

Cosmecéticos

frontera entre la cosmética y la dermatología

Q. F. Gerardo Solana

Consultor en desarrollo de productos cosméticos.

Resumen: Los *cosmecéticos* son un caso particular de cosméticos pues contienen principios con actividad farmacológica pero con una clara finalidad protectora o estética.

No existe una reglamentación legal clara para estos productos, pero se entiende que son cosméticos por su función antes que por su contenido. Se entiende que la palabra *cosmecético* es un calificativo y no un sustantivo.

La *farmacología* está evolucionando de una forma sorprendente en estos años, ya no son sólo las proteínas citoplasmáticas los receptores de las drogas, ahora aparecen los ácidos nucleicos y las proteínas del núcleo celular como principales receptores para las nuevas drogas.

En los últimos años se han desarrollado con éxito un grupo de drogas, los *oligopéptidos*, que han crecido en forma explosiva. Dichos péptidos son las drogas de elección para los *cosmecéticos* en la actualidad.

Palabras clave: *cosmecéticos*, cosméticos, droga, actividad farmacológica, receptores.

Introducción

Los técnicos y los científicos apreciamos las definiciones. Cuanto más breves, concisas, claras y sin excepciones, mejor. Desgraciadamente la actividad humana ha demostrado que las definiciones fallan. Por ejemplo: durante mucho tiempo se dijo que la física era la ciencia que estudiaba los fenómenos en la escala supra-molecular; ¿dónde entra entonces la Física Nuclear?

Hay muchos ejemplos más en todas las ciencias. Creo preferibles los conceptos antes que las definiciones, con los conceptos las excepciones se entienden como parte de una lógica clara y razonable.

Una *especialidad farmacéutica* es un producto que contiene una droga activa. Una droga activa es un compuesto químico, o una mezcla de compuestos químicos con actividad farmacológica.

Se entiende que la actividad farmacológica de una droga es la que se manifiesta mediante una interacción biológica con el organismo en un lugar llamado receptor o receptor específico de la droga. Los receptores sue-

len ser enzimas o sistemas enzimáticos, pueden ser proteínas o sistemas de proteínas transportadoras o "carrier", o también sitios activos o receptores hormonales. En todos los casos se produce un efecto o respuesta biológica como consecuencia de la interacción droga-receptor. Muchas veces la droga funciona como co-factor de una enzima o proteína funcional.

Es claro que una droga se le suministra a un paciente para lograr en él un efecto biológico deseado por el médico. Este efecto es tan diverso que puede ser desde la curación de una enfermedad por infección bacteriana hasta que una paciente evite el embarazo. Muchas veces se suministran drogas para lograr o facilitar un diagnóstico o procedimiento, así un oftalmólogo aplica en el ojo de su paciente un miátrico para poder hacer un fondo de ojo.

La moda, los usos y costumbres de una determinada cultura, inciden muy poco en el tipo de drogas que se usarán, es el conocimiento científico el que incide de manera determinante en la prescripción médica.

Los cosméticos son bienes de consumo que se usan con una finalidad es-

tética o protectora. Su empleo está determinado por la moda o los usos y costumbres de una cultura determinada. No contienen drogas, sus principios activos cumplen una función física o protectora y a menudo decorativa. Muchos de los *activos cosméticos* funcionan como coadyuvantes en tecnología farmacéutica. Un detergente, por ejemplo el laurilsulfato de sodio, es fundamental componente limpiador en una pasta de dientes, pero puede ser el emulsionante en una crema funguicida.

Sin embargo los cosméticos pueden tener "drogas". Analicemos por ejemplo una crema de belleza con vitamina A y Pantenol. ¿No son acaso las *vitaminas drogas*? Es posible que haya drogas en un cosmético formulado exclusivamente con la finalidad estética.

Por otra parte los filtros y pantallas solares, son considerados medicamentos de venta libre (Over The Counter) en los EE.UU.⁽¹⁾, sin embargo no contienen droga alguna. Los activos cosméticos de éstos productos no interactúan con ninguna estructura biológica, ni siquiera es conveniente que sean absorbidos por la piel. Además, su uso

* En la sección **TRIBUNA ABIERTA**, se presentan trabajos científicos y opiniones de especialistas que refieren su experiencia o fundamentan la utilización de los mismos. Las opiniones vertidas por el autor no son necesariamente compartidas por la Dirección Científica y los editores.

