciones de la piel.

Stemmadenia obavata

Los autores Berenice A et al; exponen el proceso de identificación de los compuestos de la planta *Stemmadenia obavata*, la cual posee actividad antiinflamatoria. Esta planta pertenece a la familia *Apocynaceae* que se caracteriza por biosintetizar alcaloides indólicos, además de ser ampliamente utilizada en la medicina tradicional. Por esta razón estos autores exponen la actividad antiinflamatoria de los extractos metanólicos y acetónicos, en un modelo *in vivo* de inducción de edema auricular en ratones. Una de las bases de esta investigación es la búsqueda de nuevas moléculas con actividad terapéutica en su uso en la medicina tradicional, con efecto cicatrizante, analgésico y tratamiento de bronquitis. En la literatura se encuentra reportado que las moléculas aisladas de este género presentan diversas actividades biológicas. Entre ellas se estudió la actividad antiinflamatoria, como una alternativa en la búsqueda de nuevas fuentes de fármacos antiinflamatorios que presenten menos efectos adversos que los que se encuentran actualmente en el mercado, así como para contribuir al estudio del contenido metabólico de las plantas^{68,69}.

Para los extractos realizados a esta planta *S. abovata* fueron fraccionados mediante técnicas de cromatografía convencionales, como cromatografía de columna abierta, utilizando sílice flash (gel) de 230:400. Las fracciones obtenidas fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina, en este caso se utilizó cromatofolios de aluminio de 0,20mm de espesor de gel de sílice 60 con indicador de fluorescencia UV254. Las cromatoplasmas fueron observadas bajo una lámpara de luz ultravioleta y posteriormente revelada con sulfato cérico amoniacal en Ácido sulfúrico (H₂SO₄ 2N). Se utilizaron disolventes deuterados: metanol, cloroformo, tetrametil silano. Se menciona el uso de TPA (tetradecanoilforbol 2,5 µg en 10 µL de etanol) para inducir inflamación en la oreja de ratón^{68,69}.

Como método utilizado para este proceso, se realiza un aislamiento de los compuestos tipo alcaloides de *S. abovata*, se realizó mediante un fraccionamiento del extracto metanólico por gradiente de pH 3. El extracto acetónico, así como las extracciones obtenidas a diferente pH, fueron purificados por las técnicas cromatográficas convencionales (CC, CR y CCF).

Todas las fracciones obtenidas fueron monitoreadas por CCF. Los compuestos aislados se analizaron mediante técnicas espectroscópicas de RMN, espectrométricas y CG-EM^{68,69}.

La determinación de la actividad antiinflamatoria se llevó a cabo por la inducción de edema auricular en ratón con TPA, con una n=4 ratones, aplicando 5 µL de TPA en cada lado de la oreja izquierda, pasados 10 minutos se aplicaron 5 µL del extracto a evaluar por cada lado de la oreja derecha, posteriormente se dejó actuar por un periodo de 4 horas. De ambas orejas se tomó un halo de 6 mm de diámetro y se determinó el porcentaje de inhibición con la diferencia de pesos entre las orejas. Los extractos, así como el control positivo Indometacina (medicamento para aliviar el dolor), fueron administrados a las dosis de 5, 10, 100 y 300 µg/oreja. La actividad antiinflamatoria fue dependiente de la dosis. A mayor dosis menor inflamación. El extracto metanólico integro presenta diferencia significativa respecto de indometacina, ya que, a las dosis de 5, 10 y 100 µg/oreja, la actividad antiinflamatoria es mayor que la que presentó el fármaco de referencia. Sin embargo, la actividad antiinflamatoria disminuyó a la dosis de 300 µg/oreja. Los compuestos de tipo alcaloide se identificaron en la fracción obtenida a pH ácido del extracto metanólico. Los extractos metanólico y acetónico, así como las fracciones evaluadas, muestran actividad inhibidora de inflamación cuando son comparados con indometacina^{68,69}.

Este estudio fue realizado el 1996, se demostró que mediante diversas técnicas que el extracto de los compuestos de esta planta genera ciertas actividades farmacológicas, a pesar de la antigüedad del estudio, queda claro que pueden surgir nuevas oportunidades para el desarrollo de compuestos fitosomales a base de esta planta y así crear una innovación referente al trato de afectaciones tópicas.

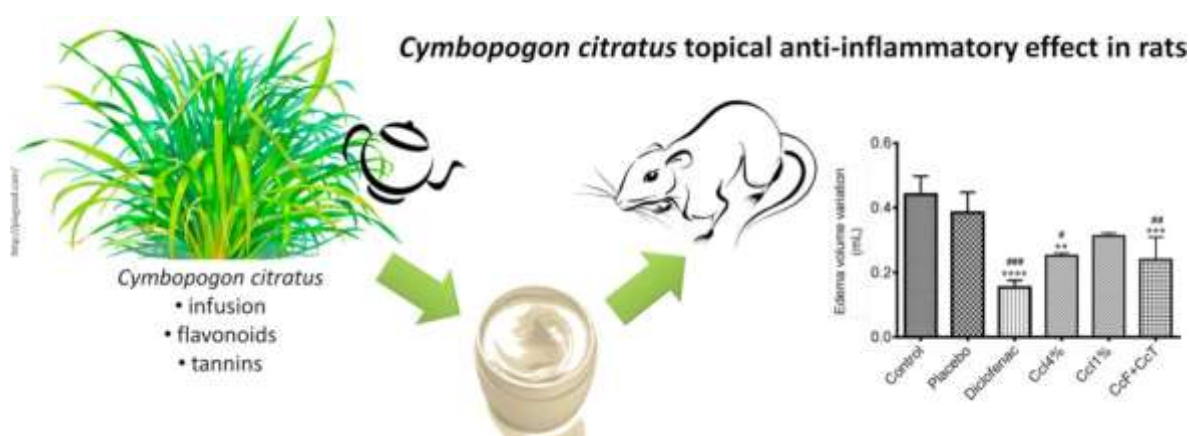
Cymbopogon citratus

La planta *Cymbopogon citratus* comúnmente conocida como la hierba de limón, los extractos de las hojas secas se utilizan en la medicina popular para el tratamiento de varias patológicas basadas en la inflamación. Poseen actividad antifúngicos como repelente para mosquitos, insecticida, antiséptica y antiinflamatorias. Las actividades antioxidantes y de eliminación de radicales de los extractos hidrófilos de la planta han sido reportados por varios autores y relacionados con sus polifenoles. Se han identificado varios compuestos como los

glucósidos de luteolina y apigenina y los taninos condensados respectivamente estos contribuyen a su actividad antiinflamatoria y antioxidante¹⁰.

Los autores Costa G et al, exponen que las hojas de *Cymbopogon citratus* (CcI) como agentes antiinflamatorios tópicos *in vivo* de la planta, donde se realiza la extracción de polifenoles, se ha informado que la variedad de polifenoles vegetales tiene antiinflamatorios, frecuentes asociados con eritema, edema, hiperplasia, fotoenvejecimiento de la piel y fotocarcinogénesis, como se muestra en la figura 5. Esta planta es mundialmente conocida, y utilizada en la medicina tradicional en estas condiciones. Se preparó el extracto de la planta y su fraccionamiento dio lugar a dos fracciones ricas en polifenoles; una fracción de flavonoides (CcF) y otra fracción de taninos (CcT), se desarrolló una emulsión de aceite/agua con cada activo (CcI, CcF+CcT y diclofenaco), pH y texturas evaluadas. Las pruebas de liberación se realizaron, utilizando células de difusión estáticas de Franz (es una técnica que permite determinar la liberación y penetración de formas destinadas a la aplicación en la piel y mucosas) y todas las muestras recolectadas fueron monitoreadas por HPLC-PDA (HPLC con equipos de detección de matriz de fotodiodos) *in vivo* la evaluación tópica de actividad antiinflamatoria se realizó mediante el modelo de edema de pata de rata inducido por carragenina (es una serie de polisacáridos extraídos de diferentes especies de algas marinas rojas que son altamente reactivos químicamente)¹⁰.

Figura 5. Representación de la *Cymbopogon citratus* con efecto antiinflamatorio.



Fuente: imagen tomada de la referencia¹⁰.

Se preparó una infusión libre de lípidos y aceites esenciales, se agregaron 150 ml de agua hirviendo a 5g de hojas secas molidas, esta mezcla se mantuvo caliente y se dejó reposar por 15 minutos. Se obtuvieron los polifenoles como describe el autor Costa G et al, esta infusión fue fraccionada por un aparato de cromatografía flash (es un método de separación química que se utiliza para purificación o aislamiento de diferentes compuestos líquidos) en una columna de fase inversa, diluido en metanol acuoso, en un gradiente discontinuo: 5% (0–40 min), 5–10% (40–55 min), 10% (55–85 min), 10–15% (85–90 min), 15–25% (90–110 min), 25–50% (110–140 min), 50% (140–160 min), 50–80% (160–180 min), 80–100% (180–200 min) y 100% (200–220 min) a un caudal de 3 ml/min¹⁰.

Todos los procesos de fraccionamiento fueron monitorizados por HPLC y cromatografía en capa fina (TLC) para polifenoles, proporcionando dos fracciones principales: fracción de flavonoides, CcF (rendimiento 7,4%) y fracción de taninos, CcT (rendimiento 3,8%). Estas fracciones fueron elegidas, porque contenían los grupos más prometedores de compuestos fenólicos contenidos en CcI. El análisis de textura reveló diferencias estadísticas muy significativas para todos los parámetros probados, en los flavonoides y taninos donde representa su aplicación tópica, los experimentos de liberación conducen a la detección de los compuestos fenólicos de cada muestra en medio receptor y los seis flavonoides principales fueron cuantificados por HPLC-PDA son isoorientina, cinarposido, luteolina. Los porcentajes respecto a lo encontrado fueron CcI 4%, CcI 1%, CcF+CcT, exhibieron una reducción de edema del 43,18, 29,55 y 55,09 % respectivamente¹⁰.

