

BICOSOMAS DIRIGIDOS A LOS FOLÍCULOS: UN ENFOQUE INNOVADOR PARA CONTROLAR EL SEBO Y PREVENIR LAS LESIONES EN LA PIEL PROPENSA AL ACNÉ

La excesiva producción de sebo da lugar a una apariencia oleosa de la piel, reduce su luminosidad y puede causar aumento en el tamaño de los poros y favorecer el desarrollo de las lesiones típicas del acné. El cuidado de la piel grasa propensa al acné suele incluir el uso de múltiples productos con activos abrasivos que causan irritación y dificultan adhesión a los tratamientos. Este artículo describe el desarrollo de un sistema bicosoma con liberación dirigida a la epidermis y folículos que transporta de forma eficaz un activo con acción seboestática, anti-microbiana, aclaradora de manchas y anti-edad, potenciando su eficacia. Mediante la interacción innovadora de este sistema con el tejido cutáneo, se promueve el control de la producción del sebo en su origen y se genera un efecto preventivo sobre el desarrollo de lesiones del acné visible en 30 días de tratamiento. Este nuevo sistema bicosoma ofrece una alternativa a los productos actualmente disponibles que puede ser incluido en el cuidado diario de la piel grasa propensa al acné.

M.L. VÁZQUEZ-GONZÁLEZ¹, M. CÓCERRA¹, J. NESTOR¹, G. RODRÍGUEZ¹, R. SALDAÑA¹, O. LÓPEZ², L. BARBOSA-BARROS¹

1 Bicosome SL, Barcelona, España.

2 IQAC-CSIC, Barcelona, España.

La producción de sebo tiene varias funciones tales como: termorregulación, equilibrio del pH de la piel, protección contra microorganismos, regulación de la pérdida de agua transepidermica, etc. Sin embargo, cuando la producción de sebo es excesiva, puede dar lugar a la piel grasa, aspecto brillante, aumento del tamaño de los poros y puede favorecer el desarrollo del acné.

La producción alterada de sebo junto con la acumulación de células queratinizadas causa obstrucción de las unidades pilocebáceas, ofreciendo un ambiente

adecuado para la proliferación de la bacteria anaeróbica *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). El tratamiento del acné depende de la severidad de las lesiones, pero por lo general implica el uso de ácido salicílico, peróxido de benzoilo, retinoides y antibióticos tópicos. Estas sustancias actúan desobstruyendo los poros, regulando la proliferación de las células epidérmicas y controlando las bacterias superficiales. A pesar de que pueden ser tratamientos eficaces, su aplicación involucra múltiples pasos con diferentes productos que suelen dañar la piel e inducir sequedad, irritación y enrojecimiento (2). Además, los antibióticos pueden inducir resistencia. Estos efectos secundarios limitan la adhesión y la duración de los tratamientos y son las principales causas de la interrupción de los mismos.

Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones y tecnologías capaces de administrar efectivamente los activos para tratar las pieles grasas propensas al acné sin causar daños a la piel. Además, es importante que estos productos puedan ser más fácilmente incluidos en la rutina diaria, evitando los múltiples productos, para promover una mejor adhesión y cumplimiento de los tratamientos.

Bicosome es un sistema de liberación focalizada inteligente, capaz de penetrar la piel de forma efectiva y transportar activos a áreas específicas de la piel (3). Los bicosomas están formados por dos tipos de estructuras lipídicas, que proporcionan doble encapsulación de los compuestos activos y protegen la piel durante el transporte. Estas características permiten mejorar la efectividad de los activos sin

la unión hace la fuerza



CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS



VALIDACIÓN DE PROCESOS Y SISTEMAS



FORMACIÓN



CUALIFICACIÓN DE EQUIPOS E INSTALACIONES



ASESORAMIENTO Y SOPORTE REGULATORIO



MANTENIMIENTO Y SERVICIO TÉCNICO



15 años haciendo equipo contigo

Para llegar lejos, hay que hacer equipo. Creemos en la simbiosis desde el primer día, perseguimos juntos las mismas metas y trabajamos con la seguridad que otorgan los profesionales con una larga experiencia. Un camino que recorremos contigo paso a paso desde hace 15 años y que nos ha traído hasta aquí. Esto es solo el principio.

afectar la estructura de la piel (4). La Figura 1 muestra una estructura de bicosoma visualizada por Cryo-TEM.