Es compromiso de **TENDENCIAS EN MEDICINA** dar cabida en sus columnas a eventuales réplicas o comunicaciones de nuestros lectores coincidiendo o discordando con lo que el autor en cuestión afirma.

es escaso en los países musulmanes, donde las mujeres concurren vestidas a las playas.

En occidente está de moda ir a la playa y lucir el físico, a pesar de no ser bueno para la salud. Pero la moda está impuesta y a pesar de las advertencias de los dermatólogos se extiende más y más. Por lo tanto filtros y pantallas solares son una consecuencia de la moda. La Agencia Federal para la administración de alimentos y drogas de los EE.UU. (F.D.A.) los considera medicamentos o drogas.

No se puede hablar, en estos casos, de una clara diferencia entre cosméticos y medicamentos. Quizás por eso Albert Kligman en 1980 decidió acuñar el término "*Cosmécuticos*".⁽²⁾ Dado que la FDA definía en 1938 a los cosméticos como productos que no debían alterar la estructura y fisiología de la piel, Kligman sostiene que esa definición es imposible, porque hasta el agua es incapaz de cumplir con semejante requisito, decide entonces crear la palabra *cosmécuticos*, válida para aquellos productos que decididamente no cumplen con aquella definición.^(3,4)

Podríamos decir que los *cosmécuticos* son los productos cosméticos que contienen drogas para modificar una respuesta biológica pero con una finalidad estética o protectora. También puede decirse que son medicamentos cuyas "*drogas*" se usan principalmente con una finalidad estética o protectora. La realidad marca que son los productos "a mitad de camino" entre los productos cosméticos y las formas farmacéuticas tópicas para uso en dermatología.

La cuestión legal

Los diferentes ordenamientos jurídicos tienen normas legales más de acuerdo con definiciones que con conceptos. Si a eso se le agrega la discrecionalidad que tiene el empleado público encargado de aplicar la norma, encontraremos contradicciones enormes además de una gran confusión.⁽⁵⁾ En los EE.UU. la FDA es quien marca la necesidad de un registro obligatorio para los productos medicinales (drogas), y la recomendación de un registro optativo muy poco exigente para los cosméticos. En la U.E. son

las comisiones técnicas asesoras del Parlamento Europeo las que recomiendan las normas que aplicarán los estados parte, por intermedio de sus respectivos Ministerios de Salud; tanto cosméticos como medicamentos deben ser registrados ante las autoridades sanitarias de cada país miembro de la U.E.

En el MERCOSUR son los Ministerios de Salud Pública quienes reglamentan la comercialización de estos productos, teniendo en cuenta las recomendaciones del grupo de trabajo correspondiente a productos cosméticos. Cada grupo de trabajo está integrado por técnicos y funcionarios de cada país miembro. El panorama del MERCOSUR es bastante parecido al de la U.E.

La diferencia entre el MERCOSUR y los países industrializados es que las asociaciones de fabricantes de cosméticos, C.T.F.A. en los EE.UU. y COLIPA en la U.E., tienen incidencia en las normas que se dictan. En el MERCOSUR los únicos fabricantes que inciden son los brasileños, dado que no existe una asociación de fabricantes del bloque como sucede en la U.E.

En Brasil, desde hace más de 10 años, se admite que hay dos tipos de productos cosméticos: los "carentes de todo riesgo" y las "especialidades cosméticas", dentro de éstas encontraríamos a los protectores solares, los antitranspirantes, las pastas dentales con flúor y los *cosmécuticos* entre otros. Uruguay ha seguido los pasos de Brasil a través del MERCOSUR.

Desde el punto de vista práctico es posible vender un producto catalogado como *cosmécutico* como producto cosmético, que por otra parte es lo que éticamente corresponde, siempre y cuando cumpla con lo siguiente:

1. Debe ser un producto destinado a la higiene, protección o embellecimiento de piel, pelos, uñas o dientes.
2. No debe contener ninguna de las sustancias prohibidas, ni más de la concentración autorizada en caso de ser una sustancia limitada por la reglamentación del MERCOSUR, reglamentación ya puesta en vigencia por nuestro Ministerio de Salud Pública.

3. El producto debe estar autorizado por el Ministerio de Salud Pública, como todo producto cosmético.

La venta de *Cosmécuticos* como productos farmacéuticos configura en nuestro país una clara evasión fiscal, dadas las exoneraciones y las bajas tasas de que son objeto los productos farmacéuticos por ser indispensables para la salud. Los *cosmécuticos* son productos que tienen siempre una finalidad estética y en eso el espíritu de la reglamentación tributaria es claro.⁽⁶⁾

La F.D.A., por ejemplo, no reconoce que los *cosmécuticos* son una categoría nueva de productos,⁽⁷⁾ lo mismo pasa en el resto del mundo. Entonces la palabra *cosmécutico* se constituye en un adjetivo calificativo del sustantivo cosmético.