Destaca el uso de CcI y sus polifenoles, taninos y flavonoide principalmente luteolina 7-O neohesperidósido, casiaoccidentalina B, carlinósido y cinarosido, pueden contribuir al efecto antiinflamatorio tópico, observado en esta investigación. Según lo determinado en este estudio, estos polifenoles podrían ser componentes activos para integrarse en un nuevo agente antiinflamatorio, eficaz para el tratamiento de patologías relacionadas con la inflamación de la piel, así como una nueva oportunidad para crear compuestos a base de polifenoles que ayudarían a mejorar los extractos con actividad farmacológica presentes en esta planta.

Crisina

El polifenol de crisina es un componente alimenticio frecuente, se ha logrado demostrar plantas que contienen polifenoles con actividad tópica. Este presenta una serie de

beneficios favorables en una variedad de dolencias y trastornos de la piel, sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes son altas, se ha demostrado que protege la piel de la exposición a los rayos UV, al neutralizar especies reactivas de oxígeno que causan daño cutáneo y cáncer de piel. El acné, la psoriasis, la cicatrización de heridas, la leishmaniasis cutánea, la crisina ha demostrado ventajas terapéuticas muy prometedoras. Este compuesto está presente en la miel, el propóleo (pegamento de abeja) y veneno de abeja. La miel ha demostrado que sirve para tratar infecciones de la piel, debido a sus actividades antimicrobianas y ha demostrado un efecto antibacteriano contra *Propionibacterium acnés*, una de las causas más comunes del acné. A pesar de las funciones antes mencionadas, la pobre solubilidad en agua de la crisina y la curcumina dificulta su aplicación como un medicamento adecuado para la cicatrización de heridas. Esta limitación requiere la creación de un transportador apropiado para aumentar la estabilidad *in vivo* del compuesto bioactivo, la biodisponibilidad y eliminar su pobre solubilidad en agua³⁶.

Los autores Renuka M et al, exponen que, en un estudio realizado en 40 en pacientes con acné facial, la aplicación tópica de extractos alcohólicos de propóleos mostró efecto bactericida contra bacterias gram positivas anaeróbicas (*Propionibacterium acnés*) y gram positivas aeróbicas (*Staphylococcus apidermidis*), es decir, que los efectos antimicrobianos y antiinflamatorios de la crisina se pueden convertir en un buen candidato para tratar el acné. De nuevo la crisina ha demostrado su potencial antioxidante y antiinflamatorio³⁶.

Es importante mencionar que la cicatrización de heridas es un proceso biológico donde hay proliferación, diferenciación y migración de las células endoteliales, queratinocitos, células inmunes y fibroblastos. Las metaloproteinasas de matriz (MMPs), gen P 53, óxido nítrico sintasa (iNOS), interleucina-6 (IL-6), inducibles, y juegan un papel vital en el proceso de cicatrización de heridas³⁶. Según los autores Mohammadi et al, exponen el uso de métodos físicos para la curación de heridas, tales como ondas infrarrojas, ondas eléctricas de alto voltaje. Donde el efecto biológico de las nanofibras cargadas de crisina en la cicatrización de heridas y genes asociados en ratas se investigó y los resultados demostraron una reducción considerable en la expresión P53 e iNOS, lo que resultó en la cicatrización de heridas⁷⁰.

Estos mismos autores en un estudio *in vitro*, probaron la eficacia de la crisina en un modelo animal en el que se indujo una inflamación similar del psoriasis, los síntomas inflamatorios mejoraron el área y el índice de gravedad del psoriasis se redujeron, según históricos histológicos de la piel tratada con crisina. En la aplicación de la piel, la crisina redujo significativamente la pérdida de humedad y enrojecimiento. También mejoró la flexibilidad de la piel, los estudios de líneas celulares ayudaron a identificar mecanismos en la actividad antipsoriásica de la crisina. Se están investigando nuevas formulaciones que contienen crisina para aumentar su solubilidad en agua y su actividad biológica. Recientemente, la industria del cuidado de la piel está inundada de productos que contienen crisina para ser utilizados en el envejecimiento e hiperpigmentación de la piel y la hinchazón de los ojos. El estado actual de la crisina es excelente en términos del prospecto disponible para el uso de este polifenol en el tratamiento de trastornos de la piel. El alcance futuro radica en la investigación de formulaciones estables y más biodisponibles de polifenol crisina⁷⁰.

Los autores Zhu et al; exponen en su investigación, la evaluación, efectos y mecanismos de la crisina en el fotoenvejecimiento y la melanogénesis. Los estudios *in vitro* mostraron que la crisina aumentó la síntesis de colágeno I, redujo su degradación y disminuyó la síntesis de melanina al suprimir las proteínas metalogénicas. Los resultados del estudio muestran que la crisina puede incluirse en la formulación cosmética para su uso como anti-foto envejecimiento y su uso anti-melanogénesis. Otro estudio evaluó la fotoestabilidad y baja fototoxicidad de la crisina y otros compuestos naturales relacionados, sin embargo, la crisina mostró un menor efecto fotoprotector que los otros polifenoles bajo investigación⁷¹.

4.3 Ventajas y Desventajas de los sistemas fitosomales con aplicación farmacéutica en afectaciones tópicas.

Los sistemas de administración de fármacos en desarrollo proporcionan la localización del fármaco con mayor concentración en el área de la enfermedad en comparación con otras partes del cuerpo, mediante el uso de la estrategia de focalización. Además, el perfil farmacocinético de los fármacos, incluida la absorción, distribución y eliminación, así como el perfil farmacodinámico relacionado con los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, pueden mejorar gracias a la focalización. Por lo tanto, la medicina se puede aplicar especialmente para cada paciente¹⁵.

Los sistemas de administración de fármacos comprenden una variedad de ventajas que incluyen: la administración de medicamentos puede simplificarse, la toxicidad de los medicamentos puede reducirse, reduciendo así el volumen de distribución de medicamentos mediante focalización, también los medicamentos se pueden administrar en dosis más pequeñas para obtener los efectos terapéuticos deseados, se puede mejorar la absorción. De igual manera se puede presentar ciertas desventajas, tales como: requiere tecnología altamente sofisticada, requiere habilidad para almacenamiento y administración de la fabricación, la carga de fármaco puede ser baja, entre otras¹⁵.

Algunos fitoconstituyentes incluidos los flavonoides, terpenoides, glucósidos y polifenoles, no pueden ser absorbidos por el intestino debido a que son moléculas de anillo múltiples, estructura de moléculas grandes y tienen altas propiedades polares debido al transporte de cadena laterales hidrófilas. Debido a estas razones, son absorbidos por barreras biológicas ricas en lípidos. Sin embargo, muchos fitoconstituyentes son hidrófilos y también hay algunos agentes lipofílicos son hidrófilos. Para mejorar la biodisponibilidad de los fitoconstituyentes y protegerlos de la destrucción por las secreciones del sistema gastrointestinal (SIG) y la flora bacteriana en el intestino, se han investigado varias soluciones, incluido el atrapamiento de fitoconstituyentes en los sistemas basados en lípidos¹⁵.

El fitosoma es un proceso patentado que desarrolló Indena, para incorporar fosfolípidos en extractos estandarizados y mejoran enormemente su absorción y utilización. Los fitosomas como un nuevo sistema emergente de administración de fármacos vesiculares comprenden la incorporación de extractos de plantas o fitoquímicos hidrófilos en fosfolípidos para mejorar su biodisponibilidad y absorción y superar las limitaciones y los efectos adversos de los extractos herbales convencionales. Como ya se ha mencionado los fitosomas son un complejo de productos vegetales y fosfolípidos como la fosfatidilcolina (PC) una de las más utilizadas y mencionadas. El PC presenta mayor capacidad miscible y absorbible, tópica y oral. La producción de formulaciones de fitosomas, generalmente se utiliza un mol de fosfolípidos sintético o natural y un mol de componente fitoactivos. Las formulaciones de fitosomas pueden aumentar la permeación y biodisponibilidad de fitoconstituyentes¹⁵.

Estos compuestos se pueden considerar entidades novedosas sobre la base de su fisicoquímica y espectroscópicas características. Actualmente se utilizan fitosomas solubles en agua principalmente en cosméticos. Esta tecnología también es útil en formulaciones farmacéuticas destinadas para el tratamiento de la cavidad bucal en la que el contacto de los tiempos es muy cortos, porque los fosfolípidos permiten una mayor adherencia del propio producto a las superficies con las que entra en contacto¹⁵.

4.3.1 Ventajas

Los sistemas fitosomales muestran una gran cantidad de ventajas, en las cuales se destaca la mejora de la biodisponibilidad, además que estos procesos a base de hierbas producen una pequeña partícula vesicular mediante la cual estos valiosos componentes de los extractos de hierbas están protegidos de la destrucción debido a las secreciones digestivas y las bacterias intestinales. Su entrega asegura los diferentes tejidos biológicos, generando su efecto farmacológico. Las ventajas mencionadas son de suma importancia, aunque también se mencionan otras¹⁵:

- No comprometen la seguridad de los nutrientes.
- El requerimiento de dosis menor se debe a la absorción del constituyente principal y su eficiencia de carga de droga es tan alta y más predeterminante, porque la droga en sí misma, en la conjugación con los lípidos, va formando la vesícula. Además, los fitosomas muestran un mejor perfil de estabilidad, porque se forman enlaces químicos entre moléculas de fosfatidilcolina y fitoconstituyentes.
- La fosfatidilcolina que es utilizada en el proceso de formación de fitosomas, actúa como portador y también nutre la piel, ya que es parte esencial de la membrana celular.
- Otra ventaja que destaca es su uso en patologías tópicas, el fitosoma es superior en los liposomas con este efecto, ya que ayuda al cuidado de la piel, proporcionando un mayor beneficio clínico. Sus propiedades proporcionan peculiaridades en la cosmética.
- Capacidad significativamente mejorada del fitosoma para cruzar las membranas celulares y entrar en las células. Donde la baja solubilidad en medios acuosos permite la formación de emulsiones o cremas estables.