El uso de bicosomas para administrar compuestos seboestáticos y antimicrobianos puede ser una estrategia útil para lograr efectividad y tolerabilidad, y es una alternativa a las terapias actuales.

La niacinamida (una forma de vitamina B3), es un compuesto activo conocido por sus efectos seboestáticos, antienviejeamiento, antimicrobianos y antiinflamatorios. Tópicamente, se usa en un rango de concentración del 2 - 4% (5-7). En este intervalo, se ha observado que la niacinamida disminuye alrededor de 7,5 % la producción de sebo en 6 semanas.

En este estudio, hemos desarrollado un sistema de bicosomas que incorpora niacinamida (bicomide). Este sistema fue diseñado para penetrar en la piel, hasta donde se localizan los folículos para aumentar la eficacia de la niacinamida. Con el fin de evaluar estos efectos, se realizó un estudio de penetración utilizando biopsias cutáneas *ex vivo* para evidenciar la capacidad de focalización del sistema. Posteriormente, se realizó un estudio de eficacia *in vivo* con 20 voluntarios con piel grasa y propensa al acné. Para este estudio, el sistema de bicomide se formuló al 3% en un gel de carbómero, con una concentración final de niacinamida de 0,3%.

MÉTODOS

ESTUDIOS DE PENETRACIÓN EN LA PIEL

Los estudios de penetración cutánea se realizaron mediante Microscopía de Fluorescencia. Esta técnica permite evaluar la integridad de la estructura de la piel y evidenciar la penetración mediante el uso de un marcador fluorescente.

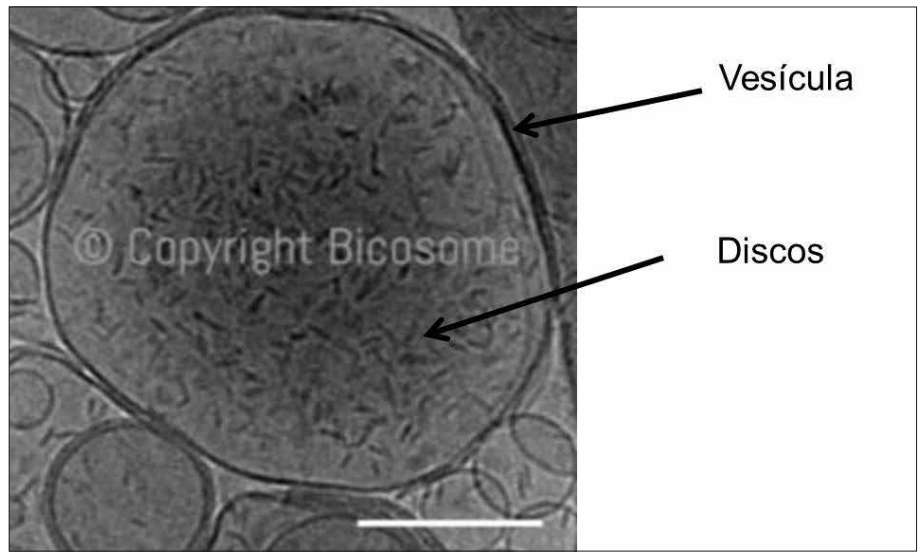


Figura 1. Imagen de Cryo-TEM (Microscopía Electrónica de Transmisión) de un bicosoma que muestra las estructuras internas discoidales y la vesícula circundante. Barra = 200nm.

