

**TENDENCIAS REGULATORIAS EN SEGURIDAD DE MATERIALES A ESCALA  
NANOMÉTRICA UTILIZADOS EN COSMÉTICA.**

**CLAUDIA PATRICIA GAMA CHAVEZ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA**

**2012**

**TENDENCIAS REGULATORIAS EN SEGURIDAD DE MATERIALES A ESCALA  
NANOMÉTRICA UTILIZADOS EN COSMÉTICA.**

**CLAUDIA PATRICIA GAMA CHAVEZ**

**Trabajo de grado para optar al título de  
Especialista en Ciencia y Tecnología Cosmética**

**Directora**

**Claudia Elizabeth Mora Huertas**

**Profesora Asociada**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA**

**2012**

**TENDENCIAS REGULATORIAS EN SEGURIDAD DE MATERIALES A ESCALA  
NANOMÉTRICA UTILIZADOS EN COSMÉTICA.**

**SAFETY REGULATORY TRENDS ON COSMETIC NANO-SCALED MATERIALS**

**Palabras clave: Nanotecnología, cosméticos, seguridad, regulación, nanopartículas sólidas  
lipídicas**

**Keywords: Nanotechnology, cosmetics, safety, regulation, solid lipid nanoparticles**

## RESUMEN

Esta revisión bibliográfica desarrolla tres temas principales en un orden lógico para la interpretación de la misma: la seguridad de los materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos, la normativa aplicable a dichos materiales y los productos cosméticos que los contienen en las de acuerdo con las disposiciones regulatorias principales en el mundo y el caso particular de las nanopartículas sólidas lipídicas (NSL) como sistemas de liberación promisorios en productos cosméticos y de cuidado personal.

Se describen brevemente las generalidades de los materiales a escala nanométrica utilizados en el campo cosmético, describiendo sus aplicaciones, propiedades y clasificación para enfocarse en sus aspectos de seguridad e indicar los métodos para su evaluación.

Sobre esta base se reseña la normativa aplicable en los tres principales frentes de legislación mundiales que generan las directrices para la utilización de estos materiales en los productos cosméticos: La Unión Europea, Estados Unidos y Japón, brindando una perspectiva actual del avance de cada uno de ellos

Por último se revisó el caso particular de las nanopartículas sólidas lipídicas en términos de la información reportada en cuanto a su seguridad teniendo en cuenta que en los últimos años se han perfilado como sistemas de liberación prometedores en la industria cosmética por los atributos característicos que presentan

## **ABSTRACT**

This review develops three main topics in a logic order for its interpretation: The safety of nano-scaled materials used in cosmetic industry, its regulation and the regulation related to finished cosmetic products involving them in its formulation for the main global regulatory frameworks and the particular case of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) as delivery systems with high potential in cosmetic and personal care products.

The general aspects of nano-scaled materials used in cosmetic field are described in terms of its applications, properties and classification to focus on the aspects of safety addressing testing methods for its evaluation.

With this background there were outlined the applicable regulations in the three main legislation fronts that develop the guidelines for the use of these materials in cosmetics: European Union, United States and Japan, providing a current perspective of each one

Finally the particular case of Solid Lipid Nanoparticles was reviewed in terms of their safety taking into account that these delivery systems are promising in cosmetics industry due to its characteristic attributes.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional de Colombia

A la profesora Claudia Mora por su acompañamiento

A Paula Montaña por su apoyo constante

A mi familia por su afecto y paciencia ilimitada

## CONTENIDO

	<b>Pag.</b>
1. DEFINICIONES.....	10
2. INTRODUCCIÓN.....	12
3. METODOLOGÍA.....	15
4. APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN COSMÉTICOS.....	16
5. ASPECTOS DE SEGURIDAD DE LOS NANOMATERIALES A ESCALA NANOMÉTRICA USADOS EN COSMÉTICOS.....	19
5.1. Interacción dérmica de productos cosméticos que incorporan materiales a escala nanométrica.....	21
5.2. Evaluación de la seguridad de los materiales a escala nanométrica en cosméticos.....	25
5.2.1. Propiedades fisicoquímicas.....	25
5.2.2. Modelamiento matemático.....	26
5.2.3. Técnicas microscópicas.....	26
5.2.4. Métodos <i>in vitro</i> .....	30
5.2.5. Métodos <i>in vivo</i> .....	33
6. NORMATIVA APLICABLE RESPECTO AL USO DE MATERIALES A ESCALA NANOMÉTRICA EN COSMÉTICOS.....	35
6.1. UNION EUROPEA.....	35
6.1.1. Reglamento (CE) N°1223/2009.....	35
6.1.2. Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales.....	39

6.2.ESTADOS UNIDOS.....	43
6.2.1. Consideraciones particulares: aditivos de color y protectores solares.....	44
6.2.2. Guía de orientación para la industria en seguridad de nanomateriales.....	46
6.3.JAPÓN.....	53
6.3.1. Reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales.....	55
6.3.2. Reunión de expertos en Medidas de seguridad para los fabricantes de nanomateriales.....	56
6.4.COMPARACIÓN DE LAS LEGISLACIONES APLICABLES A LOS COSMÉTICOS QUE EMPLEAN NANOMATERIALES.....	58
7. NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS USADAS EN COSMÉTICOS Y ASPECTOS DE SEGURIDAD.....	68
7.1.Composición y métodos de manufactura de las partículas sólidas lipídicas.....	68
7.2.Aplicación de las NSL en cosméticos.....	70
7.3.Aspectos de seguridad de las nanopartículas sólidas lipídicas.....	72
8. CONCLUSIONES .....	74
9. BIBLIOGRAFÍA.....	77



## **LISTADO DE FIGURAS**

- Figura 1. Métodos de prueba aplicables en cosmética con aceptación regulatoria.
- Figura 2. Métodos alternativos validados actualmente para la evaluación de la seguridad para fines regulatorios.
- Figura 3. Esquema del documento de trabajo: Tipos y usos de nanomateriales incluyendo aspectos de seguridad.
- Figura 4. Esquema general de contenido de la Guía de orientación para la industria en seguridad de nanomateriales.
- Figura 5. Estructura del Reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales.
- Figura 6. Temas abordados en la Reunión de Expertos en Medidas de Seguridad para los Fabricantes de Nanomateriales.

## LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Bases de datos consultadas y resultados para la búsqueda.
- Tabla 2. Ejemplos de productos cosméticos en el mercado que involucran el uso de materiales a escala nanométrica.
- Tabla 3. Métodos *in vivo* para evaluación de seguridad de ingredientes y productos cosméticos.
- Tabla 4. Estructura y breve descripción de la Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales de la Comisión Europea
- Tabla 5. Aspectos a recopilar en la caracterización de un nanomaterial
- Tabla 6. Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica.
- Tabla 7. Materiales utilizados en la formulación de nanopartículas sólidas lipídicas

## 1. DEFINICIONES

**Nanotecnología:** Debido a la variedad de definiciones que se han propuesto actualmente para el término nanotecnología, se ha tomado la definición de la National Nanotechnology Initiative (NNI) de los Estados Unidos: Nanotecnología es la ciencia, ingeniería y tecnología llevada a la escala nanométrica, que corresponde a entre 1 y 100 nanómetros. Nanociencia y nanotecnología son el estudio y aplicación de objetos extremadamente pequeños, que pueden ser utilizados en todos los campos de la ciencia como química, biología, física, ciencia de los materiales e ingeniería<sup>(1)</sup>.

**Nanomaterial:** Por «nanomaterial» se entiende un material natural, secundario o fabricado que contenga partículas, sueltas o formando un agregado o aglomerado y en el que el 50 % o más de las partículas en la granulometría numérica presente una o más dimensiones externas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm.

En casos específicos y cuando se justifique por preocupaciones de medio ambiente, salud, seguridad o competitividad, el umbral de la granulometría numérica del 50 % puede sustituirse por un umbral comprendido entre el 1 % y el 50 % <sup>(2)</sup>.

**Nanopartícula:** Sistema particulado cerrado, de tamaño inferior a 800 nm, los cuales se formulan con materiales como gelatina, alginatos, colágeno, celulosa, almidón y una variedad de ceras. Materiales sintéticos utilizados para este tipo de encapsulación incluyen poliacrilatos, polimetacrilatos, poliamidas, poliuretanos, alcohol polivinílico y otros derivados. Las nanopartículas son capaces de controlar la velocidad de liberación de los activos que incorporan y producir perfiles de liberación sostenida <sup>(3)</sup>.

**Cosmético:** Se entenderá por producto cosmético toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales <sup>(4)</sup>.

**Seguridad:** Implica la ausencia de riesgo. En términos médicos corresponde, según la OMS, a la prevención de errores y efectos adversos a pacientes, asociados con el cuidado de la salud. En un contexto de productos de consumo corresponde a la garantía de que el uso de un bien no pondrá en riesgo la salud del usuario o incluso de su entorno.

**Toxicidad:** En términos de las células, la toxicidad hace referencia a un cambio irreversible en las estructuras que conlleva a un cambio irreversible en alguna función celular <sup>(5)</sup>.

**Riesgo:** Probabilidad de la ocurrencia de un evento. En epidemiología se refiere frecuentemente a la probabilidad particular de que un acontecimiento ocurra seguido de una exposición particular <sup>(6)</sup>.

**Área Superficial:** Porción del área de una partícula expuesta externamente. Esta característica es de vital importancia en el campo farmacéutico pues determina la capacidad de absorción e interacción de un material.

**Tamaño De Partícula:** Asignación de una dimensión de extensión de una partícula. En farmacia, se suele aproximar a las partículas sólidas como esferas y se caracterizan por medio de su diámetro, que al ser hipotético y representar solo una aproximación a la forma verdadera de la partícula, se denomina diámetro equivalente <sup>(7)</sup>

## 2. INTRODUCCION

Los orígenes conceptuales de la nanotecnología se remontan a la década de 1960, gracias al trabajo de Richard Feynman, que planteó la posibilidad de manipular la materia a la escala de átomos individuales o de moléculas. No obstante, el uso del término como tal, se registra en la década de 1970 gracias a Norio Taniguchi, un investigador de la Universidad de Tokio, refiriéndose a la capacidad de manipular materiales en la escala nanométrica. En ese momento el desarrollo de esa disciplina se dio en el campo de la industria electrónica con el fin de desarrollar dispositivos más rápidos y complejos<sup>(8)</sup>. En 1980, el desarrollo del microscopio de efecto túnel, que permitió la observación de la materia a nivel atómico, sirvió como plataforma para el desarrollo de esta ciencia. Posteriormente se encuentra reportado el surgimiento de nanomateriales como los fullerenos y nanotubos de carbono y la popularización del término gracias a su aplicación. La introducción de productos de nanotecnología en el mercado para el consumidor se reporta a inicios de la década de 2000<sup>(9)</sup>.

Actualmente el uso de la nanotecnología se extiende en diferentes campos, entre los cuales se pueden mencionar entre otros a los siguientes:

- Medicina y farmacia: se han desarrollado sistemas de liberación de fármacos con diversos objetivos terapéuticos<sup>(10)</sup>, tratamientos para el cáncer, diabetes, regulación y mantenimiento del balance hormonal e implantes biocompatibles<sup>(11)</sup>
- Aplicaciones militares: se encuentran en desarrollo prototipos de equipamiento militar, a prueba de balas, que permitan monitorear el estado de salud de los soldados, entre otros atributos<sup>(10)</sup>.

- Procesadores computacionales: el uso de técnicas de nanotecnología y nanomateriales, son objeto de estudio de varias investigaciones, para mejorar el rendimiento y desempeño de los computadores <sup>(10)</sup>.
- Energías alternativas: Se ha propuesto el uso de la nanotecnología para incrementar la densidad energética de las baterías, nuevas generaciones de sensores, catalizadores y nanomateriales han supuesto una reducción importante en el uso de energía <sup>(10)</sup>.
- Óptica: un nuevo campo de investigación científica, llamado óptica de transformación, debe su aparición al desarrollo de nanomateriales, cuyas aplicaciones presuntamente permitirían la observación de objetos a nanoescala <sup>(10)</sup>.
- Industria de alimentos: se reporta el uso de materiales a nanoescala en materiales de envase y empaque con función de barrera, como agentes antimicrobianos y como sensores de analitos relevantes en alimentos <sup>(12)</sup>.
- Industria automotriz: Se reporta el uso de recubrimientos antirreflejo, vidrios con protección solar, nanocompuestos termoplásticos para piezas exteriores más ligeras, entre otras <sup>(13)</sup>.

Igualmente, se ha presentado un interés creciente en la industria cosmética. En efecto, un porcentaje importante de los productos comercializados en el mercado mundial basados en nanotecnología en el mercado mundial, corresponden a cosméticos <sup>(14)</sup>. De acuerdo con lo anterior, es pertinente la elaboración de documentos de referencia respecto a la utilización de este tipo de materiales, los cuales orienten el desarrollo de proyectos investigativos o comerciales. Dentro de este contexto, el presente trabajo final de la Especialización en Ciencia y Tecnología Cosmética, busca presentar una revisión bibliográfica y de la normativa actual aplicable a los nanomateriales utilizados en cosmética, que permita identificar las tendencias regulatorias,

particularmente en lo correspondiente a la seguridad de su utilización. Como ejemplo, se utilizarán como caso de estudio las nanopartículas sólidas lipídicas (NSL) que han demostrado un elevado potencial desde el punto de vista de su funcionalidad en cosmética.

### 3. METODOLOGÍA

Para la determinación de los aspectos de seguridad a tener en cuenta en la utilización y exposición a los nanomateriales empleados en productos cosméticos fue necesario determinar qué tipo de información existe al respecto, para lo cual se realizó una búsqueda sistemática en las fuentes de información a disposición, las cuales se filtraron dependiendo de su área de aplicación, seleccionando las áreas de: ciencia y tecnología y ciencias de la salud.

A continuación se definieron las palabras claves para la revisión: Nanotecnología, cosméticos y seguridad (en inglés: “Nanotechnology”, “cosmetic” y “safety”), con el fin de cubrir los artículos que tratarán el tema específicamente en el campo cosmético. Las bases de datos revisadas y los resultados para cada una se reportan en la siguiente tabla:

**Tabla 1:** Bases de datos consultadas y resultados para la búsqueda.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Academic Search Complete	5	E-Libro	0
Access Medicine	0	Embase	30
All EMB Reviews	0	General Science Full Text	0
Annual Reviews	0	Georef	0
Applied Science & Technology Full Text	5	Global Health	2
ASTM Standards and Engineering Digital Library	0	Hinari - Health Internetnetwork	6
Blackwell Sinergy	0	Ice	0
Doaj - Directory Of Open Access Journals	6	IEEE	2
Dynamed	0	Jstor - Journal Storage	36
Ebrary	46	Medline	6

**Tabla N°1 (cont):** Bases de datos consultadas y resultados para la búsqueda.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>BASE DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
National Academies Press	0	Oxford Scholarship Online	0
Nature.com	17	Pubmed	26
OmniFile Full Text	6	Science Direct	13
OVID – Books	0	Science Online	1
OVID – Journals	0	Springer Journal	21
OVID – Nursing	0	Taylor & Francis	1

Posteriormente para la revisión de la normativa aplicable a los materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos se revisaron los sitios web de los organismos regulatorios de cada frente para obtener los las normativas y otros documentos de referencia que fueron reseñados y descritos en esta revisión. Finalmente en el caso de la revisión de las nanopartículas sólidas lípidicas se utilizaron los recursos bibliográficos y bases de datos a disposición de manera similar a como se realizó en el caso de los aspectos de seguridad de los materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos utilizando como palabras clave de búsqueda: “Solid Lipid Nanoparticle”, “Safety” y “cosmetic”

#### **4. APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN COSMÉTICOS**

En el campo cosmético, la aplicación de la nanotecnología se reduce a tres áreas: los equipos de manufactura, el envase y la formulación. En el primer caso, se orienta a la mejora de los atributos de los equipos para obtener beneficios en los procesos de manufactura como: Materiales antiadherentes, superficies de fácil limpieza, materiales de baja fricción, entre otros. En el caso de los materiales de envase se reconocen los recubrimientos antibacteriales, barreras contra la humedad o el aire para incrementar la vida útil del producto y algunos dispositivos de radiofrecuencia que permiten monitorear los perfiles de temperatura y humedad durante el almacenamiento y transporte. La mayor cantidad de desarrollos e investigación alrededor del



tema de nanotecnología en cosméticos corresponde a su uso como ingredientes en la formulación del producto <sup>(14)</sup>.

Algunos autores han propuesto clasificaciones para estos componentes, tales como partículas blandas o duras <sup>(15)</sup>, materiales basados en metales y nanomateriales <sup>(16)</sup>, o una clasificación con varias categorías como óxidos de metales, partículas poliméricas, fullerenos, nanocristales y nanopartículas sólidas lipídicas y vectores lipídicos nanoestructurados <sup>(17)</sup>.