- Relativamente simple de fabricar sin necesidad de inversiones técnicas complicadas para la producción de fitosomas.
- Los fitosomas tienen una mayor capacidad para atravesar la membrana biológica, por lo que su biodisponibilidad es mayor que los medicamentos herbales simples a través de vías orales, tópicas, transdérmicas u otras.
- Los compuestos activos pueden protegerse de las secreciones digestivas y las bacterias intestinales.
- El complejo de fitosomas es biodegradable.
- La duración de la acción en fitosomas es más larga que los medicamentos herbales convencionales.
- La capacidad de atrapamiento del compuesto activo es mayor, debido a la conjugación del compuesto activo con el PC.
- En la administración tópica, el uso de PC en la formulación de fitosomas cura la piel debido a la similitud con la membrana celular.
- La orientación hepática puede ser lograda por fitosomas, debido a su alta solubilidad en la bilis.
- El uso de PC en la formulación hepatoprotectora proporciona un efecto sinérgico debido a la propia actividad hepatoprotectora de PC.
- Son seguros y aprobados para uso farmacéutico debido al bajo perfil de toxicidad.
- Son estables como forma de dosificación semisólida debido a su hidrofobicidad.
- El valor nutricional de los compuestos activos aumenta debido a los fosfolípidos en la formulación de fitosomas.
- La preparación de la formulación de fitosomas es un método relativamente simple¹⁵.

4.3.2 Desventajas

Surgen múltiples esfuerzos para evitar las desventajas que se pueden generar en ciertas ocasiones durante la extracción de compuestos naturales, por esto se ha dado como

resultado la implementación de otras técnicas conocidas como “técnicas verdes” que además de implementar ventajas en el proceso de extracción, no impactan negativamente al medio ambiente, ya que en muchas ocasiones reducen el uso de disolventes orgánicos o bien, emplean disolventes verdes⁷².

En la actualidad, las técnicas de extracción convencionales como la maceración, soxhlet y el calentamiento-reflujo entre otras, se han seguido utilizando debido a su principal ventaja como lo es el procesos de extracción más económicos. Sin embargo, estas metodologías presentan diversas desventajas, como largos tiempos de extracción y requerimiento de altas cantidades de disolventes. Es por lo hasta aquí expuesto que se han implementado metodologías de extracción alternativas que cumplen con los principios de la química verde, como son las extracciones asistidas: por ultrasonido (EAU), microondas (EAM) y con fluidos supercríticos (EAFS). Estos métodos de extracción, alternos a los convencionales, han logrado despertar el interés de los investigadores como futuras perspectivas de aplicación, con altos rendimientos, para la recuperación de compuestos bioactivos de los residuos de frutos cítricos, en menor tiempo de extracción, empleando disolventes verdes⁷².

La razón de que esto sea importante se debe a que en muchos estudios donde se realiza la extracción de compuestos naturales, tales como los polifenoles, en los cuales se pueden implementar estas técnicas, ayudando a mejorar la calidad del preparado natural. La extracción por métodos alternativos juega un papel relevante por las ventajas que posee, para aplicarse a escala industrial. Por esto, la extracción asistida por ultrasonido es la más estudiada y ofrece mejores rendimientos que las técnicas convencionales, incluso que la maceración, e impacta notablemente en la disminución de la contaminación al medio ambiente, por el bajo consumo de disolventes orgánicos y de gasto energético. Aunado a esto, también es necesario, el aprovechamiento integral de los residuos agroindustriales generados a nivel mundial, con el propósito de brindarles un valor agregado y disminuir la contaminación ambiental generada por la acumulación de este tipo de materiales⁷².

Pueden existir múltiples desventajas cuando se realiza un proceso de extracción de compuestos naturales, ya sean polifenoles u otros, el hecho de que este proceso requiera una técnica adecuada, dependiendo del compuesto que se vaya a extraer, o bien en la técnica para

desarrollar el fitosoma. Si bien se ha mencionado el proceso de preparación de fitosomas no es tan complejo, pero si conlleva otras limitantes, muchos estudios mencionan la dificultad para recolectar ciertas plantas que se quieren utilizar para tratar patologías, también se toma en cuenta la manera en que esa planta fue cuidada o bien en el estado que esta se encuentra disponible, eso limita, en cierto grado, la utilización de estos sistemas de administración de fármacos. Por otro lado, también se expone a que las realizaciones de estos procesos requieren mucho tiempo y además exactitud para obtener los extractos necesarios, se expone que de una cantidad grande de planta que se puede utilizar para su desarrollo se extraen cantidades muy pocas de sus fitocompuestos, entonces no se generan cantidades grandes de estos para poder realizar administraciones orales o tópicas por medio de fitosomas.

A pesar de su potencial para obtener beneficios prometedores para la salud, los compuestos botánicos a menudo muestran una solubilidad en agua deficiente y una absorción intestinal limitada, lo que generalmente dificulta cualquier biodisponibilidad oral significativa. Para una bioabsorción óptima, los derivados naturales deben tener un buen equilibrio entre hidrofiliidad (para disolverse en los fluidos gastrointestinales) y lipofilia (para cruzar biomembranas lipídicas). Por lo tanto, el aspecto clave no es la cantidad de principio activo que se puede entregar en el cuerpo, sino la "optimización" de su bioabsorción, permitiendo que la cantidad adecuada de compuestos naturales libere su potencial óptimo en términos de beneficios para la salud, de acuerdo con el perfil fitoquímico original de los derivados naturales seleccionados.

Se destaca que en ciertos estudios realizados a pacientes con psoriasis donde se administró la Meriva, la cual es un medicamento a base de Curcumina Fitosomado, este fármaco es administrado por vía oral en dosis de 500mg dos veces al día, es un medicamento que se encuentra patentado por la industria Indena. Para este estudio utilizaron este fármaco, donde 31 pacientes recibieron el producto del estudio y 2 de 3 pacientes recibieron un placebo, estos informaron un evento adverso. El paciente que se trató con Meriva se quejó de diarrea durante dos días y decidió interrumpir el protocolo del estudio después de ocho semanas, esta diarrea también fue asociada con fiebre, así como otros síntomas de gastroenteritis viral, sin embargo, para este estudio no fue posible evaluar la etiología exacta ni atribuir el efecto adverso al producto del estudio. Por otro lado, a los dos pacientes que se

les administro placebo, uno de estos se quejó de una erupción papular en la cara, que ocurrió después de cinco semanas de terapia, la cual fue atribuida al producto del estudio y el paciente decidió retirarse. El otro sufrió náuseas que ocurrieron después de tres semanas y persistieron durante dos semanas hasta la interrupción de la terapia⁶¹.

Por esta razón se determina que este fármaco o bien el uso de medicamentos fitosomado no generan efectos adversos en grado importante o que comprometan la salud de las personas, dado que solo el malestar gastrointestinal es uno de los más asociados, pero no se pudo comprobar que sea por el uso del mismo Meriva, sino que se limita al hecho que fue por la gastroenteritis que mostró el paciente. Se resalta que se puede utilizar hasta en dosis más altas a las establecidas.

Se menciona que la realización de pruebas organolépticas, pH, son de suma importancia, ya que en ocasiones donde presente viscosidad como en las cremas o los geles, si estos no poseen una consistencia adecuada o bien tengan ciertas partículas que puedan comprometer la estabilidad del producto, es un aspecto negativo a resaltar. El pH correcto para la administración de esta forma farmacéutica sobre la piel es de 5,5 a 5,7, según establece la literatura, en casos donde estas preparaciones fitosomales no tengan pH correctos, o bien sean muy ácidos, puede empeorar la patología que se expone según el tratamiento.

En el estudio realizado para crear una formulación de hidrogeles de complejo de fitosomas de ácido 18 β -glicirretínico/fosfolipido, presenta ciertas alteraciones cuando se expone al mezclado y también a ciertas temperaturas. Donde la dispersabilidad de 18 β -GAP en vehículos acuosos se vio afectada por la agitación como se mencionó anteriormente y adición del etanol cosolvente. Ciertas características reológicas, demostraron que durante el almacenamiento de los hidrogeles a la temperatura elevada condujo a ciertos cambios en la apariencia del gel preparado, se generó una contracción del gel, esto debido a un aumento de la evaporación del agua. Por esta razón se denota que el gel se mantiene estable, pero que si se generaron ciertos cambios en las características organolépticas⁶⁴.

Por esta razón, durante el proceso tanto de extracciones de polifenoles con actividades farmacológicas establecidos, así como el proceso de preparación de fitosomas se pueden ver afectados por su método de preparación, donde no solo puede afectar la estabilidad y eficacia del mismo, sino también puede influir, en cierta medida, en el medio ambiente, pero de igual

manea estas limitantes pueden cambiar y aun así generar un buen proceso de formación de fitosomas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

El objetivo número uno pretende identificar las plantas que proveen la posibilidad de extracción de fitocompuestos polifenólicos con potencial efecto terapéutico en problemas tópicos.

- La identificación de diferentes grupos de plantas, así como sus compuestos principales; donde destacan los polifenoles en su mayoría, el grupo de flavonoides, grupos fenólicos, taninos, triterpenoides, metabolitos secundarios, se demuestra el efecto farmacológico en diferentes afectaciones a nivel tópico, como lo son: inflamación de la piel por exposición a rayos ultravioleta, efecto calmante para la picazón, antioxidante, psoriasis, edema auricular, cicatrizante, analgésico, acné, dermatitis atópica, blanqueador de la piel, pérdida de cabello y envejecimiento son las más mencionadas en estos estudios. El efecto positivo generado por los mismos, ayuda al desarrollar nuevas oportunidades para el tratamiento de patologías de manera más segura y eficaz.
- Se expone la existencia de varios grupos de plantas como nuevas oportunidades para el desarrollo de compuesto fitosomales, estos grupos herbales pueden ser sometidos a procesos de extracción, los cuales ayudan a cumplir el objetivo de extraer los polifenoles necesarios para generar una actividad tópica sobre alguna patología.