Se trataron dos piezas de piel durante toda la noche con: (A) una dispersión acuosa de bicosomas que incluía niacinamida al 10% (bicomide) marcada con Fluoresceína Sódica y (B) una solución control de niacinamida al 10% (control) marcada con Fluoresceína Sódica. Después del tratamiento, se observaron las muestras por microscopía óptica, utilizando filtros de fluorescencia para evidenciar la penetración de fluoresceína sódica en la piel después del tratamiento.

ESTUDIOS IN VIVO

Veinte voluntarios, hombres y mujeres, de 14 a 30 años de edad, con piel grasa y propensa al acné, foto-tipo I to VI (Fitzpatrick) utilizaron el gel de bicomide (gel que contenía 3% de bicomide con una concentración final de niacinamida al 0,3%) dos veces al día durante 30 días.

La capacidad del sistema bicomide para regular la producción de sebo y para disminuir las bacterias en la superficie de la piel se evaluó instrumentalmente. La mejora de las lesiones del acné y la tolerabilidad del producto estudiado fueron

evaluadas clínicamente por un dermatólogo y un oftalmólogo.

EVALUACIÓN INSTRUMENTAL

Los días de medición, los voluntarios que participaron en el estudio estuvieron durante 10-20 minutos en una habitación aclimatada, en condiciones ambientales controladas: temperatura $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa 40-60%. Las mediciones se realizaron al inicio (día 0), y después de 15 y 30 días de usar el producto (día 15 y día 30).

Evaluación de la producción de sebo

La evaluación instrumental de la excreción de sebo se midió en la cara y la frente utilizando el equipo Sebumeter® SM 815 (Courage & Khazaka electronic). Esta medición se basa en fotometría de las manchas de grasa.

Prevención del desarrollo del acné. Porcentaje del área de porfirinas

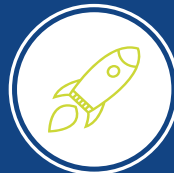
La evaluación instrumental del tamaño del área de las porfirinas se llevó a cabo mediante fotografías de la piel bajo luz

TU PARTNER PARA
**PROYECTOS
INTEGRALES**
DE SALA BLANCA
EN EL SECTOR
COSMÉTICO



¿POR QUÉ NOSOTROS?

01



Tecnología y fabricación
100% europea

02



Confidencialidad y
compromiso con
el Cliente

03



Larga experiencia
contrastada

04



Atención presencial
personalizada

05



Fabricación y servicio
técnico propio

06



Clientes multinacionales
y locales



+34 91 659 21 20
+34 93 377 67 11



www.ingelyt.com
info@ingelyt.com

UV usando Visiopor® PP 34 (Courage & Khazaka electronic).

La cámara Visiopor® PP 34 utiliza una luz UV específica para visualizar las lesiones fluorescentes del acné. La presencia de porfirinas puede ser demostrada por fluorescencia rojo-naranja en las aberturas del folículo, examinando la piel bajo luz UV-A apropiada. La presencia de porfirinas está directamente relacionada con la presencia del *P. acnes*.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Prevención de nuevas lesiones del acné

El dermatólogo contó las lesiones de acné antes de usar el producto y después de 30 días de uso continuo del producto. Las lesiones evaluadas fueron: comedones cerrados, comedones abiertos, pápulas, pústulas, quistes y nódulos.

Evaluación visual de los voluntarios

Se tomaron macrofotografías de cada voluntario con Visioface® 1000D (Courage & Khazaka electronic) antes de usar el producto (día 0) y el día 30, con el fin de visualizar la evolución de las lesiones.

Tolerancia

La tolerancia dermatológica y oftalmológica del producto se realizó siguiendo

la siguiente puntuación: 0: ausencia de efecto, 1: alteración muy leve, 2: alteración leve, 3: alteración moderada, 4: alteración intensa. Los parámetros analizados por el dermatólogo fueron: piel propensa al acné, descamación, sequedad, enrojecimiento, manchas, edema, vesículas / ampollas; Inflamación periorcular. Los parámetros analizados por el oftalmólogo fueron: enrojecimiento ocular, quemazón por lagrimeo, sequedad ocular, picazón, congestión, tendencia epifora y párpados hinchados.