La razón del incremento de la presencia de este tipo de materiales en los productos cosméticos obedece a algunas ventajas funcionales que prestan los mismos al ser incluidos en las formulaciones como atributos sensoriales optimizados y beneficios percibidos por el consumidor. A manera de ejemplo se pueden mencionar <sup>(18)</sup>:

- Incremento en la estabilidad de varios ingredientes cosméticos
- Incremento en la eficacia y tolerancia de filtros UV en la superficie de la piel
- Mejorar el aspecto estético de algunos productos
- Mejorar la penetración de algunos activos cosméticos en la epidermis

Estas ventajas obedecen a las nuevas propiedades que exhiben los materiales a nanoescala en los productos cosméticos como: color, transparencia y solubilidad. No obstante, también se reportan propiedades que podrían constituir una desventaja, como la reactividad química incrementada de dichos materiales, que conlleva a generar materiales explosivos y/o fotoactivos<sup>(16)</sup>. En consecuencia, la utilización de este tipo de materiales ha generado un interés creciente para el desarrollo de productos cosméticos, a fin de aprovechar los atributos funcionales que brindan, a la vez que resultan llamativas para el consumidor debido a sus características innovadoras y a la posibilidad de optimizar los productos que se comercializan. Actualmente en el mercado se encuentran numerosos productos haciendo uso de materiales a escala nanométrica. En la Tabla 3 se puede observar un panorama de productos cosméticos comercializados actualmente que contienen materiales a escala nanométrica <sup>(14)</sup>.

**Tabla N°2:** Ejemplos de productos cosméticos en el mercado que involucran el uso de materiales a escala nanométrica<sup>(14)</sup>.

<b>Tipo de nanomaterial</b>	<b>Material</b>	<b>Acción</b>	<b>Ejemplo de producto</b>
Nanomaterial	Arbutina (Activo)	Depigmentante	Nanobright®
Metales y Oxidos de Metales	ZnO	Pantalla solar	ZinClear®
	Ag	Antibacterial	GNS Nanogist; jabón Susie-K Nano Beauty
	Oxido de Hierro	Corrector	Base Mineral
	Au	Microfibra de seda	Chantecaille Nano Gold Energizing Cream; Nanorama
	Pt/Ag	Absorbente	Platinum Silver Nanocolloid Milky Essence
	ZnO/TiO <sub>2</sub>	Correctores	Face Brushes™ After Glow Brush and Brush Colores; Sunforgettable®
	TiO <sub>2</sub>	Pantalla solar	Soltan®
	Al/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Corrector	Alusion™
	Ag/Ti/TiO <sub>2</sub>	Cuidado capilar	Nano Weight Pro 1800
Fullereno	Carbono	Inhibición de radicales libres	Zelens(R); Radical Sponge® Fullerosomes Free radical inhibition Circuit
Silica	Silica	Tensor de la piel	LEOREX(R); Rénergie®
	SiO <sub>2</sub> /MexO <sub>2</sub>	Pantalla solar	Eusolex(R) UV Pearls
	Mica/ZnO/ TiO <sub>2</sub>	Agentes de textura/pigmentos	Dual Finish Pressed Compacts
Nanosomas/Nanoemulsiones	-	Sistemas de liberación de activos	Revitalift®; Lyphazome®; Celazome ®; Psorinel Lotion;
Nanopartículas Sólidas Lipídicas	Lípidos sólidos y ceras	Sistemas de liberación de activos	Lipopearl™; Nanopearl®, Pureology, Eye Essence; Olivenöl® Anti Falten Pflege; IOPET™ Super Vital Cream; SURMERT™ Creme Legere
Polímeros a escala nanométrica	Acido Hialurónico	Hidratante	PowerMoist™ Nano Hyaluronic acid
Nanocápsulas	Sistemas de liberación de activos		Primordiale Intense; Hydra Flash® Bronzer

Para este año, se preveía que el mercado global de cosméticos que emplearan nanotecnología ascendería a un estimado de 155.8 millones de dólares <sup>(19)</sup>. Con este referente, la industria cosmética en el ámbito mundial no ha escatimado esfuerzos en adelantar innovaciones haciendo uso de la nanotecnología, ya sea por introducción de productos en el mercado o por desarrollo de patentes relacionadas con el tema <sup>(16)</sup>.

Al margen del potencial que dichos materiales traen para la industria cosmética, de manera simultánea se han puesto de manifiesto algunos cuestionamientos en cuanto a su seguridad. Específicamente la cuestión radica en si son o no capaces de ser absorbidos (es decir, de si logran alcanzar la circulación sistémica a través de la piel), si pueden desencadenar respuesta inmune o si se pueden acumular en algún tejido <sup>(20)</sup>.

## **5. ASPECTOS DE SEGURIDAD DE LOS MATERIALES A ESCALA NANOMÉTRICA USADOS EN COSMÉTICOS**

Hay una relación directa entre el tamaño de partícula y la toxicidad de los materiales ya que a menor tamaño de partícula, mayor es la relación área superficial/volumen, la cual provee mayor capacidad de interacción con los sistemas celulares. Esto es potencialmente beneficioso cuando la sustancia es inocua o terapéutica, pero constituye un elevado riesgo de producción de efectos tóxicos<sup>(20)</sup>. Debido al reducido tamaño de partícula de los materiales a escala nanométrica, se prevé que éstos presenten una velocidad mayor de distribución, un área superficial incrementada y una mayor reactividad en solución, lo cual en conjunto favorece el ingreso de estos materiales a través de la piel <sup>(67)</sup>. La posibilidad de unión a proteínas favorece también su transporte<sup>(67)</sup>.

Convencionalmente la medida de la toxicidad de una sustancia a la cual es expuesto un individuo se basa en concentraciones máxicas o dosis. No obstante, teniendo en cuenta que los

nanomateriales exhiben una relación de área superficial mucho mayor que sus contrapartes en la escala micrométrica, además de presentar un mayor número de partículas por unidad de masa, no es apropiado considerarlos mediante esta aproximación<sup>(14)</sup>. Los materiales a escala nanométrica tengan características de tamaños y formas diferentes que pueden generar diversas respuestas en sistemas biológicos, por lo anterior es indispensable caracterizarlos antes de entrar evaluarlos mediante estudios toxicológicos. Para garantizar una óptima caracterización de dichos materiales, es necesario tener en cuenta los siguientes aspectos: la muestra de partículas debe ser representativa del material, las características de forma y tamaño deben ser medidas en estado disperso (no como aglomerados), se debe seleccionar el principio de medición más apropiado, el tamaño de la muestra debe ser suficientemente grande para obtener precisión y exactitud, la medición debe ser realizada bajo las condiciones más parecidas a las de aplicación del material, particularmente para la determinación de aspectos de toxicidad<sup>(67)</sup>. Esto sugiere la necesidad de realizar la determinación de los riesgos y los efectos tóxicos mediante estrategias apropiadas, las recomendaciones en cuanto a la evaluación de la seguridad de los nanomateriales se discuten más adelante en el texto.

El tipo de toxicidad producido por las nanopartículas depende de sus propiedades y su ruta de exposición, se ha reportado que algunas nanopartículas causan citotoxicidad mediante la producción de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres conllevando a daño intracelular<sup>(67)</sup>.

Algunos materiales a escala nanométrica pueden estimular el sistema inmune y provocar una respuesta inflamatoria mediada por la secreción de citoquinas, en contraste con esta afirmación, otros materiales a escala nanométrica han demostrado antagonizar la inflamación de las células, de otro lado algunos nanopartículas pueden tener efectos adversos en sus sitio de aplicación

mientras que otras pueden “escapar” de los mecanismos de defensa normales y transportarse a otros órganos<sup>(67)</sup>. Por otro lado, algunos de estos materiales pueden actuar como haptenos para modificar estructuras proteicas alterando su función o conllevando a propiedades antigénicas, incrementando el riesgo de reacciones autoinmunes. Las células del sistema inmune reconocen las nanopartículas por sus propiedades de superficie y composición de su núcleo y desatan la respuesta inflamatoria de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, en general los macrófagos reconocen los agentes extraños a través de receptores involucrados en la respuesta inflamatoria. La capacidad de unión de las nanopartículas a los macrófagos está determinada por su carga y su fracción expuesta, dado que los macrófagos presentan una carga negativa en su superficie, las nanopartículas de carga positiva tienen mayor posibilidad de interactuar con los macrófagos conllevando a respuesta inflamatoria en comparación con nanopartículas de carga negativa o neutras<sup>(67)</sup>.

### **5.1 Interacción dérmica de productos cosméticos que incorporan materiales a escala nanométrica**

En el caso de los productos cosméticos, la ruta de exposición a estos materiales a escala nanométrica es la dérmica. Cualquier sustancia aplicada sobre la piel enfrenta tres rutas diferentes de penetración: intercelular, transcelular y a través de los apéndices de la piel, como los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. El transporte pasivo de los nanomateriales a través de el estrato córneo es poco probable, teniendo en cuenta que su estructura y composición contribuyen a impedir el ingreso de sustancias exógenas<sup>(14)</sup>.

La industria cosmética afirma que los riesgos para los consumidores de cosméticos que contienen materiales a escala nanométrica son bajos, dado que no hay evidencia de que las nanopartículas en los cosméticos penetren la piel adulta intacta, esta afirmación es cierta para la mayoría de nanopartículas aunque, también es importante notar que existen pocos estudios publicados en cuanto a penetración dérmica de estos materiales <sup>(69)</sup>. Por otro lado, cuando la función de barrera de la piel se ve comprometida, como en los casos de piel envejecida o que presente alguna patología, puede haber un potencial incremento en la penetración de nanopartículas <sup>(70)</sup>.

La penetración dérmica de los materiales a escala nanométrica es un tema de debate, debido al creciente número de estudios que se están llevando a cabo a este respecto. Las mayores preocupaciones consisten en la posibilidad de penetración y acumulación de materiales a escala nanométrica insolubles y la generación de efectos locales <sup>(70)</sup>

En este punto es necesario tener en cuenta la naturaleza de los distintos materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos, a saber, aquellos componentes en un rango de tamaño nanométrico a manera de vesículas y materiales particulados insolubles. Numerosos estudios han demostrado que los materiales en forma de vesículas (nanoemulsiones, nanosomas, niosomas, liposomas, etc) no parecen penetrar la piel humana mas allá de las capas superficiales del estrato corneo, mientras que productos como los protectores solares, que generalmente contienen dióxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) y Oxido de Zinc ( $\text{ZnO}$ ) insolubles, han demostrado no penetrar la piel en estado normal ni la piel humana o animal comprometida. Pese a que se sospecha de la capacidad de las partículas de óxido de Zinc de generar foto y genotoxicidad, se ha podido desestimar esta afirmación mediante estudios recientes. A su vez, se han formulado algunos cuestionamientos en cuanto al daño oxidativo celular y genotoxicidad producida por el Dióxido de titanio, los cuales

deben ser interpretados con precaución debido a que dichos hallazgos se pueden atribuir a la exposición a altas concentraciones de nanopartículas insolubles<sup>(71)</sup>

En concordancia con lo anterior la FDA considera que dichos materiales a escala nanométrica son seguros para su utilización en protectores solares, no obstante algunos autores difieren<sup>(67),(69)</sup>, afirmando que la noanotoxicidad aún no está suficientemente entendida para proclamar la ausencia de peligro y que las consecuencias de la interacción de las nanopartículas con los sistemas biológicos no se han esclarecido completamente.

Se ha reportado<sup>(67)</sup> la efectividad de suspensiones de nano-diamante en la cicatrización de heridas, no obstante bajo condiciones *in vitro*, dicho material incrementó la producción de especies reactivas de oxígeno indicando que los efectos inducidos por dichas partículas dependen de la concentración y propiedades de superficie, lo que sugiere la necesidad de determinar los peligros bajo condiciones *in vivo*.

Algunas características de las moléculas como su tamaño, lipofilicidad y carga, determinan la capacidad de permeación vía transcelular a través de las diferentes capas de la piel. Por ejemplo, incrementar al doble el peso molecular de una molécula de la misma lipofilicidad implica una disminución de 300 veces de su capacidad de permear la piel. No obstante, en el caso de las aberturas foliculares (de menos de 200 nm), éstas podrían llegar a constituir rutas para la penetración de nanomateriales. De acuerdo con lo anterior, es importante considerar con precaución que tipo de modelos se utilizan para la garantizar la seguridad de un material a escala nanométrica teniendo en cuenta que la densidad folicular de la piel humana con respecto a la piel animal puede ser muy diferente. Para nanomateriales o nanopartículas de tamaño entre 1-10 nm se ha reportado penetración en tejidos viables<sup>(14)</sup>.

La probabilidad de la penetración de nanopartículas a través de la piel ha sido recientemente revisada por el Comité Científico de productos de Consumo quien concluye con relación de la exposición dérmica <sup>(70)</sup>:

1. Existe evidencia de cierta penetración en piel hasta estratos viables (principalmente dentro del estrato espinoso en la capa epidérmica, y eventualmente también en la dermis) de partículas muy pequeñas (de menos de 10 nm).
2. Cuando se utilizan protocolos aceptados de penetración en piel (piel intacta), no hay evidencia concluyente sobre la penetración hasta estratos viables, de partículas de alrededor de 20 nm y tamaños mayores, como las utilizadas en filtros solares y pantallas físicas de protección UV.
3. Las declaraciones anteriores de penetración en piel aplican a piel sana (humana o porcina). No existe información apropiada para la piel con deterioro en las funciones de barrera, ej. Piel atópica o piel quemada. Existen alguna información disponible en piel con psoriasis.
4. Existe evidencia que algunos efectos mecánicos (como la flexión) en la piel pueden tener un efecto en la penetración de nanopartículas.
5. No hay información en la penetración a través de los anexos de la piel para partículas de tamaños menores a 20 nm. Nanopartículas de 20 nm y de mayores tamaños a este penetran profundamente en los folículos pilosos, pero no se ha observado penetración en tejido viable.



## **5.2 EVALUACION DE LA SEGURIDAD DE LOS MATERIALES A ESCALA NANOMÉTRICA EN COSMÉTICOS**

Varias metodologías analíticas se han empleado para la determinación de la seguridad de los materiales a escala nanométrica aplicados en la piel.

El Comité Científico de Riesgos para la Salud de reciente aparición e identificación (SCENIHR, por sus siglas en inglés) se encarga de dar opiniones frente a las metodologías de aseguramiento disponibles para evaluar los posibles efectos adversos en salud y sobre el medio ambiente que pueden producir los productos nanotecnológicos.

Los materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos deben ser caracterizados en varias de sus propiedades para determinar el daño potencial que pueden llegar a causar.

Los parámetros a evaluar pueden incluir entre otros, propiedades fisicoquímicas, modelamiento matemático, técnicas microscópicas y modelos *in vitro* e *in vivo*<sup>(21)</sup>.

### **5.2.1 Propiedades fisicoquímicas**

Los principales parámetros de interés con respecto a la seguridad de los nanomateriales o nanopartículas utilizados en cosméticos son<sup>(16)</sup>:

#### **Propiedades físicas**

- Tamaño, forma, área superficial específica
- Estado de aglomeración o agregación
- Distribución de tamaño de partícula
- Morfología de superficie
- Estructura incluyendo cristalinidad

- Solubilidad

### **Propiedades químicas**

- Fórmula estructural o estructura molecular
- Composición del nanomaterial (incluyendo grado de pureza, impurezas conocidas o aditivos)
- Química de superficie (Composición, carga, tensión, sitios reactivos, estructura física, propiedades fotocatalíticas, potencial zeta)
- Hidrofilicidad o lipofilicidad.

### **5.2.2 Modelamiento matemático**

Algunos autores<sup>(22)(23)</sup> han propuesto modelos matemáticos para predecir el comportamiento de los nanomateriales aplicados sobre la piel. Dichos modelos varían en grado de complejidad y hacen uso de distintos parámetros experimentales de partida, algunos de ellos de difícil consecución. En algunas aproximaciones más prácticas el rol del tamaño molecular y la lipofilicidad del material han sido esclarecidas<sup>(22)</sup>. No obstante, ninguno de ellos tiene en cuenta a los compuestos macromoleculares o a los materiales particulados, por lo que no serían útiles para predecir el comportamiento de dichos materiales sobre la piel<sup>(23)</sup>.

### **5.2.3 Técnicas microscópicas**

#### **a. Microscopía laser confocal de barrido**

En la microscopía laser confocal de barrido, la luz de excitación proviene de un rayo laser que ilumina solo una parte pequeña de la muestra por un espacio corto de tiempo, y luego se mueve

rápidamente a diferentes puntos en el plano focal de la muestra, la cual ha sido previamente tratada mediante tinción fluorescente, lo cual permite su identificación al emitir luz, cuando se irradia con radiación de longitud de onda de excitación. La luz fluorescente emitida pasa a través de un orificio pequeño, que filtra la luz desenfocada, por lo cual permite producir una imagen bien definida <sup>(24)</sup>.