Posibles productos cosmécuticos

En general los productos destinados a corregir, mediante el uso de una droga, un trastorno o condición patológica que ocasione al paciente una alteración inestética en la piel o anexos, pueden considerarse *cosmécuticos*. Aunque el envejecimiento y la menopausia no son patologías, hay numerosos productos también llamados "*cosmécuticos*" que previenen las manifestaciones cutáneas del envejecimiento y la menopausia usando determinadas drogas.

Entendemos por droga o principio activo a toda sustancia, o grupo de sustancias con actividad farmacológica, éstas pueden ser naturales o sintéticas. Según su origen la droga natural puede ser animal, vegetal o mineral. La droga sintética puede ser de origen orgánico, inorgánico o biológico, este último relativo a la biotecnología.

Los principales grupos de *cosmécuticos*^(8,9) son:

1. Productos cosméticos con vitaminas, pro-vitaminas y/o minerales (nutrientes).
2. Productos cosméticos antioxidantes, en general moléculas generadores de radicales estables o "scavengers", o bien enzimas.

- Citoquinas y otros mediadores químicos como interleuquinas o kinetina.
- Oligopéptidos de origen generalmente sintético mediante resinas secuenciadoras, son de desarrollo reciente.
- Extractos biológicos, cada vez más de origen vegetal y menos de origen animal, más que nada por el problema de la seguridad, dado el riesgo que representan los priones animales.
- Modificadores de la actividad del melanocito, ya sea blanqueadores o estimulantes de la melanogénesis.
- Complejos con actividad de estrógeno de origen natural.
- Otros.

En "Otros" quiero incluir una extensa variedad de productos que varían según los autores. Hay quienes incluyen los alfa-hidroxi ácidos, otros los protectores solares, otros los glucosamino-glicanos, etc.^(8, 9, 10) Yo no incluiría a ninguno más, y dejaría esa categoría para los que van a venir, ya que en el futuro veo cada vez más posibilidades.

Por otra parte he querido separar del grupo 5, el más extenso sin dudas, a los extractos vegetales que se usan como sustitución hormonal post-menopausa, dado que a este grupo le auguro un gran futuro. Es de destacar que la actividad estrogénica se da en la piel, y es de carácter local, como debe ser en un cosmético. La terapia de sustitución hormonal sistémica le corresponde a los endocrinólogos y ginecólogos.

Hay productos que pueden ubicarse en más de una de las categorías. Por ejemplo los productos con vitamina E entran simultáneamente en los grupos 1 y 2 de la clasificación; también los extractos de gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) que contienen arbutina,⁽¹¹⁾ estarían en los grupos 5 y 6 simultáneamente. Es el riesgo de las clasificaciones, que tanto nos gustan.

Además de esta clasificación de cosmecéuticos con un criterio mixto, teniendo en cuenta por un lado los principios activos y por otro lado las categorías terapéuticas pueden existir otras más o menos completas teniendo en cuenta un solo criterio o más.^(8, 9) Todavía es una polémica la existen-

cia misma de cosmecéuticos como para que los diferentes autores se pongan de acuerdo en una clasificación única. Tampoco son uniformes los criterios respecto a cuales productos son considerados cosmecéuticos y cuales no.

Hay autores que incluyen productos que evidentemente no tienen actividad farmacológica, por ejemplo los filtros solares, los alfa-hidroxi-ácidos, los astringentes en general y los hidratantes.^(8, 9, 10) Lo hacen siguiendo el criterio original de Kligman, *todo aquello que modifica la estructura o fisiología de la piel ha de ser considerado cosmecéutico*. Pero no reparan en que el mismo Kligman dice que con ese criterio hasta el agua es un cosmecéutico.^(2, 3)

Otros incluyen a los retinoides.⁽⁸⁾ Sin embargo, desde todo punto de vista un producto con retinoides es una especialidad farmacéutica con todas las de la ley, por más que se diga que el acné es una afección inestética y que lo que se persigue es la belleza.