ESTUDIOS ESTADÍSTICOS

Los resultados de la evaluación experimental se analizaron para cada tiempo utilizando los valores promedio y desviación estándar. Se tomaron en cuenta múltiples mediciones biométricas a lo largo del tiempo y las observaciones fueron correlacionadas posteriormente. Se ajustaron modelos lineales de efecto mixto (LMM) para evaluar la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo (Día 0, Día 15 y Día 30). Se ajustaron modelos lineales generalizados de efecto mixto (GLMM) para evaluar la eficacia del tratamiento con el número de alteraciones acnéicas a lo largo del tiempo. El efecto del tratamiento sobre las mediciones biométricas y el número de alteraciones acnéicas se interpretaron con referencia al tiempo basal (Día 0). El valor de

significación establecido fue 0,05 (intervalo de confianza del 95%).

RESULTADOS Y DISCUSIONES

ESTUDIOS DE PENETRACIÓN EN LA PIEL

La Figura 2 muestra cuatro imágenes de la piel tratada con la sonda fluorescente (Fluoresceína Sódica). La muestra de piel tratada con el control (2A) muestra en verde la fluorescencia en la superficie de la piel. No se observó penetración en esta muestra, indicando que las moléculas fluorescentes no fueron capaces de penetrar la piel. Sin embargo, cuando se observaron las muestras tratadas con bicomide, se observó fluorescencia en las zonas del estrato corneo, epidermis y folículos (Figuras 2B, 2C y 2D). Este resultado indica que las estructuras de bicosomas fueron capaces de penetrar en la piel y dirigirse a las áreas de SC y epidermis.

A nivel microscópico no se observó alteración en la estructura de la piel en las muestras analizadas, lo que indica que la penetración promovida por los bicosomas no daña la estructura cutánea.

ESTUDIOS IN VIVO

Evaluación de la excreción de sebo

La Figura 3 muestra los valores promedio de la producción de sebo evaluado en los voluntarios en diferentes días del estudio. Después de 15 días de uso continuo del gel de bicomide, se obtuvo una reducción del sebo de 13% en comparación con las mediciones basales. Después de 30 días la cantidad de sebo se reduce en 25% ($p < 0,05$). Estos resultados muestran claramente los efectos sinérgicos de la administración de la niacinamida en bicosomas. La retención en la epidermis y el folículo probablemente potenció la

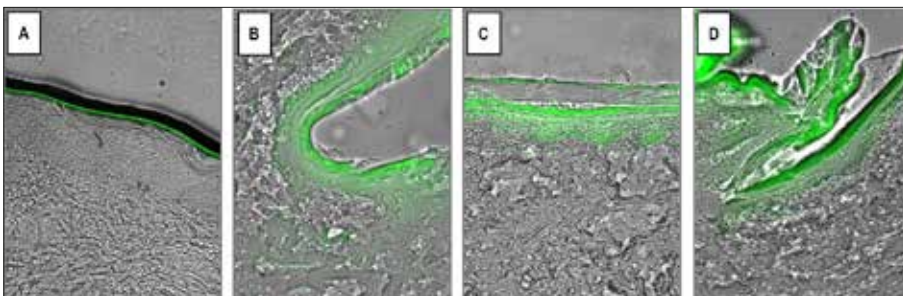


Figura 2. Imágenes por microscopía de fluorescencia de muestras de piel tratadas con solución control de niacinamida marcada con fluoresceína (A), y muestras de piel tratadas con el sistema bicomide marcado con fluoresceína (B, C y D).



INNOVATIONS FOR YOUR TRANQUILITY

Llevamos desde 1987, como Ingeclima, ofreciendo a nuestros clientes soluciones innovadoras de alta tecnología en el sector de las Ciencias de la Vida con el compromiso de garantizar su tranquilidad. Consecuencia de nuestra experiencia y las nuevas necesidades de nuestros clientes renovamos nuestra identidad y reorganizamos la capacidad global del grupo, coordinando toda nuestra capacidad en tres divisiones.