Esta técnica permite la obtención de imágenes tridimensionales de muestras relativamente gruesas de tejido de la piel, mediante en la utilización de fluoróforos que pueden acoplarse covalentemente tanto a los activos como a los sistemas de liberación para hacerles un seguimiento independiente. Esta técnica ha permitido demostrar el impacto de la nanopartícula en la liberación de los activos y la afinidad de los sistemas de liberación por las aperturas foliculares, pero su utilización está limitada a la disponibilidad de los fluoróforos apropiados <sup>(23)</sup>.

#### **b. Microscopía de transmisión de electrones de alta resolución**

En esta técnica un haz de electrones (en vez de un haz de luz) atraviesa la muestra, la cual consiste en un corte fino de tejido, el haz se enfoca en un área pequeña de la muestra mediante un condensador electromagnético (análogo al condensador en un microscopio óptico) el cual dirige el haz de electrones en línea recta para iluminar la muestra. El microscopio electrónico tiene lentes electromagnéticas para controlar la intensidad del haz de electrones, el cual luego de atravesar la muestra, atraviesa los lentes electromagnéticos del objetivo, con lo que se consigue aumentar el tamaño de la imagen. Por último, los electrones son enfocados por lentes electromagnéticas proyectoras sobre una pantalla fluorescente o fotográfica. La imagen obtenida se denomina microfotografía electrónica de transmisión <sup>(25)</sup>.

Esta técnica permite la visualización de partículas individuales en secciones ultradelgadas de tejido, adicionalmente es posible el uso de análisis de rayos X para identificar la composición química del vector visualizado. Las desventajas de este método incluyen el limitado campo visual (lo cual pondría en entredicho la representatividad de la imagen obtenida) y la formación de artefactos debida al número de pasos requerido para la preparación de las muestras <sup>(23)</sup>.

### **c. Emisión inducida de rayos X, espectrometría de retrodispersión Rutherford**

La emisión inducida de rayos x se fundamenta en la emisión inducida de radiación X cuando un haz de partículas incide sobre un átomo, provocando transiciones electrónicas entre niveles de energía, acompañadas de emisión de radiación electromagnética en forma de rayos X. Dicha radiación es característica del elemento irradiado, por lo cual esta técnica se puede utilizar para identificación de los elementos constitutivos de la muestra analizada <sup>(26)</sup>.

La espectrometría de retrodispersión de Rutherford se basa en el efecto de la interacción coulombiana entre la carga del proyectil y la del núcleo del átomo blanco. Entonces, lo que se mide son los iones que son retrodispersados elásticamente por efecto de las repulsiones coulombianas entre las partículas positivas del haz y los núcleos presentes en la muestra. En un experimento de RBS, el material a analizar es bombardeado por un haz de partículas, típicamente  $1\text{H}^+$  ó  $4\text{He}^+$ , con energías entre 0.4 y 2 MeV. Se considera que estas partículas colisionan elásticamente con los átomos del material, siendo dispersadas con una energía característica, la cual depende de la energía inicial (incidente) y de la masa del átomo de la muestra con el que ha colisionado: cuanto mayor es la masa del átomo colisionado, mayor es la energía de la partícula al ser detectada. De esta forma, midiendo la energía de los iones retrodispersados se obtiene

información sobre la composición química de la muestra, distribución de los elementos, perfiles de profundidad, etc.

Las ventajas de estos métodos incluyen campos amplios de observación, preparación sencilla de las muestras y eliminación fácil de artefactos, no obstante no permiten la visualización individual de las partículas<sup>(23)</sup>.

#### **d. Radiomarcación con Vanadio<sup>48</sup> emisor de positrones**

Consiste en “marcar” las nanopartículas con este radioisótopo, por la irradiación del mismo con un haz de protones o de deuterio producido por un ciclotrón (acelerador de partículas). Investigadores del Centro de Investigación Conjunto de la Unión Europea, han desarrollado un trabajo investigativo al respecto que describe y discute varios métodos para radiomarcarse las nanopartículas y presenta resultados obtenidos frente a varios tipos de nanopartículas, apropiados para una amplia gama de estudios *in vitro* e *in vivo* en el campo de la nanotecnología<sup>(27)</sup>.

Esta técnica es ultra sensible, relativamente fácil de utilizar y provee un campo visual amplio, pero no permite visualizar las partículas en sí mismas. Es útil para localizar partículas en estructuras específicas de la piel como los folículos pilosos y dermoglifos<sup>(23)</sup>.

Ejemplos de estas técnicas y otras menos conocidas para la determinación de la penetración de los materiales a escala nanométrica en la piel se recopilan en el trabajo desarrollado por *Labouta y col* (2012)<sup>(28)</sup>, en dicha investigación se indica que el monitoreo de la penetración dérmica de los materiales a escala nanométrica se basa principalmente en los métodos de visualización

microscópica, que incluyen histología, microscopía confocal de barrido, microscopía de transmisión electrónica y microscopía de fluorescencia.

#### **5.2.4 Métodos *in vitro***

Bajo la premisas de la estrategia de las 3R (refinamiento, reducción y reemplazo), en cuanto al uso de pruebas en animales para los productos cosméticos, se han desarrollado varios métodos alternativos para estudiar los efectos biológicos de las sustancias en pro de garantizar la seguridad del consumidor. No obstante, solo algunos de ellos pueden ser utilizados para fines de cumplimiento regulatorio en cuanto al aseguramiento del riesgo de los materiales y productos. Para los productos cosméticos solo los métodos que cuenten con aceptación regulatoria son permitidos. El estatus de aprobación de los métodos es cambiante por lo cual se debe verificar periódicamente que se cumpla esta condición. Para tal fin se cuenta con el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (ECVAM, por sus siglas en inglés).

Actualmente, ECVAM presenta como métodos con aceptación regulatoria, aquellos presentados en la Figura 3.

Irritación ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ojo aislado de pollo (ICE)</li> <li>• Opacidad y permeabilidad corneal bovina</li> </ul>
Fototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de fototoxicidad 3T3 NRU</li> </ul>
Absorción dérmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método B.45 de la Regulación (EC) N°440/2008</li> <li>• Guía de evaluación de la OECD 428: Adoptada en 2004</li> </ul>
Corrosión dérmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método para corrosión SkinEthic® Modelo de piel humana para la evaluación de corrosión dérmica</li> <li>• Ensayo CORROSITEX para corrosividad dérmica</li> <li>• Ensayo para corrosividad dérmica EpiDerm</li> <li>• Ensayo para corrosividad dérmica EPISKIN®</li> <li>• Ensayo para corrosividad dérmica Rat TER</li> </ul>
Irritación dérmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo EpiDerm SIT and SkinEthic® RHE modificado</li> <li>• Modelos de piel artificial (EpiSkin®, EpiDerm®) para evaluación de irritación dérmica</li> </ul>
Sensibilización dérmica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo reducido de nodo linfático local (rLLNA) para sensibilización dérmica</li> <li>• Ensayo de nodo linfático local (LLNA) para sensibilización dérmica</li> </ul>

**Figura 1:** Métodos de prueba aplicables en cosmética con aceptación regulatoria <sup>(30)</sup>

Carcinogenicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos de transformación de tres células utilizando células embrionarias de Hamster Syrian y Fibroblastos de la línea celular de ratón BALB/c 3T3</li> </ul>
Irritación Ocular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos de citotoxicidad/función celular <i>in vitro</i> (Cytosensor Microphysiometer <i>INVITTOX</i> protocolo 130 (2012 modificado))</li> <li>• Fuga o permeación de fluoresceína <i>INVITTOX</i> Protocolo 71</li> </ul>
Producción de Anticuerpos Monoclonales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Producción In vitro</i> de anticuerpos monoclonales</li> </ul>
Hematotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo de formación de colonia Unidad-Granulocito/Macrofago (CFG-GM) para la predicción de neutropenia aguda en humanos.</li> </ul>
Toxicidad reproductiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de células madre de embrión (EST) para embriotoxicidad</li> <li>• Ensayo Micromass (MM) para embriotoxicidad</li> <li>• Ensayo de embrión entero de rata</li> </ul>

**Figura4:** Métodos alternativos validados actualmente para la evaluación de la seguridad para fines regulatorios<sup>(30)</sup>.

Aparte de estos métodos con aceptación regulatoria, existe una serie de métodos de validados (Figura 4) que han sido considerados para la evaluación de la seguridad de ingredientes y productos cosméticos teniendo en cuenta su tipo de exposición. Dichos métodos se encuentran en distintas etapas del proceso para obtener validación.

Para la aplicación de los métodos anteriormente mencionados se deben reconocer cuáles son los puntos finales toxicológicos que se prevén al tratar con un nanomaterial<sup>(23)</sup>:



- Penetración a través de barreras fisiológicas
- Acumulación y transporte
- Daño celular o citotoxicidad
- Inducción de estrés celular (estrés oxidativo e inflamación)
- Mutagenicidad/carcinogenicidad.

### 5.2.5 Métodos *in vivo*

Algunos de los métodos *in vivo* utilizados para la evaluación de la seguridad de productos cosméticos, se resumen en la tabla N°4

**Tabla 3:** Métodos *in vivo* para evaluación de seguridad de ingredientes y productos cosméticos.

Aspecto a evaluar	Método	Descripción	Ref.
Sensibilización dérmica	Test de parche	Permite determinar la capacidad de irritación o sensibilización de un cosmético o ingrediente. Una modificación de este test permite determinar la posibilidad de que una sustancia provoque dermatitis de fotocontacto, cuando se desarrolla dicha condición al exponer el sitio de prueba a la luz.	(30)
	Test de aplicación de dosis repetida	Consiste en la aplicación de la sustancia de prueba dos veces por día durante 2 semanas en un área de 5 cm <sup>2</sup> en el antebrazo. Puede servir como prueba confirmatoria cuando se observa una reacción leve en el test de parche	
	Ensayo de nodo linfático local	Se basa en la inducción de proliferación de linfocitos tras la aplicación de la sustancia de prueba y su posterior detección mediante radiomarcación	
	Ensayo de Maximización/Test de Buehler	Estos métodos son aceptados para la identificación de sustancias sensibilizantes, el ensayo de maximización es un método altamente efectivo que utiliza el adyuvante completo de Freund como potenciador inmunológico. El test de Buehler es menos sensible y puede subestimar el potencial de sensibilización de una sustancia. La limitación de este test es la subjetividad que se puede dar en la inspección visual del eritema.	(31)
	Test de inflamación de oreja de ratón	Es utilizada para identificar sensibilizantes fuertes. Consiste en monitorear el grosor de la oreja del animal, sobre la cual se ha aplicado la sustancia de prueba luego de una fase de inducción y desafío.	(31)

Aspecto a evaluar	Método	Descripción	Ref.
Absorción dérmica	Absorción dérmica in vivo	Permite obtener información de la cinética y metabolismo de las sustancias. Se lleva a cabo generalmente en ratas, con monitoreo de la cantidad de sustancia encontrada en piel y excretas al final del estudio. La absorción cutánea se expresa como el porcentaje de dosis absorbida por unidad de tiempo.	(31), (33)
Irritación ocular	Test de Draize	Determina la magnitud del daño ocular que puede causar una sustancia a manera de irritación cuando la sustancia de prueba se administra en dosis única en el saco conjuntival inferior del modelo animal (conejo).	(34)
Toxicidad subaguda y subcrónica	Se emplean varios métodos que varían de acuerdo al tiempo y ruta de exposición	-Toxicidad a dosis repetidas (28 días) por vía oral en roedores. -Toxicidad a dosis repetidas (90 días) por vía oral en roedores. -Toxicidad dérmica a dosis repetidas (21/28 días). -Toxicidad dérmica subcrónica (90 días) -Toxicidad inhalatoria a dosis repetidas (28 días) -Toxicidad inhalatoria subcrónica (90 días)	(35), (36), (37), (38), (39), (40)
Genotoxicidad y mutagenicidad	Se emplean varios métodos	-Genotoxicidad: Test de Mancha en ratones -Genotoxicidad: Ensayo de traslocación hereditaria en Ratón -Test de gen recesivo ligado al sexo en <i>Drosophila melanogaster</i> -Genotoxicidad: Test de Roedor dominante letal. -Genotoxicidad: Test de reproducción de una generación	(41), (42), (43), (44), (45)

Los métodos *in vivo*, se encuentran prohibidos por la regulación Europea tanto de ingredientes como de productos cosméticos terminados <sup>(73)</sup>. En cuanto a la regulación de Estados Unidos, la FDA considera indispensable este tipo de evaluaciones de seguridad para obtener información sobre transporte, distribución y excreción de las sustancias, por lo que indica que la evaluación de materiales a escala nanométrica en cosméticos deben considerar factores como dosimetría, número de partículas y concentraciones máxicas en los diseños de estudios de evaluación de toxicidad *in vivo*, además hace la salvedad de que la sustancia de prueba debe ser aplicada directamente sobre la piel, también indica que los métodos *in vivo* pueden ser más adecuados para materiales de escasa solubilidad. En cuanto al producto terminado, se señala que en la determinación de la seguridad de los productos debe indicar la dosimetría para estudios

toxicológicos *in vivo* e *in vitro*, datos toxicológicos *in vitro* e *in vivo* de los ingredientes e impurezas, penetración dérmica, irritación ocular y dérmica, estudios de sensibilización y mutagenicidad y genotoxicidad. Finalmente indica que la realización de estudios clínicos para la evaluación del material o del producto terminado en voluntarios humanos se debe realizar bajo condiciones controladas <sup>(29)</sup>. En el caso de materiales a escala nanométrica es se debe realizar la evaluación, tanto de productos cosméticos terminados como de ingredientes utilizados en su formulación. Por lo anterior, urge continuar con el trabajo de validación de los métodos *in vitro*, teniendo en cuenta validarlos mediante la utilización de nanomateriales de relevancia cosmética.

## **6. NORMATIVA APLICABLE RESPECTO AL USO DE MATERIALES A ESCALA NANOMÉTRICA EN COSMÉTICOS**

Los fabricantes de productos cosméticos basados en nanotecnología, enfrentan un futuro incierto en cuanto a la respuesta de los consumidores y el punto de vista regulatorio. Esto debido a la falta de evidencia y consenso en cuanto a la seguridad de los nanomateriales y nanopartículas utilizados en cosméticos <sup>(16)</sup>. Los principales bloques mundiales de legislación (Unión Europea, Estados Unidos y Japón) han promulgado normativas relacionadas con los productos cosméticos y sus materias primas, los cuales serán descritos a continuación.

### **6.1 UNION EUROPEA**

#### **6.1.1 Reglamento (CE) N°1223/2009**

En el tema de nanomateriales, el Reglamento (CE) N°1223/2009 del parlamento europeo y del consejo de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos <sup>(73)</sup>, define un nanomaterial

como: “un material insoluble o biopersistente fabricado intencionalmente que presenta una o más dimensiones externas o una estructura interna del orden de 1 a 100 nm”. Esta definición no se considera estática y podrá ser adaptable al progreso científico y técnico y a las definiciones acordadas posteriormente a nivel internacional.

El artículo 16 brinda las disposiciones en cuanto a la utilización de los nanomateriales, estableciendo como margen de acción la protección de la seguridad del consumidor. Se excluyen de estas disposiciones los colorantes, filtros UV y conservantes regulados en el artículo 14 del mismo reglamento.

También el reglamento indica la necesidad de notificar a la Comisión con seis meses de anticipación la puesta en el mercado de los productos cosméticos que contengan nanomateriales, salvo si dichos productos fueron introducidos en el mercado antes de enero de 2013. En este último caso, la persona responsable contará con seis meses (hasta julio de 2013) para efectuar la notificación ante la Comisión.

La información notificada a la Comisión deberá contener como mínimo lo siguiente<sup>(73)</sup>:

- La identificación del nanomaterial, incluida su denominación química (IUPAC), el Número CAS (Chemical Abstract Service), El número CE que corresponde ya sea a los números del Catálogo Europeo de Sustancias Químicas Comercializadas (EINECS) o a los números de la Lista Europea de Sustancias Químicas Notificadas (ELINCS) o el número de registro asignado con arreglo al Reglamento (CE) no 1907/2006, El código XAN, que es el nombre aprobado por un país específico (X), por ejemplo, USAN corresponde al nombre aprobado en los Estados Unidos y el nombre en el glosario de nombres comunes de ingredientes

- Las especificaciones del nanomaterial, incluidos el tamaño de las partículas y las propiedades físicas y químicas;
- una estimación de la cantidad de nanomaterial contenido en los productos cosméticos destinada a ser introducida en el mercado al año;
- el perfil toxicológico del nanomaterial;
- los datos relativos a la seguridad del nanomaterial con respecto a la categoría de productos cosméticos en la que se utilice;
- las condiciones de exposición razonablemente previsibles.