El mayor grupo de cosmecéuticos

Seguramente los cosméticos con extractos biológicos como droga activa son los de mayor desarrollo en la actualidad. Dentro de éstos prevalecen los extractos botánicos, los que gozan en la actualidad de una muy buena reputación. A veces esta buena reputación se basa en un hecho científico,⁽¹²⁾ otras veces en un mito.⁽¹³⁾

En general se cree que los extractos botánicos no son peligrosos, no producen alergia, no tienen contraindicaciones ni efectos no deseados pues son "naturales" y por tanto debemos confiar en ellos.^(13, 14) Además para lograr un extracto vegetal no se mata a un animal, esto alegra mucho a personas que aparentemente deben haberse convertido al budismo desde hace muy poco tiempo. Semejante ingenuidad pseudo ecologista que está muy de moda, y de ello se aprovechan los Jefes de Venta y Encargados de Marketing de las empresas que comercializan cosméticos.

Conviene recordar que el filósofo griego Sócrates fue ejecutado mediante la ingesta obligada de un extracto

vegetal de cicuta (*Conium maculatum* L.) que a pesar de ser de origen "natural" alguna toxicidad tenía. Les propongo además a los entusiastas incondicionales de lo "natural" que hagan un extracto de aruera (*Terminalia australis* Camb.) y vean qué inofensivo le resultaría a una persona alérgica a dicha planta. Antes de que existieran los Químicos y los Laboratorios ya existían los envenenados y los alérgicos, ¡y todo culpa de la naturaleza!

Creo sinceramente que los extractos vegetales han sido históricamente las "drogas" usadas por el hombre antes del advenimiento de la tecnología química. Son muy conocidas y muchas veces de probada eficacia, su uso en cosmética ha enriquecido el campo de la investigación dermatológica. Se han logrado productos muy interesantes gracias a su empleo racional y con un adecuado soporte de información científica. Productos de tratamiento útiles en afecciones dérmicas han sido posibles gracias a su empleo.⁽¹⁵⁾ Pero no podemos caer en la ingenuidad de pensar que absolutamente siempre son seguras y eficaces, sólo por su origen.

Dentro de este grupo se destacan los flavonoides, tradicionalmente usados como flebotróficos, hoy se usan como anti-oxidantes.⁽¹⁶⁾ También han sido un éxito los esteroides y los isoflavonoides vegetales dada su actividad como estrógenos tópicos.⁽¹⁷⁾ Muy conocidos son los sesquiterpenos como el Bisabolol y el Guayazuleno como anti-inflamatorios⁽¹⁸⁾ o los aceites esenciales de mirtáceos como antisépticos.⁽¹⁹⁾ La variedad es muy grande y una lista completa demandaría al menos la creación de una enciclopedia de drogas vegetales.

La investigación científica respecto a los extractos vegetales es cada vez más segura y está cada vez más tecnificada. La identificación de principios activos de origen vegetal y natural es una herramienta de la moderna tecnología farmacéutica que define a una rama de la ciencia, la *Farmacognosia*. La moderna industria cosmética se apoya cada vez más en la farmacognosia. Es más, muchos de los medicamentos sintéticos de laboratorio han sido descubiertos gracias a la investigación de productos naturales, tal es el caso de la bromhexina por ejem-

plo, un expectorante descubierto a partir de una infusión tradicional de la India que se usaba como tal.⁽²⁰⁾

El futuro desarrollo

El envejecimiento, la belleza, la fealdad, la buena y mala apariencia, la manifestación externa de la salud y la enfermedad así como la pulcritud y la suciedad, son términos relativos que dependen de la moda y de los usos y costumbres de la sociedad en que vivimos. Pero no son tan relativos, porque muchas de estas cosas son consecuencias de la genética. No conozco ninguna cultura humana que haya hecho de alguna enfermedad algo deseable y glamoroso.

Lo que cambia suele ser el modelo de lo que se considera saludable. A principios del siglo XX, cuando la tuberculosis diezmaba a la humanidad, eran las saludables mujeres gordas un modelo de belleza; hoy en día, con una esperanza de vida limitada principalmente por las afecciones cardiovasculares, el modelo de belleza ha mutado hacia la delgadez extrema.

Un cambio profundo y dramático se ha producido en la Farmacología, cada vez son más los fármacos que tienen al genoma como receptor específico de la droga. Ya no son sólo las proteínas del citoplasma las moléculas "blanco" de los fármacos, también lo son los ácidos nucleicos y las proteínas del núcleo celular.⁽²¹⁾

Todos los días aparecen fármacos que son capaces de modificar o corregir la expresión genética de las células. Hoy sabemos que la naturaleza está lejos de ser perfecta, antes bien evoluciona y se adapta a los cambios de una forma azarosa. Intentamos muchas veces perfeccionar la naturaleza, y nos hemos equivocado muy frecuentemente. Pero ya es una tendencia irreversible la aparición de fármacos que interactúan con los genes⁽²²⁾ y con la síntesis proteica.