El objetivo dos, presenta la comparación las propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los sistemas nanofitosomales desarrollados para el tratamiento de afecciones tópicas en función del método de preparación empleado.

- Con base en lo desarrollado la vía de administración no genera gran impacto, a pesar de la baja biodisponibilidad en muchas ocasiones ofrece la vía oral, a pesar de esto la administración de compuestos herbales a base de fitosomas ayuda a mejorar, tanto la biodisponibilidad por vía oral, como también la permeabilidad por vía tópica, como se demuestra en diversos estudios donde no solo se plantea el efecto de los fitosomas a base de hierbas, sino también, que este mismo no genera ninguna irritación cuando se administra por esta vía. De esta manera demuestra la seguridad en el uso de estos

sistemas, ayudando a disminuir los efectos adversos que pueden llegar a generar la administración de estos compuestos en otras formas.

- La poca permeabilidad y la escasa solubilidad del extracto causan un factor importante para la baja biodisponibilidad oral. Es esencial reconocer las fuentes fundamentales de escasa absorción oral, y existe una gran demanda para mejorar la biodisponibilidad de dicha molécula de fármaco mediante la modificación en el proceso de formulación, así como los son los fitosomas, los cuales en su mayoría ayudan a mejorar todos estos factores antes mencionados.
- Los fitosomas permiten a los productos farmacéuticos fabricantes proporcionar nuevos fármacos que utilizan drogas solubles en agua y proporciona nuevos desarrollos en la industria médica. En la actualidad, los fitosomas se utilizan principalmente en cosméticos para suministrar sustancias solubles en agua a la piel. De esta manera, la tecnología puede ser efectiva para entregar el producto por vía tópica y oral.
- Se demuestra que dentro de los factores que pueden perjudicar el proceso de extracción de los compuestos naturales para el desarrollo de fitosomas, se encuentra la contaminación del mismo por medio del equipo utilizado, además de las fallas que se pueden generar en los métodos de extracción como el equipo de microondas, también de establecer que la cantidad de sustancia obtenida puede ser una limitante del proceso.
- No se muestra información para el desarrollo de compuestos fitosomales a base de fármacos sintéticos, estos se determinan que son preferibles para compuestos polifenólicos es decir derivados naturales, los cuales permiten que se desarrolle el sistema desde su síntesis. Por lo que estos compuestos a base de fármacos sintéticos se prefieren para la preparación de liposomas, ya que así lo establece la literatura.
- La utilización de la técnica de precipitado solvente/antisolvente es muy utilizada para el proceso de preparación de nanosistemas, así como el uso de la técnica de caracterización, como la dispersión dinámica de luz, se efectúa en gran medida para la determinación del tamaño de partícula, así como la potencial zeta.

Con base en el objetivo número tres, respecto a evaluación de los resultados sobre la eficacia y desempeño *in vitro* e *in vivo* de los tratamientos fitosomales para condiciones tópicas, reportados en la literatura.

- Los estudios *in vivo* e *in vitro* ayudan a demostrar el efecto de estos compuestos sobre la piel o dependiendo de su vía de administración, la existencia de ambos grupos de estudios, ayudan a generar nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevos fármacos a base de compuesto naturales.
- Se determinó que los compuestos herbales expuestos, que según su perfil farmacológico y farmacocinéticos en el cuerpo, contribuyen con los procesos antiinflamatorios. Lo que permite seleccionar las hierbas y sus extractos sobre la base de su naturaleza, disponibilidad, método de estimación, estabilidad y utilidad de formulación desarrollada, así como la investigación previa informada.
- Se determina la importancia de la aplicación de la formulación fitosomal como agente farmacéutico tópico y cosméticos con seguridad y eficacia mejoradas dan como resultado la utilización adecuada de los medicamentos a base de hierbas y el costo producto farmacéutico eficaz.
- Los cosmeceúticos de base sintética fueron los principales productos cosméticos comercializados. Sin embargo, más recientemente, debido a un aumento en la conciencia de la salud por parte de los consumidores, la toxicidad asociada con los ingredientes sintéticos ha estado generando preocupaciones. La solución para superar este problema de toxicidad no deseada parece ser el uso de compuestos fitosomales derivados de plantas que ya han demostrado mejorar la belleza y prevenir, mitigar o tratar algunas afecciones patológicas.
- Se muestra que es viable el uso de los fitosomas para el desarrollo de fitofármacos a través de compuestos naturales.

5.2 Recomendaciones

- El desarrollo de nuevos sistemas fitosomales a base de fitocompuestos, en diferentes aplicaciones, para el bien en la salud de las personas, crea gran impacto y son de gran utilidad para muchos fármacos que presentan ciertos problemas de absorción, disminuyendo su biodisponibilidad. Por esta razón la presencia de

plantas de las cuales se pueden realizar la extracción de diferentes polifenoles, que generen diferentes actividades farmacológicas, abren nuevas oportunidades para el desarrollo de estos compuestos, por eso se recomienda el uso de estas nanotecnologías nuevas para la creación de oportunidades de desarrollo de fármacos a base de hierbas naturales.

- Se recomienda a la Universidad Internacional de Américas, impulsar a la población estudiantil en el aprendizaje de temas relacionados con la formación de fitosomas a base de compuestos naturales y sintéticos.
- A los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas se les recomienda que empleen como base el presente trabajo de investigación, para que puedan realizar la extracción de fitocompuesto para la creación de fitosomas, como sistemas novedosos de administración de fármacos.
- A los farmacéuticos se les sugiere implementar la investigación de temas relacionados sobre la creación de estos compuestos, para garantizar compuestos que tengan mayor biodisponibilidad y así contribuir con la mejora de la salud en todas aquellas personas que presentan afectaciones a nivel tópico y que se pueden tratar por medio de estos.
- Se podría considerar realizar una terapia combinada utilizando fitosomas, donde se obtiene lo mejor del fitocomponentes es decir los polifenoles y se podrían encapsular con un agente sintéticos, que genere un efecto sinérgico, ayudando a aumentar el efecto del polifenol o por el contrario del agente sintético

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhapte V, Pokharkar V. Chapter 13 - Nanosystems for drug delivery: Design, engineering, and applications. En: Shukla AK, Iravani S, editores. Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 321-45. (Micro and Nano Technologies). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081025796000137>
2. Mota AH, Rijo P, Molpeceres J, Reis CP. Broad overview of engineering of functional nanosystems for skin delivery. International Journal of Pharmaceutics [Internet]. 5 de noviembre de 2017 [citado 2 de octubre de 2022];532(2):710-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317306816>
3. Teja PK, Mithiya J, Kate AS, Bairwa K, Chauthe SK. Herbal nanomedicines: Recent advancements, challenges, opportunities and regulatory overview. Phytomedicine [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];96:153890. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S094471132100430X>
4. Khogta S, Patel J, Barve K, Londhe V. Herbal nano-formulations for topical delivery. Journal of Herbal Medicine [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 2 de octubre de 2022];20:100300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210803319300478>
5. Sahu RK, Khan J. Chapter 7 - Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs. En: Nayak AK, Pal K, Banerjee I, Maji S, Nanda U, editores. Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 229-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128200438000098>
6. Kaur G, Kaur P, Madaan P, Verma R, Chandel P, Salgotra T, et al. Chapter 4 - Herbal bioactives in transdermal drug delivery system. En: Bakshi IS, Bala R, Madaan R, Sindhu RK, editores. Herbal Bioactive-Based Drug Delivery Systems [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 93-110. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128243855000169>
7. Semalty A, Semalty M, Rawat MSM, Franceschi F. Supramolecular phospholipids–polyphenolics interactions: The PHYTOSOME® strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. Fitoterapia [Internet]. 1 de julio de 2010 [citado 2 de octubre de 2022];81(5):306-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X09002561>
8. Alcalá-Alcalá S, Quintanar-Guerrero D, Alcalá-Alcalá S, Quintanar-Guerrero D. La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. Mundo nano Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología [Internet]. junio de 2014

- [citado 2 de octubre de 2022];7(12):32-48. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2448-56912014000100032&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Nagoba B, Davane M. Studies on wound healing potential of topical herbal formulations- do we need to strengthen study protocol? *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 2 de octubre de 2022];10(4):316-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0975947618307344>
 10. Costa G, Ferreira JP, Vitorino C, Pina ME, Sousa JJ, Figueiredo IV, et al. Polyphenols from *Cymbopogon citratus* leaves as topical anti-inflammatory agents. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 3 de febrero de 2016 [citado 2 de octubre de 2022];178:222-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874115302695>
 11. Ju Ho P, Jun Sung J, Ki Cheon K, Jin Tae H. Anti-inflammatory effect of *Centella asiatica* phytosome in a mouse model of phthalic anhydride-induced atopic dermatitis. *Phytomedicine* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 2 de octubre de 2022];43:110-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711318301132>
 12. Guan J, Chen W, Yang M, Wu E, Qian J, Zhan C. Regulation of in vivo delivery of nanomedicines by herbal medicines. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];174:210-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X21001150>
 13. Khan A, Qadir A, Ali F, Aqil Mohd. Phytoconstituents based nanomedicines for the management of psoriasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];64:102663. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224721003439>
 14. Cvejić J, Atanacković Krstonošić M, Mikulić M, Miljić U. Chapter 7 - Polyphenols. En: Galanakis CM, editor. *Nutraceutical and Functional Food Components (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 243-312. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032385052000012X>
 15. Karpuz M, Gunay MS, Ozer AY. Chapter 18 - Liposomes and phytosomes for phytoconstituents. En: Singh MR, Singh D, Kanwar JR, Chauhan NS, editores. *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents* [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 2 de octubre de 2022]. p.