Se indica que la persona responsable podrá designar a otra persona ya sea física o jurídica por medio de mandato escrito para la notificación de los nanomateriales y deberá informar de ello a la Comisión<sup>(73)</sup>.

En atención al perfil toxicológico específico, éste debe determinar los puntos finales toxicológicos correspondientes a las posibles rutas de absorción y a los efectos sistémicos. Se debe prestar particular atención a la evaluación de la toxicidad local (irritación ocular y dérmica), sensibilización dérmica y toxicidad foto-inducida en el caso de los absorbentes UV. El margen de seguridad debe ser calculado sobre la base de no observación de efectos adversos (NOAEL). Se especifica que se debe dar consideración particular a cualquier impacto posible en el perfil toxicológico debido al tamaño de las partículas, incluidos los nanomateriales. Finalmente, la determinación de la seguridad del producto debe implicar una declaración final sobre la seguridad del producto cosmético en base a un razonamiento científico<sup>(46)</sup>.

La guía indica que el Comité Científico de Productos de consumo será una institución de apoyo en caso de que la Comisión albergue dudas sobre la seguridad de un nanomaterial, y solicitará su

dictamen en cuanto a la seguridad para su uso en las categorías relevantes de productos cosméticos y sobre las condiciones de exposición razonablemente previsibles. Este comité debe dar respuesta sobre el material indicado en un plazo de tiempo no mayor a seis meses. En caso de requerir información adicional sobre algún material, la Comisión exigirá a la persona responsable el suministro de la información al Comité, que contará con seis meses de plazo para divulgar su dictamen final, luego de la recepción de la nueva información. Este dictamen podrá ser de conocimiento público. A la luz del dinamismo que presenta el uso de los nanomateriales, la comisión puede recurrir a la consulta al comité en caso de recibir información nueva facilitada por un tercero.

El reglamento estipula que la Comisión facilitará un catálogo de todos los nanomateriales utilizados en productos cosméticos introducidos en el mercado, a más tardar en enero de 2014, independientemente de su función dentro del producto e indicará las categorías de productos cosméticos y las condiciones de exposición razonablemente previsibles. Este catálogo estará sujeto a actualizaciones periódicas y se dejará a disposición del público <sup>(76)</sup>.

Otra responsabilidad de la Comisión, según éste reglamento consiste en la presentación de un informe anual de la evolución del uso de nanomateriales en productos cosméticos, el primero de los cuales se debe presentar en julio de 2014. Dicho informe permitirá identificar los nuevos materiales en las nuevas categorías de productos, el número de notificaciones y los avances en cuanto a los métodos de evaluación de nanomateriales y otras directrices para la evaluación de su seguridad y los programas de cooperación internacional <sup>(73)</sup>.

Adicional a lo anterior, en el capítulo 4 del reglamento en mención, concerniente al etiquetado de los productos cosméticos, se indica que todos los ingredientes presentes en forma de

nanomateriales deberán estar claramente indicados en la lista de ingredientes. Los nombres de dichos ingredientes deberán ir seguidos del término «nano» entre paréntesis.

### **6.1.2 Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales**

El 3 de octubre de 2012, la comisión europea publicó la Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales <sup>(47)</sup> como documento de seguimiento a la primera aproximación, llevada a cabo en 2008. Esta revisión contempla los temas indicados en la tabla N° 4. Junto con esta revisión y de manera simultánea se publicó un documento de trabajo <sup>(48)</sup> que busca: presentar la información disponible acerca de los tipos y usos de los nanomateriales incluyendo los aspectos de seguridad y discutir las alternativas para desarrollar una base de datos armonizada para los nanomateriales incluyendo los aspectos de seguridad y considerando los potenciales impactos. En la figura N°3 se presentan de forma esquemática los aspectos que contempla.

**Tabla N°4:** Estructura y breve descripción de la Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales de la Comisión Europea

Sección	Descripción
<b>1. Introducción</b>	Brinda el preámbulo de la revisión y hace referencia al Documento de Trabajo de la Comisión en tipos de nanomateriales y usos, incluyendo aspectos de seguridad
<b>2. Definición de nanomateriales</b>	Expone la recomendación de definición de la Comisión dada en 2011: Materia natural, incidental o manufacturado que contiene partículas en estado libre o como agregados o aglomerados en los cuales para un 50% o más de sus partículas en el numero de distribución de tamaño, una o más dimensiones externas esta en el rango de 1-100 nm. En casos específicos y cuando sea recomendable por cuestionamientos para el medio ambiente, la salud, la seguridad o la competitividad el umbral de numero de distribución de tamaño del 50% puede ser reemplazado por entre 1-50% (...)"
<b>3. Beneficios de los nanomateriales y su contribución al empleo, el crecimiento, la innovación y competitividad</b>	Señala el mercado, las aplicaciones, el incremento en el uso de nanomateriales, sus beneficios y el hecho de que la nanotecnología ha sido denominada como uno de las tecnologías claves para la innovación y nuevos productos
<b>4. Aspectos de seguridad</b>	4.1. Nanomateriales en el lugar de trabajo, en productos de consumo y en el medio ambiente
	4.2. Seguridad, aseguramiento del riesgo y aseguramiento del balance riesgo beneficio
<b>5. REACH Y CLP</b>	Indica la necesidad de Registro ante ECHA (European Chemical Agency) bajo las mismas premisas de un material regular (independientemente si el material se presenta únicamente como nanomaterial o si se presenta en algunas formas como nanomaterial) y se indica que aplican las disposiciones contenidas en REACH (Registro, Evaluación Autorización y Restricción de químicos <sup>(49)</sup> ). En cuanto a la regulación CLP (Clasificación, Etiquetado y Empaque) indica la obligación de notificar ante ECHA las sustancias según su forma de presentación en el mercado, incluyendo los nanomateriales, que cumplan con el criterio de clasificación como peligrosas, independientemente de su producción en toneladas. 5.1 Cubrimiento de los nanomateriales en REACH y CLP 5.2 Identificación de sustancias y plazos de registro 5.3 Determinación de la seguridad química 5.4 Extensión de las obligaciones de REACH para nanomateriales de bajo volumen



**Tabla N°4 (cont):** Estructura y breve descripción de la Segunda revisión regulatoria sobre los Nanomateriales de la Comisión Europea

Sección	Descripción
<p><b>7 Salud, seguridad y protección ambiental en la legislación europea</b></p>	<p>El Comité Consultor en Seguridad y Salud al Trabajo se encuentra desarrollando un borrador de opinión en el aseguramiento del riesgo y la gestión de nanomateriales en el lugar de trabajo. Un aseguramiento final en la revisión de la legislación en cuanto a salud ocupacional y seguridad se realizará para 2014 a la luz de las conclusiones que se logren a partir de estas actividades.</p> <p>En cuanto a la legislación ambiental, se indica la necesidad de monitorear y modelar el comportamiento de los nanomateriales. Esto facilitaría la evaluación de la eficiencia de los diferentes elementos regulatorios e informar las estrategias de gestión de riesgo apropiadas.</p>
<p><b>8 Necesidad de información más accesible</b></p>	<p>Como primera medida, la comisión creará una plataforma en línea con referencias a todas las fuentes de información relevantes, incluyendo registros a nivel nacional o por sectores, cuando existan. Se elaborarán formatos armonizados de datos para mejorar el intercambio de información. De igual forma, la se desarrollará una determinación del impacto para identificar y desarrollar los medios más adecuados para incrementar la transparencia y el control regulatorio, que incluya un análisis a profundidad de la necesidad de recolección de datos para tal fin. Este análisis incluirá a los nanomateriales que se encuentren actualmente fuera de los programas de notificación.</p>
<p><b>9 Conclusiones</b></p>	<p>Las conclusiones indican la necesidad de continuar con el aseguramiento del riesgo de los nanomateriales a la luz de los avances que se vayan dando en su estudio. Se presentan también algunos anexos que señalan la agenda de trabajo de las partes involucradas en la regulación de los diferentes sectores industriales que hacen uso de los nanomateriales.</p>

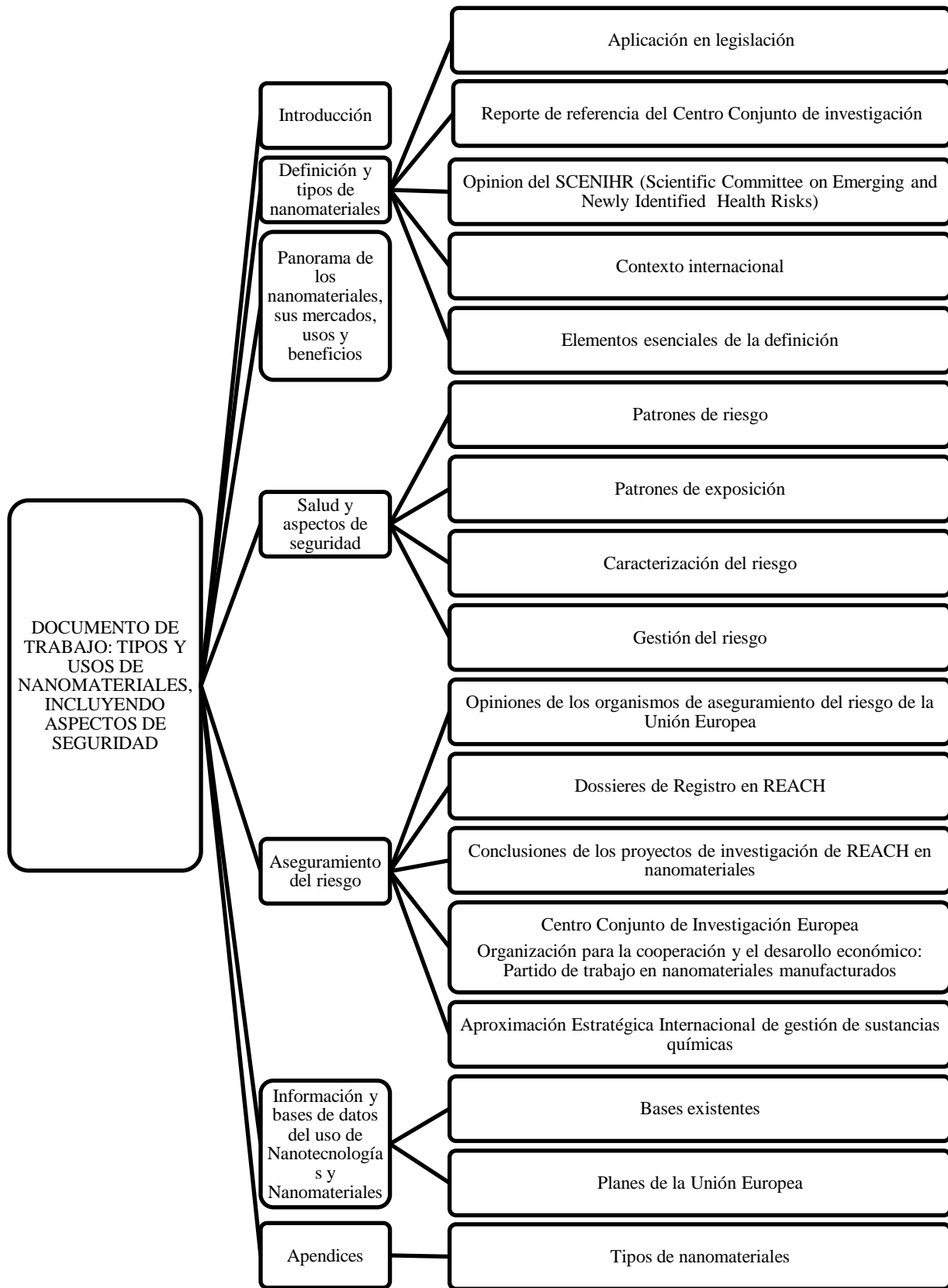


Figura N°3: Esquema del documento de trabajo: Tipos y usos de nanomateriales incluyendo aspectos de seguridad.

## 6.2 ESTADOS UNIDOS

Las dos leyes más importantes que competen a los cosméticos comercializados en Estados Unidos son El Acta Federal de Alimentos, Cosméticos (FFDCA) <sup>(50)</sup> y Medicamentos (FD&C Act) y la ley de embalaje y etiquetado. Los cosméticos son regulados de forma más laxa en comparación con otros productos regulados por la FDA. Recientemente se han adoptado regulaciones para el registro voluntario de los establecimientos cosméticos y la divulgación de los ingredientes en cosméticos a través del Programa Voluntario de Registro Cosmético (VCRP), en el cual participan alrededor de un tercio de las compañías cosméticas <sup>(51)</sup>.

Además de lo anterior, la FFDCA no somete a los productos cosméticos a una aprobación previa de la FDA antes de su introducción en el mercado y tampoco autoriza a la FDA a exigir pruebas a los fabricantes con respecto a la seguridad de los ingredientes. No obstante, si le da potestad a dicha agencia para tomar acciones para la remoción de productos cosméticos que se presuman adulterados o mal etiquetados del mercado.

En general, los fabricantes de los cosméticos son los responsables por que la seguridad de los cosméticos sea adecuadamente sustentada. Esta valoración la lleva a cabo un ente independiente fundado con participación de la industria, denominado Cosmetic Ingredient Review (CIR). Los ingredientes revisados por este panel son considerados sustentados para la FDA. Algunos estados como California, han establecido regulaciones propias en torno al manejo de los productos cosméticos <sup>(51)</sup>.

Otros mecanismos con los que cuenta la FDA para hacer seguimiento a los productos cosméticos son las Guías de Buenas Prácticas de Manufactura como estándar voluntario <sup>(52)</sup>, también la FDA está autorizada para realizar inspecciones de las instalaciones donde se manufacturen cosméticos

con el fin de asegurar que dichos productos no se encuentren adulterados o etiquetados de forma no adecuada, no obstante no está autorizada para revisión de registros pero sí para tomar muestras de productos para determinar cumplimiento. En cuanto al seguimiento post-comercialización, la FDA se encuentra autorizada para determinar si los productos cosméticos se encuentran contaminados con ingredientes o materiales a escala nanométrica<sup>(29)</sup>.

### **6.2.1 Consideraciones particulares: aditivos de color y protectores solares**

#### **- Aditivos de color**

La nanotecnología ofrece un gran potencial para la industria de aditivos de color. Algunos de estos aditivos ya existen de manera natural, pero otros, obtenidos gracias al uso de nanotecnología van más allá en términos de innovación y alcance de los asuntos regulatorios y técnicos que son objeto de la FDA.

Mientras estas tecnologías son altamente promisorias existen algunas preocupaciones en cuanto a que dichos materiales inducen un riesgo mayor a los consumidores. El tamaño de los nanomateriales puede permitirles pasar varias de las barreras protectoras del cuerpo y viajar a través de él por vías desconocidas con efectos colaterales inciertos<sup>(53)</sup>.

En contraste con otros productos, la FDA otorga una aprobación o autorización antes de la comercialización de este tipo de productos, para asegurar que un aditivo de color es seguro antes de que ingrese al mercado<sup>(50)</sup>. La FDA ha manifestado que su autoridad legal le permite exigir los estudios que sean necesarios para asegurar que un aditivo nanométrico es seguro antes de ser usado ya sea en productos cosméticos, alimenticios o medicamentos. La FDA puede requerir el envío de cualquier información que determine necesaria para establecer la seguridad de un material. Específicamente en el caso de los aditivos de color la sección 721 de El Acta Federal de

Alimentos, Cosméticos indica: identidad, incluyendo características físicas como tamaño de partícula; métodos analíticos para determinar la cantidad de sustancia en el producto terminado y para asegurar la pureza y consistencia en el color manufacturado y la seguridad del aditivo de color bajo sus condiciones presupuestadas de usos.

Otras comunicaciones oficiales de la FDA sugieren que solo sería necesario hacer cambios menores para optimizar la vigilancia de esta agencia sobre los aditivos de color<sup>(53)</sup>, estos cambios incluirían la requisición de datos suplementarios de las características de los nanomateriales, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los nanomateriales en un esquema inicial de determinación de la seguridad (cabe anotar que la opinión de este autor se expresó previo al proyecto de orientación Guía para la Industria: Seguridad de nanomateriales en productos cosméticos, que será discutida posteriormente en este documento).

#### - **Protectores Solares**

Como se mencionó previamente, la nanotecnología ha ofrecido la posibilidad de retirar colores de un producto que normalmente (con el uso de materiales tradicionales) aparecerían en el cosmético. Los fabricantes de protectores solares han desarrollado partículas de óxido de zinc y dióxido de titanio que permiten lograr formulaciones transparentes en vez de blancas y opacas. Estas nanopartículas no se regularían como aditivos de color, ya que no *imparten* color, de hecho este tipo de productos se regulan como medicamentos OTC (on the counter), es decir de venta libre<sup>(53)</sup>.