Alta especialización de nuestro equipo.



Desarrollo de soluciones integrales para Salas Limpias.



Fabricación de equipos.



Consultoría de Validación y Cualificación.



Expertos en mantenimiento y soporte de áreas críticas.

CLEAN ROOM



Diseño y Construcción de entornos GMP.

Arquitectura interior.

Cerramientos · Puertas · Luminarias · Mobiliario

HVAC · Servicios Auxiliares · fluidos de proceso · Agua PW, HPW, WIFI · CIP&SIP · Vapor, vacío, aire comprimido · Gases especiales

Salas Limpias · Laboratorios de Contención Biológica · Áreas que requieran de contaminación controlada.

EQUIPMENT



FABRICACIÓN propia de equipos especiales para áreas críticas.

Soluciones de contención.

SAS · Duchas Descontaminación · Equipos Biorcontaminación · Módulos flujo Laminar · Aisladores para procesos asépticos · Laboratorios modulares

Marcas Representadas:

ACTINI · AQUA NOVA · CONVEL · ROTA · TOFFLON

SERVICE



Servicios globales GMP desde asesoría hasta validación y cualificación.

Asistencia técnica y mantenimiento para áreas críticas.

Consultoría y asesoría GMP · Auditorías de Calidad del aire Interior · Certificación y Validación de instalaciones, Cualificaciones de equipos y entornos GMP · Sistemas de control y monitorización · Calibraciones · Formación GMP

Supervisión y monitorización de áreas críticas.



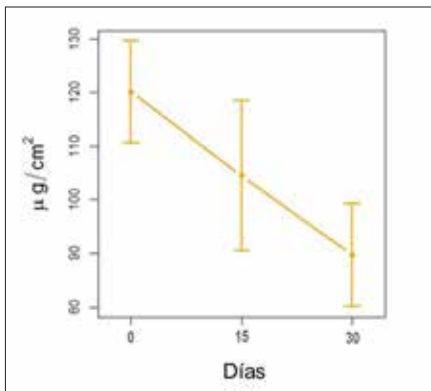


Figura 3. Cantidad media de sebo \pm SE en diferentes días experimentales (0,15 y 30) durante el tratamiento con bicomide.

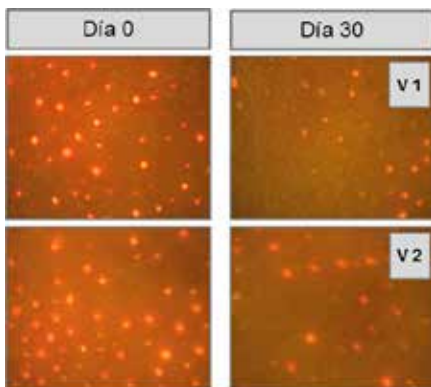


Figura 4. Fotografías de la piel realizadas con Visiopor® bajo luz UV de diferentes voluntarios antes y después del tratamiento con bicomide.

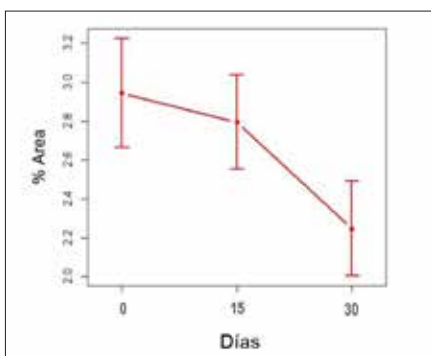


Figura 5. Porcentaje medio de área cubierta por las porfirinas \pm SE en diferentes tiempos experimentales durante el tratamiento con bicomide.

acción de la niacinamida, que mostró una mayor eficacia con alrededor de 10 veces menos concentración en comparación con los datos de la literatura (8).