- 525-53. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128196663000183>
16. Alonso MJ, Allué J. Fitosomas: un desarrollo tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de los extractos vegetales. *Revista de Fitoterapia*. 1 de enero de 2015;15:109.
 17. Aziz ZAA, Mohd Setapar SH. 9 - Current status and future prospect of nanotechnology incorporated plant-based extracts in cosmeceuticals. En: Mohd Setapar SH, Ahmad A, Jawaaid M, editores. *Nanotechnology for the Preparation of Cosmetics Using Plant-Based Extracts* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 235-61. (Micro and Nano Technologies). Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128229675000096>
 18. Stegemann S, Sheehan L, Rossi A, Barrett A, Paudel A, Crean A, et al. Rational and practical considerations to guide a target product profile for patient-centric drug product development with measurable patient outcomes – A proposed roadmap. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];177:81-8. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641122001291>
 19. Zhao S, Huang C, Yue X, Li X, Zhou P, Wu A, et al. Application advance of electrosprayed micro/nanoparticles based on natural or synthetic polymers for drug delivery system. *Materials & Design* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];220:110850. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264127522004725>
 20. Weber W, Fussenegger M. The impact of synthetic biology on drug discovery. *Drug Discovery Today* [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 2 de octubre de 2022];14(19):956-63. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644609002220>
 21. David F, Davis AM, Gossing M, Hayes MA, Romero E, Scott LH, et al. A Perspective on Synthetic Biology in Drug Discovery and Development—Current Impact and Future Opportunities. *SLAS Discovery* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];26(5):581-603. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2472555222067132>
 22. Susanna D, Balakrishnan RM, Ponnan Ettiyappan J. Comprehensive insight into the extract optimization, phytochemical profiling, and biological evaluation of the medicinal plant *Nothapodytes foetida*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*

- [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];42:102365. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878818122000925>
23. Sharma M, Kaushik P. Vegetable phytochemicals: An update on extraction and analysis techniques. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];36:102149. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878818121002450>
 24. Manzoor M, Singh J, Gani A, Noor N. Valorization of natural colors as health-promoting bioactive compounds: Phytochemical profile, extraction techniques, and pharmacological perspectives. *Food Chemistry* [Internet]. 15 de noviembre de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];362:130141. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881462101147X>
 25. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J Pharm Bioallied Sci.* marzo de 2020;12(1):1-10.
 26. Gullón P, Gullón B, Astray G, Costa P, Lorenzo JM. 2 - Modeling approaches to optimize the recovery of polyphenols using ultrasound-assisted extraction. En: Barba FJ, Cravotto G, Chemat F, Rodriguez JML, Munekata PES, editores. *Design and Optimization of Innovative Food Processing Techniques Assisted by Ultrasound* [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 15-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128182758000040>
 27. Lee TH, Lee CH, Ong PY, Wong SL, Hamdan N, Ya'akob H, et al. Comparison of extraction methods of phytochemical compounds from white flower variety of *Melastoma malabathricum*. *South African Journal of Botany* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];148:170-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629922001879>
 28. Mishra DK, Shandilya R, Mishra PK. Lipid based nanocarriers: a translational perspective. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 2 de octubre de 2022];14(7):2023-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963418304787>
 29. Parmar PK, Wadhawan J, Bansal AK. Pharmaceutical nanocrystals: A promising approach for improved topical drug delivery. *Drug Discovery Today* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 2 de octubre de 2022];26(10):2329-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644621003123>
 30. Kakade P, Chatterjee A, Pandya A, Disouza J, Patravale V. Carbohydrate anchored lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 25 de abril de 2022

- [citado 2 de octubre de 2022];618:121681. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517322002368>
31. Bilia AR, Bergonzi MC, Guccione C, Manconi M, Fadda AM, Sinico C. Vesicles and micelles: Two versatile vectors for the delivery of natural products. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 2 de octubre de 2022];32:241-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224715300174>
 32. Sainaga Jyothi VGS, Ghouse SM, Khatri DK, Nanduri S, Singh SB, Madan J. Lipid nanoparticles in topical dermal drug delivery: Does chemistry of lipid persuade skin penetration? *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];69:103176. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722000855>
 33. Pathak C, Vaidya FU, Pandey SM. Chapter 3 - Mechanism for Development of Nanobased Drug Delivery System. En: Mohapatra SS, Ranjan S, Dasgupta N, Mishra RK, Thomas S, editores. *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems* [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 35-67. (Micro and Nano Technologies). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012814029100003X>
 34. Patil RM, Deshpande PP, Aalhat M, Gananadhamu S, Singh PK. An Update on Sophisticated and Advanced Analytical Tools for Surface Characterization of Nanoparticles. *Surfaces and Interfaces* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];33:102165. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468023022004333>
 35. Zakaria F, Ashari SE, Mat Azmi ID, Abdul Rahman MB. Recent advances in encapsulation of drug delivery (active substance) in cubosomes for skin diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];68:103097. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224722000065>
 36. Islam MM, Nagaraja S, Hafsa NE, Meravanige G, Asdaq SMB, Anwer MdK. Polyphenol chrysin for management of skin disorders: Current status and future opportunities. *Journal of King Saud University - Science* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];34(5):102026. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364722002075>
 37. Palai S, Kesh SS. 10 - Plants and phytochemicals against accidental plant skin poisoning. En: Mtewa AG, Egbuna C, editores. *Phytochemistry, the Military and Health*

- [Internet]. Elsevier; 2021 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 193-218. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012821556200013X>
38. Gorain B, Pandey M, Leng NH, Yan CW, Nie KW, Kaur SJ, et al. Advanced drug delivery systems containing herbal components for wound healing. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 5 de abril de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];617:121617. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517322001727>
 39. Varadkar M, Gadgoli C. Preparation and evaluation of wound healing activity of phytosomes of crocetin from *Nyctanthes arbor-tristis* in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 2 de octubre de 2022];12(4):354-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411021001255>
 40. Menaa F, Menaa A, Menaa B. Chapter 65 - Polyphenols Nano-Formulations for Topical Delivery and Skin Tissue Engineering. En: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editores. *Polyphenols in Human Health and Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 2 de octubre de 2022]. p. 839-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984562000657>
 41. Santos AC, Rodrigues D, Sequeira JAD, Pereira I, Simões A, Costa D, et al. Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytocompounds-based formulations. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 15 de diciembre de 2019 [citado 2 de octubre de 2022];572:118787. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319308324>
 42. Barani M, Sangiovanni E, Angarano M, Rajizadeh MA, Mehrabani M, Piazza S, et al. Phytosomes as Innovative Delivery Systems for Phytochemicals: A Comprehensive Review of Literature. *IJN* [Internet]. 15 de octubre de 2021 [citado 9 de octubre de 2022];16:6983-7022. Disponible en: <https://www.dovepress.com/phytosomes-as-innovative-delivery-systems-for-phytochemicals-a-compreh-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
 43. Lu M, Qiu Q, Luo X, Liu X, Sun J, Wang C, et al. Phyto-phospholipid complexes (phytosomes): A novel strategy to improve the bioavailability of active constituents. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. mayo de 2019 [citado 8 de octubre de 2022];14(3):265-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1818087617309297>
 44. Clogston JD. The importance of nanoparticle physicochemical characterization for immunology research: What we learned and what we still need to understand. *Advanced*

- Drug Delivery Reviews [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 9 de octubre de 2022];176:113897. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X21002908>
45. Murugesan MP, Venkata Ratnam M, Mengitsu Y, Kandasamy K. Evaluation of anti-cancer activity of phytosomes formulated from aloe vera extract. *Materials Today: Proceedings* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 9 de octubre de 2022];42:631-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221478532038648X>
 46. Gautam M, Thapa RK, Gupta B, Soe ZC, Ou W, Poudel K, et al. Phytosterol-loaded CD44 receptor-targeted PEGylated nano-hybrid phyto-liposomes for synergistic chemotherapy. *Expert Opinion on Drug Delivery* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 9 de octubre de 2022];17(3):423-34. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2020.1727442>
 47. Pu Y, Zhang X, Zhang Q, Wang B, Chen Y, Zang C, et al. 20(S)-Protopanaxadiol Phospholipid Complex: Process Optimization, Characterization, In Vitro Dissolution and Molecular Docking Studies. *Molecules* [Internet]. 19 de octubre de 2016 [citado 9 de octubre de 2022];21(10):1396. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272886/>
 48. Ghanbarzadeh B, Babazadeh A, Hamishehkar H. Nano-phytosome as a potential food-grade delivery system. *Food Bioscience* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 8 de octubre de 2022];15:126-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212429216300529>
 49. Alharbi WS, Almughem FA, Almehmady AM, Jarallah SJ, Alsharif WK, Alzahrani NM, et al. Phytosomes as an Emerging Nanotechnology Platform for the Topical Delivery of Bioactive Phytochemicals. *Pharmaceutics* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 9 de octubre de 2022];13(9):1475. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1475>
 50. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 8 de octubre de 2022];85:102-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07533332216320741>
 51. Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, Morazzoni P, Steward WP, Gescher AJ. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 1 de julio de 2007

- [citado 8 de octubre de 2022];60(2):171-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0355-x>
52. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation. *J Nat Prod* [Internet]. 25 de abril de 2011 [citado 8 de octubre de 2022];74(4):664-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/np1007262>
 53. Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciammaichella G, Cornelli U, et al. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *PANMINERVA MEDICA*. 2012;54(4):6.
 54. Franceschi F, Feregalli B, Togni S, Cornelli U, Giacomelli L, Eggenhoffner R, et al. A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva®) preserves muscular mass in healthy aging subjects. :5.
 55. Maramaldi G, Togni S, Pagin I, Giacomelli L, Cattaneo R, Eggenhöffner R, et al. Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: a single-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 26 de febrero de 2016 [citado 9 de octubre de 2022];9:55-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777224/>
 56. Hoque M, Agarwal S, Gupta S, Garg S, Syed I, Rupesh A, et al. 3.34 - Lipid Nanostructures in Food Applications. En: Knoerzer K, Muthukumarappan K, editores. *Innovative Food Processing Technologies* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2021 [citado 8 de octubre de 2022]. p. 565-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081005965230473>
 57. Gullón B, Lú-Chau TA, Moreira MT, Lema JM, Eibes G. Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in Food Science & Technology* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 31 de octubre de 2022];67:220-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224416305842>
 58. Hu XY, Lou H, Hageman MJ. Preparation of lapatinib ditosylate solid dispersions using solvent rotary evaporation and hot melt extrusion for solubility and dissolution enhancement. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 31 de octubre de 2022];552(1):154-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318307191>
 59. Guntero VA, Longo MB, Ciparicci SA, Martini RE, Andreatta AE. COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE POLIFENOLES A PARTIR DE RESIDUOS DE LA INDUSTRIA VITIVINÍCOLA. :9.