La FDA ha indicado que la Monografía OTC para Productos Protectores Solares, no obstante teniendo en cuenta el incremento en el mercado de dichos productos con la inclusión de

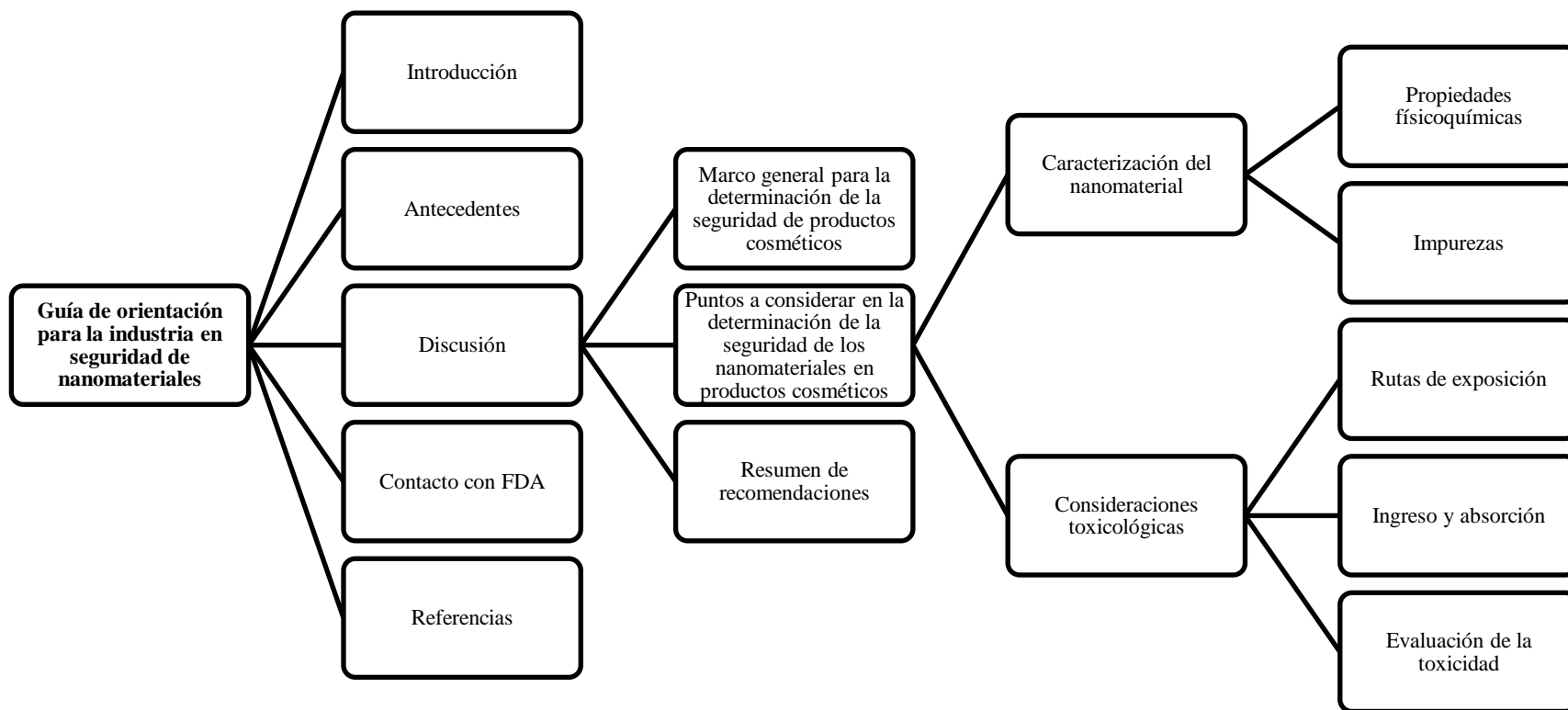
ingredientes obtenidos mediante nanotecnología, ha manifestado la necesidad de conocer las opiniones de las partes interesadas en el manejo de los protectores solares.

Como respuesta a la solicitud en el establecimiento de normativa en cuento al tema, la FDA reabrió en 2011 su monografía de Protectores Solares OTC pero no ha indicado específicamente si los nano-Protectores solares serán regulados como nuevos productos<sup>(54)</sup>. La magnitud en que las presentaciones a nanoescala deben ser consideradas como nuevos ingredientes, aparte de las sustancias utilizadas comúnmente a macroescala sigue siendo un tema central de debate alrededor de la nanotecnología.

### **6.2.2 Guía de orientación para la industria en seguridad de nanomateriales**

En abril de 2012, la FDA hizo pública la el proyecto de orientación titulado: Guía de orientación para la industria en seguridad de nanomateriales<sup>(29)</sup>, la cual se dispuso con el fin de proveer una orientación para la industria y otras partes involucradas como la academia y otros grupos regulatorios, sobre la opinión actual de la determinación de la seguridad de los nanomateriales en cosméticos. Específicamente busca identificar los inconvenientes potenciales de seguridad de los nanomateriales y desarrollar un marco para su evaluación. Este tipo de documentos no constituyen una disposición legal, buscan proveer unas recomendaciones respecto al tema, a menos que se especifique algún tipo de requerimiento regulatorio.

La guía desarrolla inicialmente algunos aspectos introductorios y de contextualización, haciendo referencia principalmente al marco regulatorio actual de los cosméticos, las definiciones y el trabajo llevado a cabo antes de la publicación de la misma en el tema de los nanomateriales cosméticos. El esquema general de contenido de esta guía se presenta en la figura N° 6.



**Figura N°4:** Esquema general de contenido de la Guía de orientación para la industria en seguridad de nanomateriales<sup>(29)</sup>.

En el Marco general para la determinación de la seguridad de productos cosméticos, se indica que en la escala nanométrica, las propiedades de los materiales pueden cambiar, conllevando así a un cambio en el desempeño del producto final, de su calidad, seguridad y/o efectividad. Los nanomateriales pueden tener propiedades químicas, físicas o biológicas diferentes a sus contrapartes de mayor tamaño. En algunos casos, las pruebas tradicionales de seguridad pueden no ser aplicables. De acuerdo con el informe del grupo de trabajo en nanotecnología, puede haber un riesgo más alto de incertidumbre asociada a los materiales a nanoescala, en comparación con las sustancias químicas tradicionales, tanto en su conocimiento, como en la manera de llevar a cabo las evaluaciones <sup>(29)</sup>. Si un fabricante desea utilizar un nanomaterial en un producto cosmético ya sea nuevo o una versión nanométrica de un ingrediente ya existente, la FDA hace un llamado a discusión con respecto a los métodos y datos necesarios para sustentar la seguridad del producto, incluyendo datos de toxicidad.

En cuanto a los puntos a considerar para la determinación de la seguridad de los nanomateriales en productos cosméticos, la guía indica que el marco actual, que incluye la identificación de riesgos, determinación de dosis-respuesta, determinación de exposición y caracterización de riesgo, es adaptable a los nanomateriales, aunque es consciente de las diferencias respecto a los convencionales en cuanto a la toxicidad y las implicaciones que puedan tener en la función de la formulación cosmética <sup>(29)</sup>.

En cuanto a la caracterización de los nanomateriales, dada la gran variedad de nanomateriales que existen actualmente, es fácil categorizarlas como un solo tipo de producto, además pueden presentar propiedades magnéticas y eléctricas alteradas, propiedades ópticas diferentes, integridad estructural aumentada o actividad química o biológica aumentada. Dependiendo del



uso, aplicación y exposición potencial de cada nanomaterial, los parámetros fisicoquímicos apropiados deben ser evaluados. La guía señala los parámetros resumidos en la tabla N°5.

**Tabla N°5:** Aspectos a recopilar en la caracterización de un nanomaterial<sup>(29)</sup>.

ASPECTO	DESCRIPCIÓN	
<b>Descriptores</b>	Nombre	
	Número CAS (Chemical Abstract Service)	
	Formula estructural	
	<b>Composición elemental</b>	Grado de Pureza
		Impurezas y aditivos
<b>Propiedades físicas y químicas</b>	Tamaño y distribución de partícula	
	Características de agregación y aglomeración	
	<b>Química de superficie</b>	Potencial Zeta, carga superficial, recubrimiento superficial
		Funcionalización
		Actividad catalítica
	<b>Morfología</b>	Forma
		Área superficial
		Topología superficial
		Cristalinidad
		Solubilidad
<b>Impurezas</b>	Densidad	
	Estabilidad	
	Porosidad	
	Pureza	
	Cambios en concentración	
	Cambios en identidad	

También resulta importante entender el proceso de manufactura del nanomaterial, ya que éste puede aportar impurezas al mismo, como solventes o aquellos resultantes de parámetros del proceso como cambios en tiempos o temperaturas de las materias primas de partida, o la pureza de los mismos. De igual manera, es importante constatar la seguridad de los agentes adicionados como agentes dispersantes o modificadores de superficie.

Las consideraciones toxicológicas expuestas en la guía, señalan que la aptitud de la evaluación de la toxicología depende de los usos propuestos para el material, los niveles de exposición y el grado de preocupación o cuestionamiento de la toxicidad potencial de un ingrediente particular en una formulación. Según la FDA, los fabricantes deben considerar modificaciones a los métodos de evaluación existentes, en atención a factores como uso de solventes apropiados y dosis, métodos para prevenir la aglomeración de partículas, pureza y estabilidad, entre otras variables. En caso de que un método no sea satisfactoriamente modificable, la agencia recomienda la estructuración de nuevos métodos para establecer asuntos de seguridad particulares, considerando en cada caso las estructuras químicas, propiedades fisicoquímicas y pureza del material, tanto a corto como a mediano plazo, y debe contemplar la interacción con otros ingredientes y con los envases<sup>(29)</sup>.

En cuanto a las rutas de exposición, la guía indica que son dependientes del uso de cada producto, aunque en general los cosméticos son utilizados por vía tópica, algunos nanomateriales pueden tener ingreso al organismo por vía oral o por inhalación, conllevando a una posible absorción sistémica con consecuente exposición de otros tejidos y órganos, por lo cual la dosis de un nanomaterial en el órgano objetivo y en órganos secundarios debe ser considerada en el desarrollo o modificación de los métodos de evaluación.

Dadas las propiedades particulares de los nanomateriales, se debe considerar en la determinación de seguridad si éstas implican un incremento en la captación, absorción, transporte intracelular y transporte a través de barreras fisiológicas.

Los nanomateriales pueden ser divididos en dos grupos: (1) Solubles y/o biodegradables que se desintegran como los liposomas y nanoemulsiones en la piel y (2) nanopartículas insolubles o

biopersistentes como Dióxido de titanio, fullerenos y puntos cuánticos. En el primer caso las aproximaciones de seguridad obtenidos de parámetros máxicos pueden ser considerados adecuados pero en el caso de los materiales insolubles es necesario otro tipo de medidas como el numero de partículas, área superficial y distribución.

De acuerdo con la guía, se recomienda realizar más estudios acerca de la velocidad de penetración y absorción sistémica de los nanomateriales particularmente en piel cuya función esté comprometida, ya que presuntamente el transporte pasivo de los nanomateriales no sucede en piel intacta <sup>(29)</sup>. Igualmente, en cuanto a la exposición por vías aéreas, se considera que las partículas solubles pueden ser metabolizadas y retiradas de dichos órganos y tejidos, mientras que las insolubles pueden acumularse y retenerse, con efectos extensivos a los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central y el sistema inmune <sup>(55)</sup>. En cuanto a la exposición por vía oral, se presume posible que se presente por el uso de cosméticos en el área de la boca (labiales, enjuagues bucales). Se indica evidencia de absorción por medio del tracto gastrointestinal de los nanomateriales incrementada debido a la disminución del tamaño de partícula. Por las razones expuestas anteriormente la FDA recomienda que el proceso de establecimiento de la seguridad de los nanomateriales, incluya toxicocinética y toxicodinamia de acuerdo con la ruta de exposición.

La agencia recomienda para la evaluación de la toxicidad la guías consistentes con la Asociación de Cosméticos, Artículos de tocador y Fragancias (CTFA por sus siglas en inglés) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD por sus siglas en inglés).

Como mínimo se recomienda realizar evaluación de:

- Toxicidad aguda
- Irritación dérmica

- Fotoirritación dérmica
- Sensibilización dérmica
- Mutagenicidad/genotoxicidad
- Dosis repetida (21-28 días)
- Toxicidad subcrónica (90 días)
- Fototoxicidad

La FDA considera el uso de test *in vivo* para los nanomateriales, indicando la vía dérmica y oral como rutas de administración, guardando las precauciones previamente mencionadas. También hace referencia a la prohibición de la normativa europea en cuanto a dichas pruebas y recomienda el uso de métodos *in vitro* validados y optimizados, colocando particular atención a los efectos de citotoxicidad y precipitación de los nanomateriales y evitando desviaciones debidas a la aglomeración y/o agregación de partículas.

Los métodos alternativos en consideración y que pueden ser optimizados específicamente para nanomateriales incluyen:

- Irritación y corrosión dérmica: Piel humana reconstruída como Episkin ® y Epiderm ®
- Fototoxicidad: 3T3 NRPT (3T3 fibroblasts neutral red uptake phototoxicity testing) para sustancias que absorben radiación ultravioleta,
- Absorción dérmica: Piel humana o de cerdo en celda de difusión
- Irritación ocular: Opacidad y Permeabilidad Corneal Bovina(BCOP) y Ojo Aislado de Pollo (ICE)
- Genotoxicidad: Test de mutación reversa bacteriana, mutación de gen en célula de mamífero *in vitro* o test de aberración cromosomal, test de micronúcleo.

Como conclusión la FDA enfatiza en la necesidad de evaluación de las propiedades fisicoquímicas y los puntos finales toxicológicos relevantes de cada ingrediente en relación con los niveles de exposición esperados de acuerdo con el uso de cada producto. Adicionalmente, fomenta a los fabricantes a discutir de manera conjunta con la agencia la información y los métodos de prueba para sustentar la seguridad del producto incluyendo toxicidad a corto y largo plazo.

El congreso de los Estados Unidos se encuentra considerando reforzar la autoridad de la FDA para regular los cosméticos. Algunos representantes de dicho organismo<sup>(51)</sup> pasaron propuestas de ley que incluyen, entre otras disposiciones, el registro de los establecimientos productores de cosméticos, la divulgación de la lista completa de ingredientes, o en otras propuestas se indica que esta divulgación no debe ser completa si el producto tiene una determinación apropiada de su seguridad, reporte obligatorio de efectos adversos, uso de métodos alternativos y etiquetado de los nanomateriales, lo cual implicaría que la FDA tendría autoridad suficiente para exigir que los productos que contengan nanomateriales sean etiquetados como tal.

### **6.3 JAPÓN**

El Ministerio de salud, trabajo y bienestar de Japón, tiene jurisdicción sobre las leyes concernientes a las regulaciones de seguridad aplicables a las sustancias químicas, revisando la eficacia y seguridad de cada medicamento, dispositivo médico y aditivo alimenticio antes de su introducción comercial para garantizar seguridad. Para los productos cosméticos y material de envase y empaque usado para productos alimenticios, se han establecido los estándares de producto y una lista de sustancias, que pueden ser utilizadas como ingredientes y aquellas

prohibidas o restringidas. Para los productos cosméticos que se encuentren comercialmente disponibles, un sistema de reporte de información de eventos adversos se encuentra en marcha.

La ley de asuntos farmacéuticos, regula los productos farmacéuticos, dispositivos médicos, quasi-drogas y cosméticos. En principio, estipula la entrega de aplicaciones para la aprobación de manufactura y venta de todos estos productos antes de su ingreso en el mercado, para todos ellos, cualquier evento adverso generado luego del lanzamiento debe ser reportado de acuerdo con la reglamentación establecida para permitir la implementación de medidas de seguridad apropiadas.

Se debe hacer claridad que en la normativa japonesa, la categoría de quasi-droga involucra productos que bajo otros esquemas podrían ser considerados cosméticos como cosméticos medicados, tintes para cabello, enjuagues bucales, desodorantes, productos para la pérdida del cabello o para depilación. Estos productos requieren ser aprobados previo a su comercialización y su fabricante debe obtener de la misma manera una aprobación.