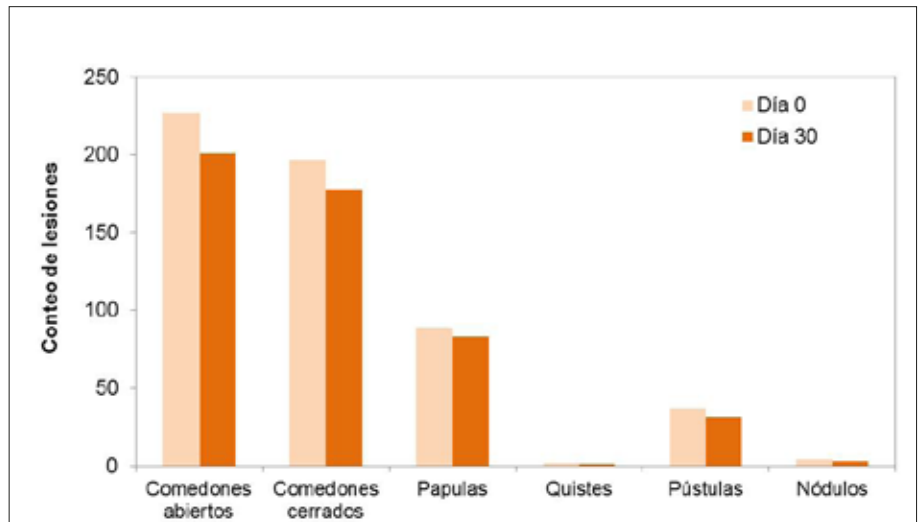


Figura 6. Evaluación dermatológica de las lesiones de acné de los participantes en el estudio (n = 20) al inicio y final del tratamiento con bicomide.

PREVENCIÓN DE LAS LESIONES DEL ACNÉ

La figura 4 muestra imágenes de Visiopor® de dos voluntarios tomadas en el Día 0 y el Día 30, que ilustran la disminución de la fluorescencia en los poros debido a la reducción de porfirinas en la piel.

El análisis de las imágenes de los 20 voluntarios muestran que el área cubierta por las porfirinas (figura 5) disminuye 5% después de los primeros 15 días de tratamiento y 24 % después de 30 días, comparado con las medidas basales ($p < 0.05$). Esta disminución probablemente esté relacionada con el aumento del efecto de la niacinamida que impide el desarrollo de nuevas lesiones de acné después de 30 días, además de que las lesiones iniciales fueron remitidas.

EVALUACIÓN CLÍNICA - PREVENCIÓN DE NUEVAS LESIONES DE ACNÉ

El recuento de las lesiones de acné después del uso de bicomide se redujo en todas las lesiones evaluadas como se muestra en la figura 6. En cuanto a la evaluación al inicio del estudio el 30% de los voluntarios presentaban un nivel

muy leve de acné, el 35% nivel leve, 30% moderado y 5% de voluntarios tenían un intenso nivel de acné. Al final del estudio, el 45% de los voluntarios tenían un nivel muy bajo de acné, 25 % tenía nivel leve, el 30% moderado y ningún voluntario tenía un nivel intenso de acné (Figura 7).

EVALUACIÓN VISUAL DE LOS VOLUNTARIOS POR EL DERMATÓLOGO

Se analizaron las macro fotografías de los voluntarios tomadas antes y después del tratamiento, utilizando Visioface® 1000D para evaluar la evolución del tratamiento. La Figura 8 muestra macrofotografías de voluntarios en el Día 0 y el Día 30, donde se puede observar la mejora general de las lesiones de acné. Cabe destacar que al final del tratamiento el 80% de los voluntarios expresaron su satisfacción con el tratamiento. Los resultados más valorados por los voluntarios fueron: hidratación, aspecto suave de la piel, reducción de la apariencia grasa y espinillas.