60. Togni S, Maramaldi G, Pagin I, Cattaneo R, Eggenhoffner R, Giacomelli L. ARTICOLI ORIGINALI -ORIGINAL ARTICLES Quercetin-phytosome 2% cream: evaluation of the potential photoirritant and sensitizing effects Crema quercetina-fitosoma al 2%: valutazione dei potenziali effetti fotoirritanti e sensibilizzanti. 26 de septiembre de 2016;18.
61. Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *BioMed Research International* [Internet]. 18 de mayo de 2015 [citado 31 de octubre de 2022];2015:e283634. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/283634/>
62. Damle M, Mallya R. Development and Evaluation of a Novel Delivery System Containing Phytospholipid Complex for Skin Aging. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 1 de noviembre de 2022];17(3):607-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0386-x>
63. Naik AA, Gadgoli CH, Naik AB. Formulation Containing Phytosomes of Carotenoids from *Nyctanthes Arbor-tristis* and *Tagetes Patula* Protect D-galactose Induced Skin Aging in Mice. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology* [Internet]. 7 de septiembre de 2022 [citado 1 de noviembre de 2022];100070. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S277237122200050X>
64. Djekic L, Krajišnik D, Mićić Z, Čalića B. Formulation and physicochemical characterization of hydrogels with 18 β -glycyrrhetic acid/phospholipid complex phytosomes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 1 de noviembre de 2022];35:81-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322471630137X>
65. Gibi M. Development and Characterization of *Morinda Citrifolia* Phytosomal Gel for Topical Application [Internet] [masters]. KMCH College of Pharmacy, Coimbatore; 2017 [citado 2 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/6486/>
66. Mazumder A, Dwivedi A, du Preez JL, du Plessis J. In vitro wound healing and cytotoxic effects of sinigrin-phytosome complex. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 10 de febrero de 2016 [citado 1 de noviembre de 2022];498(1):283-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315304282>
67. Sandhya S, Chandra SJ, Vinod KR, Rao K, Banji D. Preclinical studies of a novel polyherbal phyto-complex hair growth promoting cream. *Asian Pacific Journal of*

- Tropical Biomedicine [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 2 de noviembre de 2022];2(1, Supplement):S296-304. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169112601774>
68. Ayyad SEN, Basaif SA, Al-Saggaf AT, Alarif WM. Vincamine and 14-epi-vincamine indole alkaloids from *Ambelania occidentalis*. Journal of Saudi Chemical Society [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 1 de noviembre de 2022];16(4):419-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131961031100041X>
 69. Madinaveitia A, Reina M, de la Fuente G, Gonzalez AG, Valencia E. Obovamine, a New Indole Alkaloid from *Stemmadenia obovata*. J Nat Prod [Internet]. 1 de enero de 1996 [citado 2 de noviembre de 2022];59(2):185-9. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np960049b>
 70. Mohammadi Z, Sharif Zak M, Majdi H, Mostafavi E, Barati M, Lotfimehr H, et al. The effect of chrysin–curcumin-loaded nanofibres on the wound-healing process in male rats. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology [Internet]. 4 de diciembre de 2019 [citado 21 de octubre de 2022];47(1):1642-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1594855>
 71. Zhu L, Lu Y, Yu WG, Zhao X, Lu YH. Anti-photoageing and anti-melanogenesis activities of chrysin. Pharmaceutical Biology [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 1 de noviembre de 2022];54(11):2692-700. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1179334>
 72. Wong-Paz JE, Aguilar-Zárate P, Veana F, Muñoz-Márquez DB, Wong-Paz JE, Aguilar-Zárate P, et al. Impacto de las tecnologías de extracción verdes para la obtención de compuestos bioactivos de los residuos de frutos cítricos. TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas [Internet]. 2020 [citado 3 de noviembre de 2022];23. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-888X2020000100210&lng=es&nrm=iso&tlng=es

CAPÍTULO VII-ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.

Autor/Revista/ Año	Re	Título de artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Teja PK, Mithiya J, Kate AS, Bairwa K, Chauthi SK / Fitomedicina/ 2022	3	Nanomedicinas herbales: avances recientes, desafíos, oportunidades y visión general regulatoria.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Los datos científicos proporcionados en este artículo de revisión se recuperan mediante un análisis exhaustivo de numerosos artículos de investigación y revisión, libros de texto y patentes buscados utilizando las herramientas de búsqueda electrónica	Los autores sugirieron la idoneidad de la nanoformulación para un tipo particular de extractos o fracción enriquecida de fitoconstituyentes en función de su perfil de solubilidad y permeabilidad (similar a la clase de fármacos BCS), está bien estabilizado que las nanomedicinas herbales son más seguras, tienen una mayor biodisponibilidad y tienen un mayor valor terapéutico que las drogas herbales y sintéticas convencionales.
Ju H, Junglun S, Kimki C, Hong J / Fitomedicina/ 2018	11	Efecto antiinflamatorio del fitosoma Centella asiática en un modelo de ratón de dermatitis atópica inducida por anhídrido ftálico.	Revisión experimental	2	Ratones	No indica	Se demostró que el fitosoma de centella asiática atenúa la activación de NF- κ B, contribuyendo a los niveles reducidos de TNF- α e IL-1 β y a la reducción de la expresión de iNOS y COX-2. Por lo tanto, nuestros datos sugieren que el fitosoma AC debe considerarse un agente candidato para la terapia de la dermatitis atópica.
Karpuz M, Silindir M, Yekta A	15	Liposomas y fitosomas para fitoconstituyentes	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Se determina que la terapia efectiva también se puede realizar administrando dosis disminuidas de activos vegetales y bioactivos encapsulados en liposomas o fitosomas de base vesicular lipídica. Los teranósticos también se pueden realizar para fitosomas y liposomas encapsulados de extractos de plantas para una terapia personalizada en un futuro muy cercano.
Costa G, Ferreira J, Piña	10	Polifenoles de hojas de Cymbogon	Revisión experimental	2	Ratones	Indica una preparación del	El análisis de textura reveló diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros probados a CcF

M, Sousa J, Figueiredo I, Batista T / J.Ethnopharmacol / 2016		citratus como agentes antiinflamatorios tópicos				extracto de la planta <i>Cymbopogon citratus</i> , mediante diferentes métodos de extracción y su aplicación en ratones para el edema.	+ CcT, apoyando su aplicación tópica. Los experimentos de liberación condujeron a la detección de los compuestos fenólicos de cada muestra en el medio receptor y se cuantificaron los seis flavonoides principales, por HPLC-PDA: carlinósido, isoorientina, kurilesina A y casiaoccidentina B. destacan la <i>C.citratus</i> tienen una potencial actividad tópica antiinflamatoria, lo que sugiere su aplicación prometedora en el tratamiento de patologías inflamatorias de la piel.
Varadkar M, Gadgoli C / JTCM/ 2022	39	Preparación y evaluación de la actividad cicatrizante de heridas de fitosomas de <i>Nyctanthes arbor-tristis</i> en ratas.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	Ratones	No indica	Se encontró que la estabilidad de la crocetina aumentaba debido al atrapamiento en fitosomas. Los estudios revelaron que ambos tipos de heridas tras el tratamiento con fitosomas de crocetina que contienen gel, indicaron un buen potencial de cicatrización de heridas, ya que el período de epitelización disminuyó significativamente ($P < 0,001$) en comparación con el grupo control. Crocetina del cáliz tubular de <i>Nyctanthes arbor-tristis</i> indicado como fitoconstituyente potencial para la cicatrización de heridas
Mahammed M, Sreeharsha N, Noor E, Girish M, Syed M Khalid A / J.King Saud Univ / 2022	36	Polifenol crisina para el tratamiento de trastornos de la piel: estado actual y oportunidades futuras.	Revisión sistémica explorativa	5	N/A	No indica	Se utiliza cada vez más en cosméticos antienvjecimiento para la piel, especialmente aquellos para reducir las ojeras. Sin embargo, la crisina aún no se traduce clínicamente como un medicamento. Esta revisión destaca el potencial y el alcance futuro de la crisina como agente terapéutico en trastornos de la piel y también como cosmético.
Mena F, Mena A, Mena B / Polifenoles en la salud humana y la enfermedad/ 2014	40	Nanoformulaciones de polifenoles para la administración tópica y la ingeniería de tejidos cutáneos.	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Se determina la importancia de los polifenoles disponibles en sus formas a granel y nano que se utilizan para la aplicación transdérmica y la ingeniería de la piel (por ejemplo, reparación de tejidos, como cicatrización / cicatrización de heridas).