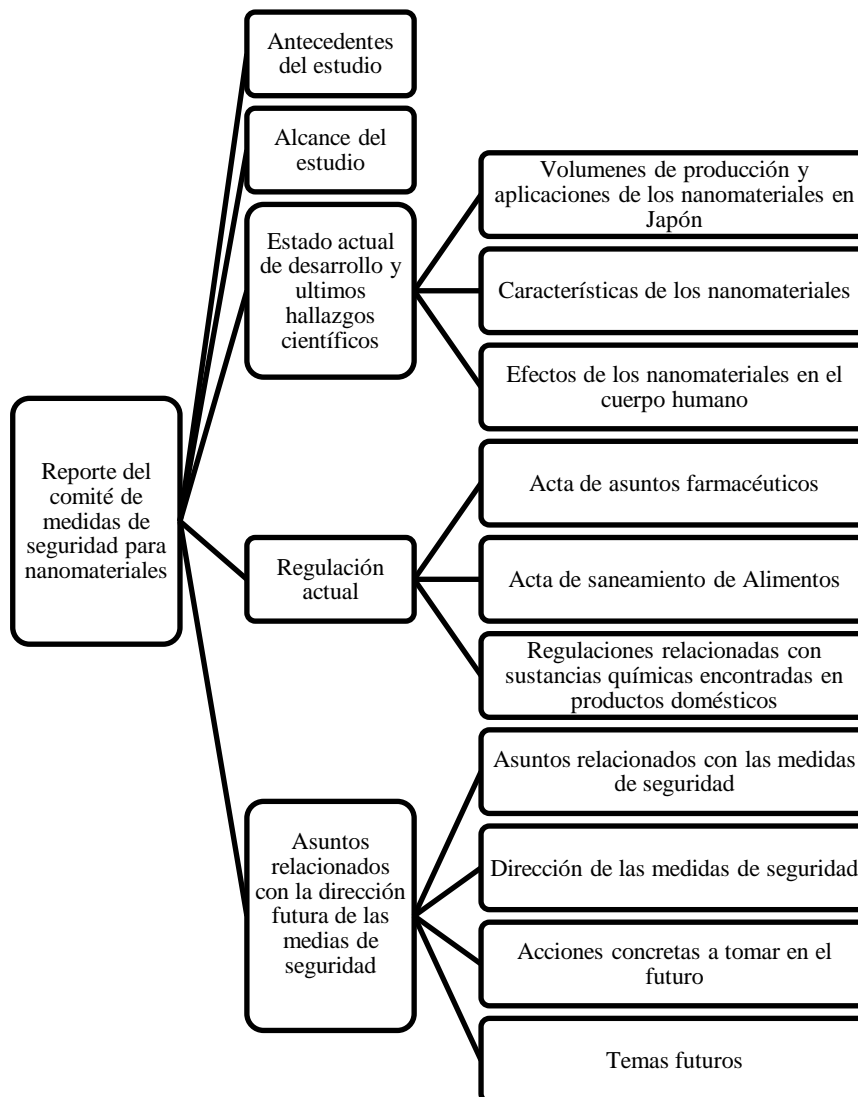
En cuanto a los cosméticos, se establece que todos los componentes deben estar indicados en el empaque, de ser así, no es necesario obtener la aprobación de un titular de comercialización. La autorización de comercialización por parte de un titular, debe ser obtenida para manufacturar o vender productos cosméticos. Luego de la obtención de la aprobación, la compañía debe enviar por adelantado una notificación para cada producto que vaya a ser comercializado o vendido.

Los ingredientes cosméticos son dirigidos por los estándares cosméticos, éstos especifican las prohibiciones/restricciones en la inclusión de ingredientes aparte de los preservantes, filtros UV y tintes en una lista negativa, y las restricciones de los mismos en una lista positiva, y permite utilizar mezclas de ingredientes que no violen las provisiones del estándar, bajo la premisa de confirmación de las compañías en cuanto a la seguridad y la selección apropiada bajo su propia

responsabilidad. Tras el lanzamiento de los productos cosméticos, si se llegase a reconocer algún reporte de un efecto dañino potencial la compañía está obligada a reportar dicha información.

### 6.3.1 Reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales

En marzo de 2009 fue publicado el reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales <sup>(56)</sup>, el esquema de contenido se presenta en la figura N° 7.



**Figura N°5:** Estructura del Reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales <sup>(74)</sup>

En cuanto a las medidas de seguridad relacionadas con los nanomateriales, se indica la necesidad de promover el desarrollo de métodos para evaluar los efectos de los materiales a escala nanométrica en el cuerpo humano y sus propiedades físicas, incluyendo técnicas simplificadas e igualmente recolectar información en el uso actual de nanomateriales y sus efectos en el cuerpo humano. También se requieren pruebas *in vivo* e *in vitro* que deben ser basados en dichos métodos. La mejora de sistemas que permitan el intercambio de información de nanomateriales ente gobierno, empresas y consumidores constituye otro aspecto a lograr. No hay actualmente regulaciones o mecanismos que dirijan la recopilación o reporte de información de seguridad para los nanomateriales exclusivamente. En el caso de los medicamentos y cosméticos, la información de efectos adversos se recaba de productos individuales a través de los sistemas de reporte ya sea que contengan nanomateriales o no.

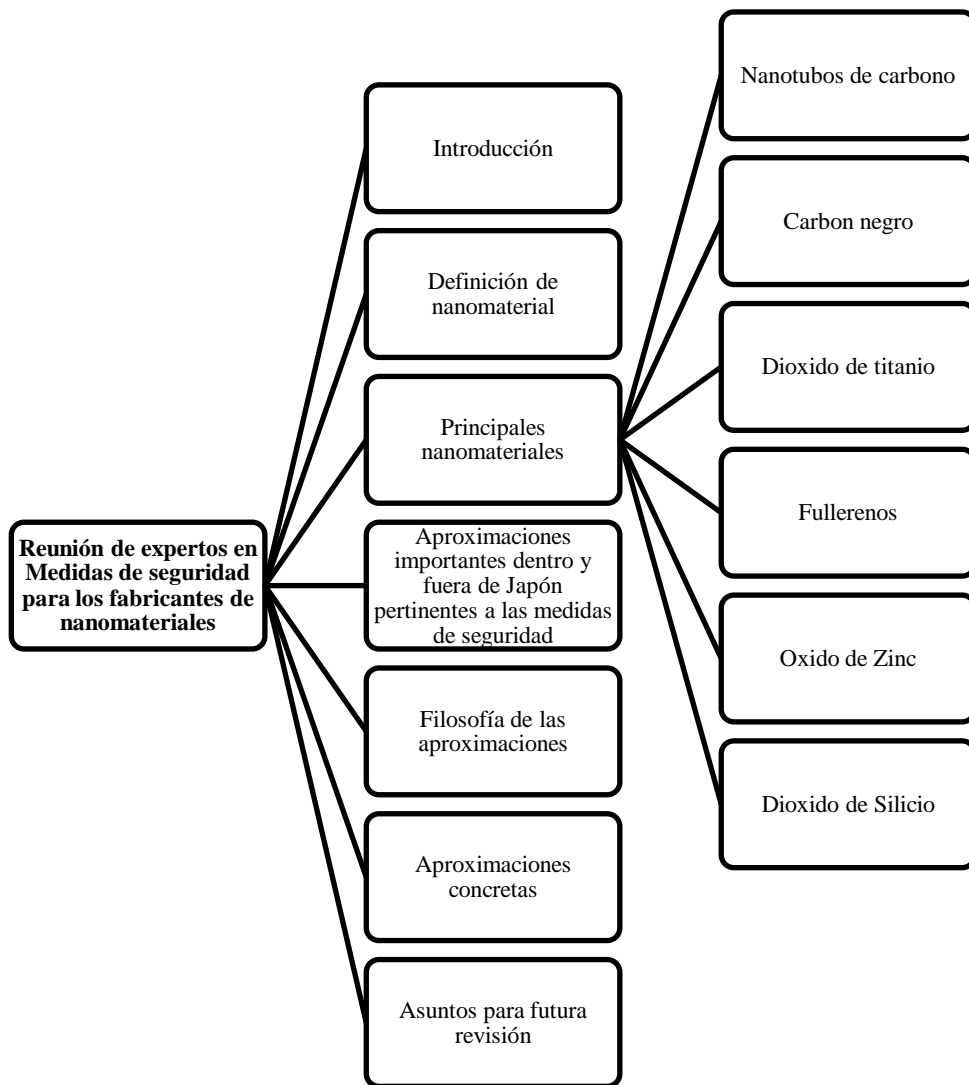
Finalmente, el reporte sugiere como acciones a llevar a cabo: la investigación en exposición a los materiales a escala nanométrica: rutas de exposición, evaluación de la exposición y métodos para tales fines, la investigación en la disposición de nanomateriales: análisis de la disposición de muestras biológicas y de la distribución en el cuerpo humano y métodos para tales fines y el Desarrollo de métodos de evaluación *in vitro* de los nanomateriales. Se menciona igualmente la necesidad de revisar la publicidad de los cosméticos que contengan nanomateriales y el reporte de casos de afección de la salud relacionados con la manufactura de nanomateriales.

### **6.3.2 Reunión de expertos en Medidas de seguridad para los fabricantes de nanomateriales <sup>(68)</sup>**

En 2009 se llevó a cabo en Japón la Reunión de expertos en Medidas de seguridad para los fabricantes de nanomateriales, el propósito de dicha reunión fue organizar los aspectos a tener en cuenta respecto a los materiales a escala nanométrica basados en los hallazgos científicos y para



revisar un amplio rango de medidas de seguridad que no se limitan a medidas para prevenir la exposición sino que incluye disposiciones sobre la ejecución estudios voluntarios por parte de las compañías involucradas y de la divulgación de los hallazgos que se hagan al respecto. Los temas que se abordan en dicho reporte se indican en la figura 6.



**Figura 6:** Temas abordados en la Reunión de Expertos en Medidas de Seguridad para los Fabricantes de Nanomateriales.

Para cada uno de los tipos de nanomateriales abordados, se indican algunas de sus características como tamaño y capacidad de agregación y volumen de producción anual, también se indican las

condiciones de exposición a cada uno principalmente en el ámbito ocupacional y las medidas para evitar la emisión de los nanomateriales que están implementadas<sup>(68)</sup>.

El ministerio de Economía, comercio e Industria de Japón ha adelantado dos estrategias concernientes a las medidas de seguridad de los nanomateriales: El estudio investigativo sobre la gestión adecuada de las instalaciones para la investigación y manufactura de materiales a escala nanométrica y la investigación de métodos de caracterización de nanomateriales, que incluye el establecimiento de tecnologías para la caracterización de nanopartículas, el establecimiento de métodos para determinar los efectos biológicos, el desarrollo de métodos para determinar la exposición y el desarrollo de métodos para determinación de riesgos y gestión de nanopartículas<sup>(68)</sup>.

En cuanto a las aproximaciones específicas se indica la necesidad de trabajar en forma conjunta entre los fabricantes de materiales a escala nanométrica en sistemas de reporte voluntario y desarrollo de métodos de determinación de riesgos. Por otro lado, se sugiere en cuanto a la divulgación de información para los nanomateriales que su ficha de seguridad incluya los siguientes aspectos: estructura cristalina, estado de agregación o dispersión, distribución de tamaño de partícula, configuración, área superficial, carga, composición química, porosidad, difusión, sedimentación gravitacional, sorción, movimiento en húmedo y en seco, efectos de oxidación-reducción, reacciones fotoquímicas, movilidad en suelo<sup>(68)</sup>.

#### **6.4 COMPARACIÓN DE LAS LEGISLACIONES APLICABLES A LOS COSMÉTICOS QUE EMPLEAN NANOMATERIALES**

Para brindar una perspectiva del avance de los frentes de legislación más relevantes en la tabla 6, se presenta una comparación de la normativa previamente reseñada.

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup>

<b>ASPECTO</b>	<b>Unión Europea</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>Japón</b>
<b>Entidad responsable de regulación de cosméticos</b>	Disposición autónoma en cada país miembro de la Unión Europea	Food and Drug Administration	Ministerio de salud, trabajo y bienestar de Jaón
<b>Normativa general para productos cosméticos</b>	Reglamento (CE) N°1223/2009 del parlamento europeo y del consejo de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos <sup>(73)</sup>	El Acta Federal de Alimentos, Cosméticos (FFDCA) (50) y Medicamentos (FD&C Act) y la ley de embalaje y etiquetado.	Leu de asuntos farmacéuticos (Ley N°145 de 1960)
<b>Menciona el manejo de Nanomateriales en escala nanométrica</b>	Si	No lo indica explícitamente, como documento de guía se publica en 2012 el proyecto de orientación titulado "Guía para la industria: Seguridad de nanomateriales en productos cosméticos"	No, como documento de guía se publica en 2009 el reporte del comité de medidas de seguridad para nanomateriales
<b>Fuerza de Ley</b>	Ley Nacional aplicable a todos los países miembros	No, constituye la opinión de la FDA en la determinación de la seguridad de nanomateriales en productos cosméticos.	No,

**Tabla6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (cont)

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japón
<b>Definición</b>	<p>Un material insoluble o biopersistente fabricado intencionalmente que presenta una o más dimensiones externas o una estructura interna del orden de 1 a 100 nm. No obstante en 2011 la Recomendación de la Comisión Europea sobre la definición de un nanomaterial indica. Por «nanomaterial» se entiende un material natural, secundario o fabricado que contenga partículas, sueltas o formando un agregado o aglomerado y en el que el 50 % o más de las partículas en la granulometría numérica presente una o más dimensiones externas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm. En casos específicos y cuando se justifique por preocupaciones de medio ambiente, salud, seguridad o competitividad, el umbral de la granulometría numérica del 50 % puede sustituirse por un umbral comprendido entre el 1 % y el 50 %</p>	<p>No se define de norma explicita, se indica que una definición apropiada se desarrollará de acuerdo con el entendimiento de la interacción de los materiales a escala nanométrica con los sistemas biológicos y la generalización de conceptos</p>	<p>El término nanomaterial se refiere a un material compuesto de partículas primarias en escala nanométrica</p>

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica (cont) <sup>(29),(73),(74)</sup>

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japón
Alcance	El artículo 16 excluye los colorantes, filtros UV y conservantes regulados en el artículo 14 del mismo reglamento.	La guía hace recomendaciones únicamente para productos cosméticos, excluye a los aditivos de color y protectores solares al no ser considerados como cosméticos	El reporte excluye materiales a escala nanométrica de ocurrencia natural y nanomateriales generados no intencionalmente como impurezas y contaminantes
Clasificación de nanomateriales a escala nanométrica	No lo indica explícitamente pero dicha clasificación puede encontrarse en el documento de trabajo: Tipos y usos de nanomateriales incluyendo aspectos de seguridad. Los clasifica en términos de su cumplimiento de la definición de nanomaterial de la Unión Europea. En el grupo de nanomateriales que cumplen la definición de la Unión Europea se encuentran: Polvos nanoestructurados y nanopolvos, nanosuspensiones, y nanoaerosoles por otro lado, los nanomateriales que no cumplen con la definición de la Unión Europea incluyen: Nanoemulsiones, partículas con estructura interna superiores a 100nm, nanocompositos, nanomateriales porosos y nanoespumas.	Si, son clasificados en 2 categorías: Solubles y/o biodegradables y nanopartículas insolubles o biopersistentes	No los clasifica, menciona los usos de los materiales a escala nanométrica típicos: Carbono, sílice, Oxido de titanio, Oxido de zinc, nanotubos de carbono, nanotubos de carbono multipared, fullerenos, dendrímeros, micropartículas inorgánicas de plata y nanoarcillas

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (cont)

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japon
<p><b>Necesidad de notificación previa a la comercialización</b></p>	<p>Se requiere, para productos que contengan nanomateriales que se encuentren en comercialización actualmente, la notificación a la Comisión Europea a cerca de la presencia de nanomateriales, forma, identidad y condiciones predecibles de exposición. Para productos cosméticos no comercializados aún, la notificación debe darse seis meses antes de su comercialización y debe contener entre otros: Tamaño, propiedades fisicoquímicas del nanomaterial, cantidades estimadas de nanomaterial a poner en el mercado por año, perfil toxicológico (determinar los puntos finales toxicológicos correspondientes a las posibles rutas de absorción y a los efectos sistémicos. Se debe prestar particular atención a la evaluación de la toxicidad local, es decir, irritación ocular y dérmica, sensibilización dérmica y toxicidad foto-inducida en el caso de los absorbentes UV. El margen de seguridad debe ser calculado sobre la base de no observación de efectos adversos (NOAEL).</p>	<p>No se requiere una autorización previa para comercializar un producto cosmético ya sea que contenga nanomateriales o no. No obstante los aditivos de color y los protectores solares, que en nuestra legislación son considerados como materias primas y productos cosméticos si requieren dicha autorización.</p>	<p>Se requiere notificar la manufactura y comercialización de productos cosméticos, ya sea que contengan nanomateriales o no</p>

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (cont)