ESTUDIO DE TOLERANCIA

Ningún voluntario empeoró su propensión al acné o sufrió descamación,

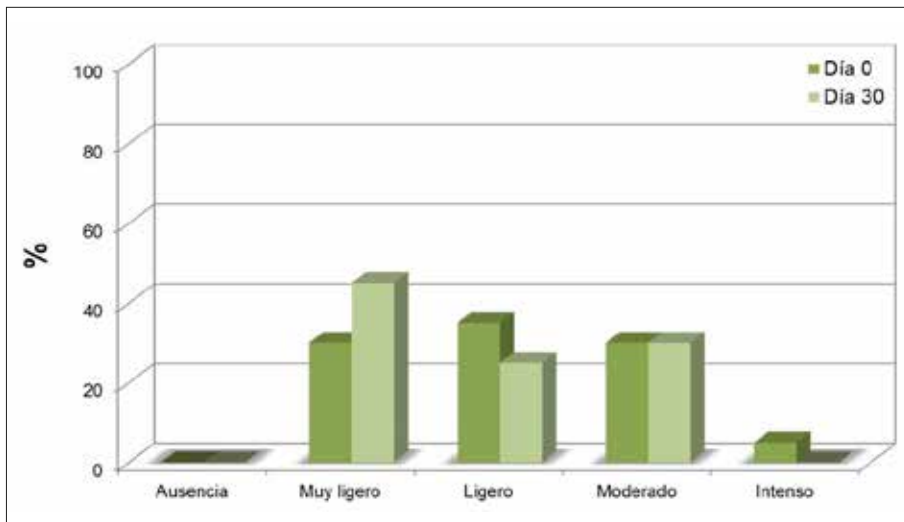


Figura 7. Evaluación dermatológica del nivel de acné de los participantes en el estudio (n = 20).

sequedad, manchas, edema, vesículas e inflamación periocular asociada con el uso del producto. Después del uso del producto, un voluntario sufrió una irritación moderada y escozor en el área tratada, el dermatólogo consideró que esta reacción adversa es probablemente debido al uso del producto, por lo que este voluntario fue retirado del estudio. De los 20 voluntarios que concluyeron el estudio, ninguno presentó patologías asociadas con el uso del producto.

De manera similar, al comienzo y al final del estudio, se evaluó el estado de la zona ocular. Según el examen clínico realizado por el oftalmólogo, no hubo alteraciones asociadas con el uso del producto en el 100% de los voluntarios.

CONCLUSIÓN

Los resultados observados en este estudio demuestran la capacidad de los bicosomas para potenciar los efectos de los activos por su mecanismo de liberación focalizada. El sistema desarrollado con niacinamida para el control del sebo, penetra en la epidermis y especialmente en el área del folículo, sin dañar las estructuras cutáneas. Esto promueve

una acción potenciada de niacinamida en la regulación de la producción de sebo y genera una acción preventiva sobre la proliferación de *P. acnes*. El gel de bicomide estudiado, presenta una nueva opción para el cuidado de la piel grasa propensa al acné, segura, en un solo paso, que regula con mayor eficacia la producción de sebo y previene desarrollo de lesiones de acné. ■

Referencias

- Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(2):181–5.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5 SUPPL. 1).
- Fernández E, Rodríguez G, Hostachy S, Clède S, Cócera M, Sandt C, et al. A rhenium tris-carbonyl derivative as a model molecule for incorporation into phospholipid assemblies for skin applications. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2015;131:102–7.



Figura 8. Macro fotografías realizadas con Visioface® de voluntarios que muestran la evolución de las lesiones más relevantes de acné antes y después del uso de bicomide.

- Cócera, M; Saldaña, R; Rodríguez, G; Barbosa-Barros, L; López O. Multi-Target Delivery To Eliminate Dark Spots. *Pers Care.* 2017;137–42.
- Shahmoradi Z, Irají F, Siadat AH, Ghorbaini A. Comparison of topical 5% nicotinamid gel versus 2% clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: A double-blinded randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):115–7.
- Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2013;52(8):999–1004.
- Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(6):926–35.
- Draeos ZD, Matsubara A, Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther.* 2006;8(2):96–101.