Barani M, Sangiovani E, Rajizedh M, Mehrabani M, Piazza S, Gangadharappa H, Pardakhty A, Mehrbani M, DeliAgil M, Nematollahi M/ J.Nanomedicine / 2021	42	Los fitosomas como sistemas innovadores de suministro de fitoquímicos: una revisión exhaustiva de la literatura	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Estos resultados confirman la mayor eficacia de los fitosomas, tanto en términos de actividad biológica como de dosis reducidas, destacando la curcumina y la silimarina como los compuestos más formulados. Finalmente, describimos los prometedores hallazgos clínicos y experimentales con respecto a las aplicaciones de los fitosomas. La conclusión de este estudio anima a los investigadores a transferir sus conocimientos de los laboratorios al mercado, para un mayor desarrollo de estos productos.
Lu M, Qiu Q, Luo X, Liu X, Sun J, Wang C, Lin X, Yihui D, Yanzhi S / AJPS/ 2019	43		Revisión sistémica explorativa	5	N/A	No indica	Con los avances en la investigación, actualizamos los últimos avances en fosfolípidos, componentes fitoactivos, solventes y proporciones estequiométricas que son esenciales para preparar complejos fosfolípidos. La caracterización y verificación estructural de complejos fosfolípidos ha sido bien establecida. La biodisponibilidad puede mejorarse significativamente con la ayuda de fosfolípidos en comparación con formas químicamente equivalentes no complejadas.
Clogston JD/Administración de medicamentos/2021	44	La importancia de la caracterización fisicoquímica de nanopartículas para la investigación en inmunología: lo que aprendimos y lo que aún necesitamos entender.	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Cada atributo crítico de calidad se discutió en términos de los parámetros, métodos y consideraciones necesarios para una caracterización fisicoquímica exhaustiva. Se abordaron las directrices generales sobre nomenclatura, controles apropiados, estabilidad y carga de fármacos, y cómo pueden influir en los resultados inmunológicos. Finalmente, se discutieron las brechas y desafíos actuales de caracterización fisicoquímica junto con el tipo de mediciones necesarias para abordarlos.
Murugesu M, Ratnam M, Mengitsu Y, Kandasamy K /Materialstoday: Proceedings/2021	45	Evaluación de la actividad anticancerígena de fitosomas formulados a partir de extracto de aloe vera.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	Las pruebas antioxidantes <i>in vitro</i> de gel fitosomático preparado por pruebas DPPH mostraron una actividad prometedora. Las pruebas citotóxicas demostraron biocompatibilidad y un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de la línea celular de cáncer MCF-7 de un fosfolípido de aloe vera cargado. Las observaciones experimentales demostraron el potencial de los portadores de fitosomas para mejorar la administración

							oral de aloe vera al dar paso a su uso en la terapia del cáncer.
Pu Y, Zhang X, Zhang Q, Wang B, Chen Y, Zang C, Wang Y, Dong T, Zhang T /PMC/2016	47	Complejo fosfolípido 20(S)-protopanaxadiol: optimización de procesos, caracterización, disolución <i>in vitro</i> y estudios de acoplamiento molecular	Revisión sistémica explorativa	5	N/A	No indica	En este estudio, PPD-PLC fue diseñado y preparado con éxito con parámetros de proceso óptimos, que fueron desarrollados mediante la aplicación de CCD y RSD. Los productos resultantes fueron caracterizados y evaluados para confirmar el logro de propiedades fisicoquímicas favorables
Ghanbarzadeh B, Babazadeh A, Hemishehkar H /Biomedicina de alimentos/ 2016	48	Nano-fitosoma como un posible sistema de administración de grado alimenticio	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Representa las propiedades fisicoquímicas y las posibles aplicaciones del nanofitosoma como portador de compuestos bioactivos alimentarios en el desarrollo de alimentos funcionales.
Alharbi WS, Almughem FA, Almeahmady AM, Jarallah SJ, Alsharif WK, Alzahrani NM, Alsehehri A /MDPI/2021	49	Los fitosomas como plataforma de nanotecnología emergente para la administración tópica de fitoquímicos bioactivos.	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Se determina que muchos fitoquímicos se han formulado con éxito como fitosomas, y es probable que haya otros fitoquímicos que puedan beneficiarse de las formulaciones de fitosomas. La investigación futura podría considerar el uso de fitosomas con otros fitoquímicos o la incorporación de fármacos y fitoquímicos en la misma nanovesícula para producir efectos sinérgicos.
Semalty A, Semalty M, Rawat MSM, Franceschi F /Fitoterapia/ 2010	7	Interacciones fosfolípidos-polifenólicos supramoleculares: la estrategia PHYTOSOMA para mejorar la biodisponibilidad de fitoquímicos	Revisión sistémica explorativa	5	N/A	No indica	Los fosfolípidos muestran afinidad por los polifenólicos y forman aductos supramoleculares que tienen una estequiometría definida. Se determina la preparación y caracterización de los complejos de FITOSOMAS y su actividad en diversos ámbitos de aplicación medicinales (cardiovasculares, antiinflamatorios, hepatoprotectores, anticancerígenos) y cosméticos (envejecimiento de la piel)
Mirzaei H, Shakeri A,	50	Curcumina fitosomal: una	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Se proporciona un resumen conciso de las propiedades farmacocinéticas de la curcumina y los diferentes

Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A /Biomedicina y farmacoterapia/ 2017		revisión de estudios farmacocinéticos, experimentales y clínicos.					enfoques utilizados hasta ahora para la mejora de la biodisponibilidad de este fitoquímico, con un enfoque particular en la curcumina fitosomal y sus efectos informados en estudios en animales y humanos.
Marczylo TH, Verschoye RD, Cooke DN, Morazzoni P, Steward WP, Gescher AJ/ Springer /2006	51	Comparación de la disponibilidad sistémica de curcumina con la de curcumina formulada con fosfatidilcolina.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	Ratas Wistar	No indica	En contraste, las concentraciones de curcumina en la mucosa gastrointestinal después de la ingestión de Meriva fueron algo más bajas que las observadas después de la administración de curcumina no formulada. Se hicieron observaciones similares para los metabolitos de la curcumina como para el compuesto original. Los resultados sugieren que la curcumina formulada con fosfatidilcolina proporciona niveles sistémicos más altos de agente original que la curcumina no formulada.
Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciammaichella G, Cornelli U, Luzzi R, Dugall M, Cesarone M, Ippolito E, Errichi B, Ledda A, Hosoi M, Corsi M /NIH/2012	53	Meriva®, un sistema de administración de curcumina lecitinizada, en microangiopatía diabética y retinopatía.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	39 sujetos	Meriva se administró a la dosis de 2 comprimidos/día (cada comprimido contenía 500 mg de Meriva®) correspondiente a 100 mg de curcumina) durante un período de al menos 4 semanas además del plan de manejo estándar, mientras que un grupo comparable de sujetos (n = 39) siguió solo el plan de manejo estándar.	Todos los sujetos (tratamiento y controles) completaron el período de seguimiento, no hubo abandonos y Meriva® mostró una tolerabilidad óptima. A las 4 semanas, las evaluaciones microcirculatorias y clínicas indicaron una mejoría de la microangiopatía. En cuanto a la microangiopatía periférica, en el grupo Meriva® hubo una mejoría significativa en la respuesta venoarteriolar ($p<0,05$) y una disminución de la puntuación del edema periférico ($p<0,05$), signo típicamente asociado al fracaso de la respuesta venoarteriolar.
Franceschi F, Feregalli B, Togni S, Cornelli U, Giacomelli L, Eggenhoffner R,	54	Un nuevo sistema de administración de fosfolípidos de curcumina (Meriva®) preserva la masa muscular en	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	Fue un estudio de registro, suplemento, realizado en sujetos sanos > 65 años	No indica.	El estudio registro que la adición de Meriva®, ya sea o no combinado con otros suplementos nutricionales, a la dieta estandarizada y al plan de ejercicios contribuye a mejorar la fuerza y el rendimiento físico en sujetos de edad avanzada, previniendo potencialmente la aparición de sarcopenia.

Belcaro G /NIH/ 2016		sujetos sanos de edad avanzada.			con aparente pérdida de fuerza y cansancio.		
Maramaldi G, Togni S, Pagin I, Giacomelli L, Cattaneo R, Eggenhöffner R, Burastero S/PMC/2016	55	Efecto calmante y anti-picazón del fitosoma de quercetina en sujetos humanos: un estudio simple ciego.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	30 voluntarios	El estudio fue un ensayo monocéntrico, simple ciego que inscribió a un grupo de 30 voluntarios sanos.	La quercetina tiene un efecto protector de la piel contra el daño causado por una variedad de insultos, incluyendo radiación UV, histamina o contacto con compuestos químicos tóxicos. De hecho, la quercetina es capaz de reducir el enrojecimiento, la picazón y la inflamación de la piel dañada; También puede ayudar a restaurar la función de barrera de la piel, aumentar la hidratación y reducir la pérdida de agua.
Hoque M, Agarwal S, Gupta S, Garg S, Syed I, Rupesh A / Aplicaciones alimentarias, médicas y ambientales de los nanomateriales/ 2022	56	Nanoestructuras basadas en lípidos en aplicaciones alimentarias	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	El uso de componentes como proteínas, carbohidratos, monómeros poliméricos, estabilizadores y su influencia en diferentes formas físicas (películas, partículas, solución) se discutirá en este capítulo. Además, se han discutido las metodologías esenciales empleadas para formular tales estructuras de nanolípidos, las posibles aplicaciones, el papel del emulsionante y la perspectiva de este campo.
Gullón B, Lú-Chau TA, Moreira MT, Lema JM, Eibes G/ Trends foof sci technol/2017	57	Rutina: Una revisión sobre métodos de extracción, identificación y purificación, actividades biológicas y enfoques para mejorar su biodisponibilidad	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	Estas novedosas formulaciones de rutina pueden llevar a este flavonoide prometedor a la vanguardia de los nutraceuticos para la prevención y / o tratamiento de diversas enfermedades crónicas humanas.
Hu XY, Lou H, Hageman MJ/Revista internacional de farmacia/2018	58	Preparación de dispersiones sólidas de ditosilato de lapatinib mediante evaporación rotativa	Estudio de metaanálisis o experimento	2	N/A	No indica	En este estudio, se observó que los atributos críticos del material (CMA), como la carga del fármaco y el estado sólido (por ejemplo, cristalino, amorfo, no solubilizado, solubilizado), así como los parámetros críticos del proceso (CPP), como la temperatura de extrusión,