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japon
<p><b>Información para caracterización de los materiales a escala nanométrica</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Denominación química (IUPAC), el Número CAS (Chemical Abstract Service), El número CE o los números de la Lista Europea de Sustancias Químicas Notificadas (ELINCS) o el número de registro asignado con arreglo al Reglamento (CE) no 1907/2006, El código XAN, y el nombre en el glosario de nombres comunes de ingredientes ,</li> <li>-Las especificaciones del nanomaterial, incluidos el tamaño de las partículas y las propiedades físicas y químicas</li> <li>-Una estimación de la cantidad de nanomaterial contenido en los productos cosméticos destinada a ser introducida en el mercado al año</li> <li>-El perfil toxicológico del nanomaterial datos relativos a la seguridad del nanomaterial con respecto a la categoría de productos cosméticos en la que se utilice</li> <li>-Condiciones de exposición razonablemente previsible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nombre del nanomaterial</li> <li>-Formula estructural</li> <li>-Composición elemental incluyendo grado de pureza e impurezas y aditivos</li> <li>-Tamaño y distribución de partícula</li> <li>-Características de distribución y aglomeración</li> <li>-Química de superficie</li> <li>-Morfología</li> <li>-Solubilidad, densidad, estabilidad y porosidad</li> <li>-Impurezas</li> </ul>	<p>Se sugiere que la ficha de seguridad del material a escala nanométrica contenga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Estructura cristalina,</li> <li>-estado de agregación o dispersión,</li> <li>-distribución de tamaño de partícula,</li> <li>-configuración,</li> <li>-área superficial,</li> <li>-carga, composición química,</li> <li>- porosidad,</li> <li>-difusión,</li> <li>-sedimentación gravitacional,</li> <li>-sorción,</li> <li>-movimiento en húmedo y en seco,</li> <li>-efectos de oxidación-reducción,</li> <li>-reacciones fotoquímicas,</li> <li>-movilidad en suelo</li> </ul>

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japón
<b>Etiquetado de productos</b>	Los nombres de dichos ingredientes en el etiquetado del producto cosmético terminado deberán ir seguidos del término «nano» entre paréntesis. Esta disposición entra en vigencia el 11 de julio de 2013	No se hace ninguna indicación en especial en cuanto al etiquetado de productos cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica.	No se hace ninguna indicación pero se menciona igualmente la necesidad de revisar la publicidad de los cosméticos que contengan nanomateriales
<b>Sugerencias para determinación de riesgos de exposición</b>	No se explicita en el reglamento. Se contempla para los materiales en escala nanométrica en general, en el documento titulado: La oportunidad de la metodología de determinación del riesgo de acuerdo con los documentos técnicos guía para sustancias existentes y nuevas para la determinación del riesgo de los nanomateriales.	Sugiere que el marco general para la determinación de seguridad que incluye identificación de peligros, determinación dosis respuesta, determinación de exposición y caracterización del riesgo es suficientemente robusta y flexible para ser considerada para los nanomateriales a pesar de que estos puedan tener propiedades diferentes a sus contrapartes convencionales. Se indican las rutas de exposición a los nanomateriales a escala nanométrica utilizados en cosméticos.	Se sugiere el reporte voluntario por parte de las compañías que fabrican nanomateriales a escala nanométrica para la determinación de riesgos de exposición. Indica que varias rutas de exposición deben ser objeto de investigación incluyendo: absorción dérmica, inhalación, ingestión, y exposición a través de los ojos.



**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (cont)

ASPECTO	Unión Europea	Estados Unidos	Japón
<p><b>Métodos sugeridos para la evaluación de la seguridad de los materiales a escala nanométrica utilizados en cosméticos</b></p>	<p>No se explicita en el reglamento, se hace referencia a ellos en la Opinión preliminar respecto a la seguridad de nanomateriales en productos cosméticos, incluye: Modelamiento matemático, técnicas microscópicas, métodos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (prohibidos desde el 2009)</p>	<p>Se indica la necesidad de utilizar métodos <i>in vivo</i> para materiales a escala nanométrica con propiedades de solubilidad limitadas y sugiere 5 métodos alternativos <i>in vitro</i></p>	<p>Sugiere trabajo conjunto con la OECD para la investigación relacionada con la exposición y métodos para tales fines, la investigación en la disposición de nanomateriales: análisis de la disposición de muestras biológicas y de la distribución en el cuerpo humano y métodos para tales fines y el Desarrollo de métodos de evaluación <i>in vitro</i> de los nanomateriales</p>
<p><b>Otras normativas a tener en cuenta</b></p>	<p>Reglamento (CE) N° 1907/2006 Del Parlamento Europeo y del Consejo (REACH): Esta involucrado en la legislación de nanomateriales pues regula el registro, evaluación y autorización de sustancias químicas en la Unión Europea. Tiene como limitante que no define si los materiales a escala nanométrica se deben considerar como sustancias diferentes a sus contrapartes en escala no nanométrica. Otra limitante consiste en que las sustancias que sean manufacturadas o importadas en cantidades menores de 1 tonelada/año no deben ser registradas (por lo tanto a sus productores o importadores no se les exige proveer datos toxicológicos ni determinar exposición ambiental) este umbral de producción puede ser muy bajo para algunos nanomateriales<sup>(46)</sup>.</p>	<p>Acta de control de sustancias tóxicas, Acta de Salud y Seguridad Ocupacional y el Acta Federal de Alimentos, Cosméticos (FFDCA)<sup>(50)</sup> y Medicamentos (FD&amp;C Act), teniendo en cuenta que los aditivos de color utilizados en cosméticos alimentos y medicamentos y los protectores solares no son considerados como productos cosméticos a diferencia de la Unión Europea</p>	<p>Standards for Fair Advertising of Pharmaceuticals (Estándares para la Correcta y Veraz Comunicación sobre Productos Farmacéuticos)</p>

**Tabla 6:** Comparación de la legislación aplicables para cosméticos que contengan materiales a escala nanométrica <sup>(29),(73),(74)</sup> (cont)

<b>ASPECTO</b>	<b>Unión Europea</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>Japón</b>
<b>Documentos relacionados</b>	Segunda revisión regulatoria sobre los nanomateriales, el documento de trabajo: Tipos y usos de nanomateriales incluyendo aspectos de seguridad, la Opinión preliminar respecto a la seguridad de nanomateriales en productos cosméticos.	Nanotecnología: Reporte del grupo de trabajo en nanotecnología de la Administración de Alimentos y Medicamentos, Proyecto de orientación para la industria: Consideración de si un producto regulado por la FDA involucra la aplicación de la nanotecnología.	The Expert Meeting on Safety Measures for Nanomaterial Manufactures etc. Report
<b>Instituciones/agencias/comités de apoyo</b>	Comité Científico de Productos de consumo, Comité Científico de Riesgos para la Salud de reciente aparición e identificación, Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos, oportunidad de la metodología de determinación del riesgo en acuerdo con los documentos guía para sustancias nuevas y existentes para la determinación del riesgo de los nanomateriales, Centro Conjunto de Investigación Europea Organización para la cooperación y el desarrollo económico, Partido de trabajo en nanomateriales manufacturados, Comités técnicos de la ISO.	Comité de coordinación interinstitucional de política de tecnologías, Grupo de trabajo en Nanotecnología, Organización para la cooperación y el desarrollo económico	Organización para la cooperación y el desarrollo económico, Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos

## **7. NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS USADAS EN COSMÉTICOS Y ASPECTOS DE SEGURIDAD**

Las nanopartículas solidas lipidicas (NSL) fueron desarrolladas a principios de la década de los 90 como un sistema vector alternativo a las emulsiones, liposomas y partículas poliméricas. Se producen reemplazando el lípido líquido (aceite) de una emulsión por un lípido sólido o una mezcla de los mismos, por lo cual la partícula permanece en estado sólido a temperatura ambiente. El tamaño promedio de una nanopartícula sólida lipídica puede oscilar (mas no se limita a) entre 40-1000 nm<sup>(56)</sup>.

### **7.1 Composición y métodos de manufactura de las partículas sólidas lipídicas.**

Las nanopartículas lipídicas poseen un núcleo sólido lipídico que puede solubilizar fármacos lipofílicos. El núcleo se estabiliza con tensoactivos y co-tensoactivos que se adhieren a la superficie del lípido, creando una barrera física. Para su utilización con fines farmacéuticos, todos los ingredientes utilizados en su preparación deben ser generalmente reconocidos como materiales seguros (GRAS). En las nanopartículas lipídicas sólidas pueden incorporarse diferentes tipos de fármacos de carácter lipofílico e hidrofílico, inclusive se han incorporado aceites volátiles, con el propósito de protegerlos de la degradación y orientarlos hacia un objetivo específico mediante este sistema vector<sup>(57)</sup>.

Los componentes más utilizados en la formulación de nanopartículas sólidas lipídicas se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7:** Materiales utilizados en la formulación de nanopartículas sólidas lipídicas (57),(58).

<b>Componente</b>	<b>Tipos</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Lípido sólido</b>	<b>Triglicéridos</b>	Tricaprina, Trilaurina, Trimiristina, Tripalmitina, triestearina
	<b>Acilgliceroles</b>	monoestearato de glicerol, Behenato de glicerol, palmito-estearato de glicerol
	<b>Ácidos grasos</b>	ácidos esteárico, palmítico, decanóico y behénico
	<b>Ceras</b>	palmitato de cetilo
<b>Tensioactivo</b>	<b>Fosfolípidos</b>	lecitina de soya, lecitina de huevo y fosfatidilcolina;
	<b>Copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno</b>	Poloxámero 188, Poloxámero 182, Poloxámero 407, Poloxamina 908;
	<b>Copolímeros de óxido de etileno y sorbitan/óxido de propileno</b>	Polisorbato 20, Polisorbato 60, Polisorbato 80
	<b>Polímeros poliéteres de alcohol alquil-arílico</b>	Tiloxapol
	<b>Sales biliares</b>	colato de sodio, glicolato de sodio, taurocolato de sodio y taurodeoxicolato de sodio;
	<b>Alcoholes</b>	etanol y butanol
	<b>Polímeros estabilizadores</b>	polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP).

Se han incorporado diferentes tipos de sustancias en las nanopartículas sólidas lipídicas, incluyendo fármacos lipofílicos e hidrofílicos a manera de conjugados<sup>(58)</sup>. En el campo cosmético, se han introducido varios productos en el mercado que utilizan este tipo de partícula, los cuales han servido como vectores de distintos activos cosméticos, Pardeike y col (2008)<sup>(56)</sup>, reportan más de 20 productos cosméticos introducidos en la década de 2000. Souto y col (2008)<sup>(59)</sup> reportan a su vez otros ingredientes de aplicación cosmética vectorizados mediante NSL.

En la literatura se reportan varios métodos para la producción de las nanopartículas sólidas lipídicas, en general el proceso consta de cuatro etapas: preparación de la fase oleosa mediante fusión o disolución de los lípidos, preparación de la fase acuosa (solución acuosa con tensioactivo), formación de la pre-emulsión y concentración y purificación de la dispersión acuosa<sup>(57)</sup>.

Los métodos de manufactura utilizados para la obtención de estos sistemas son<sup>(60),(61)</sup>: Homogenización a alta presión (en frío y en caliente), método de emulsificación evaporación y emulsificación difusión de disoluciones lipídicas, método de microemulsificación, método de emulsificación mediante membrana de contacto, ultrasonificación, preparación mediante fluidos supercríticos, método de doble emulsión y secado por aspersion.

## **7.2 Aplicación de las NSL en cosméticos**

Las nanopartículas sólidas lipídicas son sistemas de liberación con gran potencial cosmético pues ofrecen ventajas como <sup>(62)</sup>:

- Uso de lípidos fisiológicos y biodegradables
- Sus métodos de producción no implican el uso de solventes orgánicos
- Liberación de activos específica

- Incremento de penetración de los activos y localización en capas específicas de la piel
- Posibilidad de escalado a nivel industrial, de forma simple y de bajo costo utilizando la homogenización a alta presión.
- Protección de sustancias lábiles de la degradación.

Por otro lado se les atribuyen efectos cosméticos beneficiosos como <sup>(62),(63)</sup>:

- 1. Incremento de la hidratación de la piel:** tras la aplicación de suspensiones de nanopartículas sólidas lipídicas en la superficie dérmica, la evaporación del agua de dicha suspensión, conlleva a la formación de una capa adhesiva conformada por las nanopartículas que actúa como cubierta oclusiva, que previene la evaporación transepidérmica de agua y mejora la penetración de activos (cosméticos o farmacéuticos).
- 2. Efecto suavizante de líneas de expresión:** Se ha observado una reducción en la profundidad de las arrugas, tras la aplicación de nanopartículas sólidas lipídicas. Se reporta que una crema con NSL con retinol conllevó a un mejoramiento en la suavidad de la piel comparada con sus contrapartes no cargadas.
- 3. Modificación del perfil de seguridad/Penetración de activos:** Las nanopartículas sólidas lipídicas liberan activos incorporados de manera controlada por mecanismos como incremento de la temperatura o evaporación del agua de la dispersión, no obstante en productos cosméticos se espera que dichos activos permanezcan en la piel pero que no migren tan profundamente como para presentar absorción sistémica.
- 4. Protección de compuestos lábiles:** la matriz sólida de las NSL puede mejorar la estabilidad de sustancias como el retinol, coenzima Q10, vitamina E, entre otras, protegiéndolas de procesos degradativos como hidrólisis y oxidación

5. **Incremento de la eficiencia de filtros UV y reducción de efectos adversos:** Algunos filtros UV al penetrar en la piel han causado fotoalergias, reacciones fototóxicas e irritaciones en la piel, por otro lado, se ha encontrado pantallas solares como el dióxido de titanio, que pueden penetrar en la piel e interactuar con el sistema inmune. Este efecto puede ser minimizado o evitado, por la inclusión de dichos filtros y pantallas en NSL, adicionalmente, estos sistemas particulados han presentado a su vez un efecto fotoprotector.
6. **Efecto pigmento:** Las NSL poseen un efecto de pigmento que cubre colores indeseados de los productos conllevando a una apariencia de producto mejorada.

### **7.3 Aspectos de seguridad de las nanopartículas sólidas lipídicas**

Las nanopartículas sólidas lipídicas tienen un gran potencial y han generado un gran interés en la academia y la industria debido a la seguridad de sus componentes y la posibilidad de liberación controlada que ofrecen<sup>(64)</sup>.

En general, no se considera que las partículas intactas permeen el estrato córneo. Con los sistemas particulados, la vía de penetración a través de apéndices (vía folicular) puede ser más relevante que la cobertura de la superficie de la piel, por lo que se infiere que esta ruta de penetración es la más probable debido a la alta lipofilicidad de las nanopartículas sólidas lipídicas<sup>(65)</sup>.

La toxicidad y el estado de los excipientes son un factor importante al involucrar su utilización en cualquier sistema de liberación. Se pueden obtener sistemas de liberación eficientes en cuanto su desempeño, no obstante, si no se cuenta con los estudios de toxicidad necesarios, se afronta un obstáculo para su introducción en el mercado. El estado de los excipientes utilizados para la

formulación de nanopartículas sólidas lipídicas debe ser discutido de acuerdo con su ruta de exposición. La administración por vía tópica y oral de nanopartículas solidas lipídicas se considera segura en cuanto a sus excipientes <sup>(65)</sup>. Para las NSL típicas todos los excipientes actualmente aprobados pueden emplearse en formulaciones de cremas y ungüentos cosméticos y farmacéuticos <sup>(65)</sup>.

Se puede anticipar que las NSL sean bien toleradas por los sistemas biológicos debido a que están compuestas de componentes fisiológicos y en consecuencia existen vías metabólicas. La toxicidad de los tensioactivos debe ser considerada, pero su toxicidad potencial es relevante también para otros sistemas de liberación. No deberían presentarse inconvenientes en la administración oral o transdérmica o incluso por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea si se utilizan los surfactantes apropiados <sup>(66)</sup>.

Los menores tamaños de partícula se observan para dispersiones de NSL con bajo contenido de lípidos, en la mayoría de los casos estas dispersiones deben ser vehiculizadas a manera de ungüentos, geles o cremas para ser administrados en la piel. Ésta incorporación implica una reducción en el contenido del lípido, en contraste, cuando se incrementa el contenido de lípidos en el sistema que contenga las NSL se producen sistemas semisólidos y similares a geles que son aceptables para administración tópica, no obstante estos sistemas favorecen el incremento del tamaño de partícula. El tamaño de partícula no es un factor muy crítico para la ruta de administración tópica porque una baja proporción de partículas con un tamaño ligeramente mayor o menor en el sistema, puede disminuir su desempeño, pero no conllevar a efectos tóxicos <sup>(66)</sup>.



El efecto de las nanopartículas sólidas lipídicas en cuanto a su interacción con células fagocíticas ha sido objeto de estudio <sup>(67)</sup>, permitiendo concluir que a bajas concentraciones no indujeron secreción de citoquinas en los macrófagos o activación de los mismos, por lo que se refuerza su aplicación como vectores de liberación medicamentos y cosméticos.

## **8. CONCLUSIONES**

Esta revisión bibliográfica permitió abordar una comparación de los bloques de legislación principales en la industria cosmética: La Unión Europea, Estados Unidos y Japon. Teniendo como marco de referencia la determinación de la seguridad de los materiales a escala nanométrica utilizados en productos cosméticos, y discutiendo el caso particular de las nanopartículas sólidas lipídicas teniendo en cuenta su alto potencial en dichos productos.

La legislación de la Unión Europea es la más robusta, pues tiene definidas obligaciones claras para la industria cosmética con la perspectiva y el enfoque de la protección del consumidor final, teniendo injerencia sobre los materiales a escala nanométrica utilizados como materias primas a través de REACH y sobre los productos terminados a través del Reglamento 1223 de 2009 mientras que la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) hasta el momento solo ha publicado un proyecto de orientación para la industria y no cuenta con fuerza de ley para exigir a los fabricantes de cosméticos información sobre seguridad de los productos que contengan materiales a escala nanométrica. En el caso de Japón se contemplan unas recomendaciones similares, no obstante no se encontró disponible un gran volumen de información sobre la regulación de nanomateriales utilizados en cosméticos en este país.

A pesar de que la Unión Europea ha emprendido acciones concretas y que los nanomateriales se encuentran cubiertos por varias normativas existen aún vacíos sobre la oportunidad de las mismas

en términos de la evaluación de su seguridad. Los organismos de la Unión Europea y otros cuerpos de apoyo han concluido recientemente <sup>(48)</sup> que los nanomateriales a escala nanométrica son similares a sus contrapartes normales en cuanto a que algunos pueden ser peligrosos y otros no lo son. No obstante debido a que se reconocen varias clases de materiales a escala nanométrica, con propiedades diferentes entre sí, no se puede generalizar una opinión respecto a la seguridad de los mismos. Además se debe definir los materiales a escala nanométrica se tratan o no como nuevos materiales para poder adoptar disposiciones más solidas en cuanto a su regulación y si las aproximaciones convencionales que están siendo aplicadas para su caracterización son apropiadas por lo cual se requiere continuar con la investigación al respecto.

Los estudios orientados a la determinación de la seguridad de los materiales a escala nanométrica presentan una gran variabilidad en sus conclusiones por lo cual resulta necesaria la realización de estudios sistemáticos que permitan esclarecer de forma inequívoca los atributos de seguridad de los materiales a escala nanométrica, además es pertinente que dicha evaluación se lleve a cabo por un equipo multidisciplinario que involucre metodologías apropiadas ya sean *in vitro*, *in vivo* o *in silico*.

Para la industria cosmética resulta relevante, además de determinar los riesgos para el consumidor, determinar los riesgos ambientales y ocupacionales que supone la manufactura y utilización de materiales a escala nanométrica pues son responsables por su gestión.

Regular una tecnología emergente es un reto importante para los organismos encargados, teniendo en cuenta el dinamismo que se presenta en este campo, por lo cual se requiere prestar constante atención a la evolución científica en el tema y también la evolución del mercado, por lo cual una aproximación regulatoria flexible y adaptable puede ser lo más apropiado.

Finalmente esta revisión refuerza la noción de que las nanopartículas solidas lipídicas son sistemas de liberación bastante propicios para la industria cosmética pues ofrecen diversas ventajas funcionales a la vez que presentan un buen perfil de seguridad debido a la naturaleza de sus componentes y su interacción con la piel.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es nanotecnología?. National Nanotechnology Initiative (NNI). URL: <http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>. Revisado Noviembre de 2012.
2. RECOMENDACIÓN DE LA COMISIÓN de 18 de octubre de 2011 relativa a la definición de nanomaterial. Diario Oficial de la Unión Europea. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:ES:PDF>. Revisado Noviembre de 2012.
3. M. Rosen, “Delivery system handbook for personal care and cosmetic products”, Nueva York, 2005, p. 109.
4. Comunidad Andina de Naciones. Decisión 516 de 2002.
5. M. Coleman, “Human Drug Metabolism: An Introduction”, Editorial Wiley, Southern Gate. 2010. P. 213.
6. B. Burt. DEFINITIONS OF RISK. Disponible en [http://www.nidcr.nih.gov/NR/rdonlyres/59E8463F-469F-4D06-95C3-CB877673DC98/0/Brian\(R\)Burt\(R\)Risk.pdf](http://www.nidcr.nih.gov/NR/rdonlyres/59E8463F-469F-4D06-95C3-CB877673DC98/0/Brian(R)Burt(R)Risk.pdf). Revisado Noviembre de 2012.
7. M. Aulton. Pharmaceutics. “The science of dosage form design”. Churchill livingstone. Segunda edición. 2004. Pp. 153.
8. S. Sahoo, S. Parveen y J. Panda. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicin*, **3**, 20-21 (2007).
9. K. Miyazaki y N. Islam, Nanotechnology systems of innovation—An analysis of industry and academia research activities *Technovation* **27**, 663-664, (2007).

10. J. Davies. "Oversight of next generation nanotechnology". The project on emerging nanotechnologies. URL: <http://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7316/pen-18.pdf>. Pp. 14 (2009) Revisado Noviembre 2012.
11. G. Stylios, P. Giannoudis, T. Wan. Applications of nanotechnologies in medical practice. *Injury*, **36 (4)**, p. S6 (2005)
12. T. Duncan, Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: Barrier materials, antimicrobials and sensors. *Journal of Colloid and Interface Science*, **363** p.19 (2011).
13. H. Presting, U. Konig. Future nanotechnology developments for automotive applications, *Materials Science and Engineering* **23**, P. 737(2003).
14. A. Mihranyan, N. Ferraz, M. Strømme. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science*, **57**, 875-910, (2012)
15. D. Papakostas, F. Rancan, W. Sterry, Nanoparticles in dermatology, *Arch Dermatol Res* **303**, P. 533-550, (2011).
16. S. Raj, S. Jose, S. S, S.M, Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. **4 (3)** p. 186-1888 (2012).
17. X. Wu. Nanotechnology in Cosmetics: A Review. *Cosmetics & Toiletries*. **217 (4)**. P. 266-268 (2012).
18. Law 360. Nano-cosmetics: Beyond skin deep. 2011.URL: <http://www.shb.com/newsevents/2011/>. Revisado Noviembre de 2012.
19. A. mandavilli. Nanocosmetics: Buyer Beware. *Technology review march/april*. P. 84-85 (2007)

20. Scientific Committee on Consumer Products SCCP. PRELIMINARY OPINION ON SAFETY OF NANOMATERIALS IN COSMETIC PRODUCTS. 2007. URL: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_099.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf). Revisado Noviembre 2012
21. SCENIHR, Opinion on The Appropriateness of The Risk Assessment Methodology in Accordance with The Technical Guidance Documents for New and Existing Substances for Assessing The Risks Of Nanomaterials. URL: [http://www.ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_004c.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_004c.pdf). Revisado Noviembre 2012.
22. S. Geinoz, R.H. Guy, P.-A. Carrupt and B. Testa. Quantitative structure-permeation relationships (QSPeRs) to predict skin permeation: a critical evaluation. *Pharm. Res.* **21**, p. 83-92. (2004).
23. Scientific Committee on Consumer Products SCCP. PRELIMINARY OPINION ON SAFETY OF NANOMATERIALS IN COSMETIC PRODUCTS. 2007. URL: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_099.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf). Revisado Noviembre 2012
24. H. Lodish. "Biología celular y molecular". Editorial médica panamericana. Nueva York. P. 189 (2005).
25. G. Tortora, B. Funke, C. Case. Introducción a la microbiología. ". Editorial médica panamericana, Madrid. P. 66. (2007).
26. M. Tomasini. La física aplicada al servicio de la historia del Arte. *Tecnología y arte*. Disponible en: <http://www.palermo.edu/ingenieria/downloads/pdfwebc&T8/8CyT07.pdf>. Revidado Noviembre 2012.

27. N. Gibson y col. Radiolabelling of engineered nanoparticles for in vitro and in vivo tracing applications using cyclotron accelerators. *Archives of toxicology*. **85**, **7**, p. 751-773 (2011).
28. H. Labouta y M. Schneider, Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review.. *Nanomedicine: NBM* 2012;xx:1-16, doi:10.1016/j.nano.2012.04.004
29. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Safety of Nanomaterials in Cosmetic products. Draft Guidance. Abril de 2012. Revisado Noviembre de 2012.
30. Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos URL: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/index.htm>. Revisado Noviembre 2012.
31. P. Nigam. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 75, p. 11-14, (2009).
32. A. Salvador y A. Chisvert. Analysis of cosmetic products. Editorial Elsevier, Amsterdam. P. 430-438. (2007)
33. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Skin absorption *in vivo* method. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9742701e.pdf?expires=1353859060&id=id&accname=guest&checksum=10D35681EE4C5C67C62662E7B4CDCF6E>. Revisado Noviembre de 2012.
34. ICCVAM LVET test method evaluation report. Anexo B. Disponible en URL: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/ocutox\\_docs/LVET/AppB-SRD.pdf](http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/ocutox_docs/LVET/AppB-SRD.pdf) P. B22-23. Revisado Noviembre 2012.
35. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Acute Eye Irritation/Corrosion. URL:

- <http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECDtg405.pdf>. Revisado  
Noviembre de 2012.
36. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Repeated Dose 28-day  
Oral Toxicity Study in Rodents. URL:  
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/37477972.pdf>. Revisado  
Noviembre de 2012.
37. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Repeated Dose 90-day  
Oral Toxicity Study in Rodents. URL:  
<http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9740801e.pdf>. Revisado Noviembre de  
2012.
38. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Repeated Dose Dermal  
Toxicity: 21/28-day Study. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9741001e.pdf?expires=1353858691&id=id&accname=guest&checksum=B10AC293FF8745BCA840C4D59162B222>. Revisado Noviembre de  
2012.
39. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Subchronic Dermal  
Toxicity: 90-day Study. URL:  
<http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9741101e.pdf>. Revisado Noviembre de  
2012.
40. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. DRAFT PROPOSAL FOR  
A REVISED GUIDELINE: 412 Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28-day or 14-day  
Study. URL: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/35896899.pdf>.  
Revisado Noviembre de 2012.



41. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study. URL: <http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG413.pdf>. Revisado Noviembre de 2012.
42. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Genetic toxicology: Mouse Spot test. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9748401e.pdf?expires=1353860608&id=id&accname=guest&checksum=BF6AD407DCB161938A875DA17BFAEB58>. Revisado Noviembre de 2012.
43. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Genetic Toxicology: Mouse Heritable Translocation Assay. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9748501e.pdf?expires=1353860610&id=id&accname=guest&checksum=3E2B98C1C87FBD908339B39EFDE1A696>. Revisado Noviembre de 2012.
44. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Genetic Toxicology: Sex-linked Recessive Lethal Test in *Drosophila melanogaster*. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9747701e.pdf?expires=1353860612&id=id&accname=guest&checksum=8134F1462551362244CBEDB6E4E5D806>. Revisado Noviembre de 2012.
45. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test. <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9747801e.pdf?expires=1353860616&id=id&accname=guest&checksum=B777DAD11C6972060AFB8E311A02E295>. Revisado Noviembre de 2012.

46. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. One-Generation Reproduction Toxicity Study. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9741501e.pdf?expires=1353860621&id=id&accname=guest&checksum=B7979FC8BDD04C4FA121FE3237D29224>. Revisado Noviembre de 2012.
47. S. Foss y A. Baun. European regulation affecting nanomaterials - review of limitations and future recommendations. *Dose-Response*, **10**, p.364–383, (2012).
48. Segunda revisión regulatoria de los nanomateriales. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, el Consejo y el Comité Económico y Social Europeo. URL: [http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second\\_regulatory\\_review\\_on\\_nanomaterials\\_-\\_com\(2012\)\\_572.pdf](http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second_regulatory_review_on_nanomaterials_-_com(2012)_572.pdf). Revisado Noviembre de 2012
49. COMMISSION STAFF WORKING PAPER. Types and uses of nanomaterials, including safety aspects Accompanying the Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee on the Second Regulatory Review on Nanomaterials. URL: [http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second\\_regulatory\\_review\\_on\\_nanomaterials\\_-\\_staff\\_working\\_paper\\_accompanying\\_com\(2012\)\\_572.pdf](http://ec.europa.eu/nanotechnology/pdf/second_regulatory_review_on_nanomaterials_-_staff_working_paper_accompanying_com(2012)_572.pdf). Revisado Noviembre de 2012.
50. Regulación (EC) No 1907/2006. Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Químicos (REACH). URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1907:20110505:en:PDF>. Revisado Noviembre 2012.
51. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010->

title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapVI-sec364.pdf,

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapVI-sec363.pdf>,

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapVI-sec362.pdf>,

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapVI-sec361.pdf>. Revisado: Noviembre de 2012

52. Beveridge & Diamond. Will FDA Get New Authority to Regulate Cosmetics?. Publicado Julio 5 de 2012. URL: <http://www.bdlaw.com/news-1386.html>. Revisado Noviembre de 2012.

53. Food and Drug Administration. Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines/Inspection Checklist. URL: <http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GoodManufacturingPracticeGMPGuidelinesInspectionChecklist/default.htm>. Revisado: Noviembre de 2012.

54. M. Duvall. "FDA Regulation of Nanotechnology". Beveridge and Diamond PC. Publicado en línea en Febrero 2012. URL: <http://www.bdlaw.com/assets/attachments/FDA%20REGULATION%20OF%20NANOTECHNOLOGY.pdf>. Revisado Noviembre 2012.

55. C. Davis, S. Goos, A. Shneiderman. Nanotechnology Update: FDA Takes Initial Steps Toward Regulation of Nanomaterials in Cosmetics and Food Products, Harris Beach PLLC. URL: <http://www.harrisbeach.com/media-news/9438>. Revisado Noviembre de 2012

56. G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster,; Nanotechnology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles, Environ Health Perspect, **113** (7), 823-839 (2005).

57. J. Pardeike, A. Hommoss, R. Müller, Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products, *International Journal of Pharmaceutics*, 366, p.170–184 (2009).
58. L. Garzón, B. Garcia. Las nanopartículas sólidas lipídicas y los acarreadores lipídicos nanoestructurados en usos terapéuticos. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. URL: <http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/8GarzonGarcia.pdf>. Revisado Noviembre de 2012.
59. L. Villafuerte, B. Garcia, M. Garzon, A. Hernandez y M. Vázquez. Nanopartículas lipídicas sólidas, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **39**, p. 38-40, (2008).
60. E. Souto y R. Müller. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN®, NLC®). *International Journal of Cosmetic Science*, , 30, 157–165, (2008)
61. M. Garzón, A. Hernandez, M. Vázquez, L. Villafuerte y B. García, Preparación de nanopartículas sólidas lipídicas (SLN), y de Acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC), *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39, 50-66 (2008)
62. V. Kamble, D. Jagdale y V. Kadam. Solid lipid nanoparticles as drug delivery system, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1 (3), p. 1-7, (2010).
63. S.S. Shidhaye, Reshma Vaidya, Sagar Sutar, Arati Patwardhan and V.J. Kadam. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers – Innovative Generations of Solid Lipid Carriers. *Current Drug Delivery*, **5**, 324-331, (2008).
64. R. Müller, K. Mäder, S. Gohla. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **50**, p.161-177(2000).
65. C. Puglia y col. Lipid nanoparticles for prolonged topical delivery: An in vitro and in vivo investigation. *International Journal of Pharmaceutics* **357** 295–304 (2008).

66. M. Schäfer-Korting, W. Mehnert, H. Korting. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews* **59** p.427–443 (2007).
67. W. Menhert y K. Mäder. Solid lipid nanoparticles, Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 P. 83–101 (2012).
68. I. Rastogi. Nanotechnology: Safety paradigms. *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*, **4(1)**, pp. 1-12 (2012)
69. Ministerio de economía, comercio e industria de Japón. Reunión de expertos en Medidas de seguridad para los fabricantes de nanomateriales. Marzo de 2009. Revisado: Noviembre de 2012.
70. P. Singh y A. Nanda. Nanotechnology in cosmetics: a boon or bane?, *Toxicological & Environmental Chemistry*, **94**, , 1467–1479, (2012)
71. T. Prow et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery *Advanced Drug Delivery Reviews*, **63** , p.470–491, (2011)
72. G. Nohynek, E. Antignac, T. Re, H. Toutain. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology* **243** p. 239–259 (2010).
73. Diario oficial de la Unión Europea. REGLAMENTO (CE) No 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:es:PDF>.  
Revisado Noviembre de 2012

74. Committee on Safety Measures for Nanomaterials. Report. Marzo de 2009. URL:  
<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/nano/nanopdf/houkokueng.pdf>Revisado  
Noviembre de 2012.