		con disolvente y extrusión de fusión en caliente para mejorar la solubilidad y la disolución	aleatorio de alta calidad				afectaron significativamente las propiedades fisicoquímicas del producto.
Guntero VA, Longo MB, Ciparicci SA, Martini RE, Andreatta AE/CSPQ/ 2015	59	Comparación de métodos de extracción de polifenoles a partir de residuos de la industria vitivinícola	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	Se estudiaron dos métodos de extracción no convencionales para extraer los compuestos fenólicos que fueron la extracción asistida por ultrasonido y extracción asistida por microondas. El contenido de polifenoles totales se determinó mediante el método de Folin-Ciocalteu por espectrofotometría. Se comparó el rendimiento de extracción y el contenido de polifenoles totales entre ambos métodos encontrando que MAE aumenta el rendimiento y reduce el tiempo de extracción.
Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M/ Dermatological experiences /2016	60	Crema de quercetina-fitosoma al 2%: evaluación de los posibles efectos fotoirritantes y sensibilizantes.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	25 voluntarios	En este ensayo único ciego realizado en 25 voluntarios sanos, se aplicó una crema de quercetina-fosfolípidos al 2% mediante un Tira adhesiva oclusiva para prueba de parche en la piel de la espalda, durante 48 horas.	Se examinó cuidadosamente el área de piel estimada y no se observaron reacciones cutáneas debido a la exposición a los rayos UVA para ninguno de los evaluados. De igual forma, el producto ensayado aplicado en condiciones oclusivas sobre la piel sana de los voluntarios, no resultó causar ninguna reacción alérgica en los períodos de observación definidos. No se observaron otros efectos adversos locales o sistémicos. Estos resultados indican que la formulación probada que contenía 2% de quercetina-fosfolípidos resultó ser ni fotoirritante ni sensibilizante dentro de las 96 horas posteriores a la aplicación. Por lo tanto, este estudio proporciona evidencia de la seguridad y tolerabilidad de la formulación tópica a base de quercetina
Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni	61	La curcumina oral (Meriva) es eficaz como tratamiento adyuvante y es capaz de reducir los	Estudio de metaanálisis o experimento	2	63 pacientes	En el presente estudio realizamos un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con	Se demostró que Meriva, una nueva forma de administración de curcumina basada en lecitina, puede considerarse como un ingrediente seguro y efectivo, útil para la terapia adyuvante de pacientes con psoriasis vulgar en placas leve a moderada tratados con esteroides

M/Hindawi/2015		niveles séricos de IL-22 en pacientes con psoriasis vulgar	aleatorio de alta calidad			placebo para evaluar la efectividad de una curcumina oral biodisponible en el tratamiento de la psoriasis.	tópicos. Entre los diversos efectos biológicos de la curcumina, la capacidad de regular a la baja la inflamación mediada por células T, y en particular la vía Th22, puede considerarse uno de los principales mecanismos por los cuales el producto puede controlar la psoriasis.
Damle M, Mallya R/Springer/2015	62	Desarrollo y evaluación de un nuevo sistema de administración que contiene complejo de fitofosfolípidos para el envejecimiento de la piel.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	La crema optimizada que contenía 1% de complejo no era irritante y se encontró que era estable durante un período de 3 meses en condiciones de estudio de estabilidad. Los estudios de difusión ex vivo mostraron que la crema de complejo de fosfolípidos de extracto tenía una mejor retención de polifenoles en la piel en comparación con la crema de extracto convencional que daba una acción tópica prolongada y más fuerte. Por lo tanto, la crema de complejo de fitofosfolípidos polihierbales segura y estable desarrollada exhibió un buen potencial como cosmeceútico antienvjecimiento.
Naik AA, Gadgoli CH, Naik AB/CCMP/2022	63	La formulación que contiene fitosomas de carotenoides de <i>Nyctanthes Arbor-tristisy Tagetes patula</i> , protege el envejecimiento cutáneo inducido por D-galactosa en ratones.	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	Los fitosomas del extracto rico en carotenoides del cáliz tubular de <i>Nyctanthes arbor-tristis</i> y los pétalos de <i>Tagetes patula</i> L. (estandarizados para el contenido de crocina y luteína) se prepararon utilizando la técnica de hidratación de película lipídica y estos fitosomas se incorporaron a la base de gel.	La crocina y la luteína tienen potencial para prevenir el envejecimiento de la piel a través de la regulación positiva del gen COL tipo I y el gen de la elastina. La regulación positiva de los genes resultó en un aumento en el grosor de la capa epidérmica y dérmica junto con la reducción del estrés oxidativo en la piel. El atrapamiento de extractos ricos en carotenoides de <i>Nyctanthes arbor-tristisy Tagetes patula</i> en fitosomas mejoró la estabilidad y eficacia de la formulación.
Djekic L, Krajišnik D, Mićic Z, Čalija B/JDDST/2016	64	Formulación y caracterización fisicoquímica de hidrogeles con fitosomas del complejo ácido 18β-	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	En este estudio se formularon, prepararon y caracterizaron los hidrogeles a base de carbómeros con 1% de 18β-GAP. Se evaluó la influencia del procedimiento de preparación, el tipo de carbómero y la adición de humectante (glicerol 10%) en las características fisicoquímicas y la estabilidad de los

		glicirretínico/fosfolípido.					hidrogeles. La dispersabilidad de 18β-GAP en vehículos acuosos se vio afectada por la agitación y adición del etanol cosolvente. Aunque no hubo indicios de desestabilización física de las muestras que se almacenaron en el termostato durante 90 días, se concluyó que para el almacenamiento prolongado son más prometedores los hidrogeles desarrollados con carga de 18β-GAP basados en Carbopol Ultrez 10.®
Mazumder A, Dwivedi A, du Preez JL, du Plessis J/Revista Internacional de Farmacia/2016	66	Cicatrización in vitro de heridas y efectos citotóxicos del complejo sinigrina-fitosoma	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	El complejo sinigrina-fitosoma resultante también proporcionó una plataforma alentadora para varias terapias de curación de heridas y, además, la formulación del fitosoma debe explorarse en un modelo animal. Se necesitan investigaciones adicionales para aumentar la potencia terapéutica de este complejo fitosomático contra las células del melanoma.
Sandhya S, Chandra SJ, Vinod KR, Rao K, Banji D/Asian Pac.J/2012	67	Estudios preclínicos de una nueva crema polihierbal fitocompleja promotora del crecimiento del cabello	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	Las hojas de T. Cucumerina y A. precatiusse extrajeron por separado con agua destilada y luego se sometieron a una prueba química preliminar. Luego se convirtió en un fitocomplejo y finalmente se formuló en una crema para el cabello.	La vista microscópica del fitocomplejo mostró la estructura de las micelas. La crema promotora del crecimiento del cabello fitocomplejo formulada tenía una consistencia suave con pH ligeramente ácido. Se observó que el porcentaje de folículos pilosos en la fase anágena aumentó considerablemente, lo que predice que la formulación puede ser utilizada en la alopecia. Como la crema para el cabello polihierbal fitocompleja al 2% no mostró ningún tipo de irritación o toxicidad para los animales de prueba, se puede sugerir que la crema preparada puede ser una mejor alternativa para los promotores sintéticos del crecimiento del cabello.
Ayyad SEN, Basaif SA, Al-Saggaf AT, Alarif WM/Revista Sociedad Química Saudita/2012	68	Alcaloides de indol de vincamina y 14-epi-vincamina de Ambelania occidentalis	Revisión bibliográfica	5	N/A	No indica	La planta tropical de América del Sur, A. Occidentalis es una fuente prolífica de alcaloides indol de gran importancia medicinal. Los dos alcaloides indol Vincamine (1) y 14-Epivincamine (2) fueron identificados aquí por primera vez juntos a partir de esta planta, aunque fueron identificados por separado de plantas de la familia Apocynaceae.
Mohammadi Z, Sharif Zak M, Majidi H,	70	El efecto de las nanofibras cargadas de crisina-	Estudio de metaanálisis o	2	Ratas macho	El método de electrohilado se llevó a cabo para la	Se mostró que las nanofibras cargadas de crisina-curcumina tienen propiedades antiinflamatorias en varias etapas del proceso de cicatrización de heridas.

Mostafavi E, Barati M, Lotfimehr H, Ghaseminasab K, Toroudi H/Células artificiales, Nanomedicina y Biotecnología/2019		curcumina en el proceso de cicatrización de heridas en ratas macho	experimento aleatorio de alta calidad			preparación de las nanofibras PCL-PEG cargadas de crisina, curcumina y crisina-curcumina con diferentes concentraciones. Se realizaron FTIR y SEM para caracterizar las estructuras químicas y la morfología de las nanofibras. Se investigó la liberación del fármaco, así como los estudios <i>in vitro</i> de cicatrización de heridas <i>in vivo</i> en ratas macho.	Los resultados demostraron que el efecto de la nanofibra cargada de crisina, la nanofibra cargada de curcumina y la nanofibra cargada de crisina-curcumina en el proceso de cicatrización de heridas depende de la dosis y de acuerdo con los resultados obtenidos, ya que podría afectar la fase de inflamación más que las otras etapas del proceso de cicatrización de heridas.
Zhu L, Lu Y, Yu WG, Zhao X, Lu YH/Biología Farmacéutica/2016	71	Actividades anti-fotoenvejecimiento y anti-melanogénesis de la crisina	Estudio de metaanálisis o experimento aleatorio de alta calidad	2	N/A	No indica	La crisina puede tener potencial para desarrollar un agente cosmético funcional debido a sus actividades anti-fotoenvejecimiento y anti-melanogénesis.

Fuente: elaboración propia, 2022.