El primer fármaco usado en dermatología capaz de modular la respuesta genética ha sido el ácido retinoico.⁽²³⁾ Luego aparecieron los retinoides y la isotretinoína.⁽²⁴⁾ Pero era tanto lo que modulaban la expresión de los genes que resultaron ser teratogénicos.⁽²⁵⁾ Con tamaño efecto no deseado jamás pudieron ser considerados cosmecéuticos. Nadie en su sano juicio se hu-

biera atrevido a autorizar un cosmético con estas drogas, sobre todo teniendo en cuenta lo ocurrido con la talidomida años atrás. Por eso es que no nos sorprende el uso dermatológico que se le da hoy a la talidomida.⁽²⁶⁾

En los últimos diez años han aparecido los péptidos biomiméticos en la cosmética. Primero eran simuladores de la toxina botulínica, que inhibía la expresión del rostro para impedir la formación de arrugas, a esos se les llamó neuro-péptidos,⁽²⁷⁾ se llegó a incluir en ese grupo al dimetil aminoetanol (D.M.A.E).⁽²⁸⁾

Posteriormente aparecen los péptidos capaces de modular la respuesta genética ya sea produciendo colágeno no entrecruzado o inhibiendo la biosíntesis de Colagenasa I o Metaloproteínasa de matriz I, estas enzimas, son las responsables de la flacidez y las arrugas en la piel envejecida, piel que ha dejado de producir la cantidad necesaria de colágeno no entrecruzado.⁽²⁹⁾ Otros péptidos intervienen en el melanocito modulando la melanogénesis. También se habla de péptidos capaces de promover la reparación celular ante el daño U.V. y por esa vía serían eficaces fármacos preventivos del melano-ma.⁽³⁰⁾

Cierto es que éstos productos deben llegar a la dermis o la capa basal de la epidermis según el caso, para ello se ha dispuesto de vectores biológicos como los liposomas, las nanoemulsiones, las microcápsulas y otros capaces de hacer llegar el fármaco a su blanco celular.

Además de péptidos hay fármacos de todo tipo, aminoácidos, moléculas orgánicas, enzimas y metabolitos vegetales capaces de modular la respuesta genética. Hay productos que se promuecionan como estimulantes de la reparación del genoma alterado por la radiación U.V. Otros afirman reprimir la aparición de células malignas ya codificadas en nuestro propio genoma.

Las drogas que modulan la respuesta genética no deben presentar efectos secundarios ni efectos no deseados en la vía tópica para poder ser usados en productos cosméticos. Tampoco se pueden declarar supuestas actividades terapéuticas sin una prueba científica clara y objetiva de que existen. Muchas veces la actividad se ve dismi-

nuida o anulada por la presencia de sustancias que interfieren con la actividad de la droga.

Resumiendo, para que todos estos productos sean usados con propiedad deben existir:

- Pruebas científicas de que dicha actividad es real en la piel del paciente.
- Ausencia de efectos no deseados en las concentraciones de uso y para la aplicación tópica.
- Estudios de compatibilidad con el propio vehículo usado o con otros fármacos que suelen usarse asociados. Se le debe proporcionar al formulador una lista lo más exhaustiva posible de las incompatibilidades de la droga.

Novedades y perspectivas

El uso de enzimas reparadoras del ADN ausentes en el organismo humano,⁽³¹⁾ las modernas técnicas de investigación genética y la investigación acerca de nuevos antioxidantes parecen ser, en el presente, las novedades destacadas en el campo de la cosmética dermatológica.

El desarrollo y la venta de productos conteniendo fotoliasas que reparan el ADN dañado por la radiación ultravioleta es una de las novedades importantes que hará posible el desarrollo de cosmecéuticos reparadores de gran importancia. Éstas enzimas, están ausentes en los animales superiores, se aíslan a partir de algas marinas de la superficie, pero resultan muy eficientes reparadoras en la piel humana.⁽³²⁾

En el afán de encontrar drogas moduladoras de la respuesta genética, se han desarrollado ingeniosas técnicas de investigación científica. Tal es el caso de las matrices génicas que han hecho posible investigaciones sobre nuevos anti-inflamatorios y foto-reparadores.⁽³³⁾ Esto confirma la tendencia actual a buscar nuevas drogas con ácidos nucleicos como receptores o moléculas "blanco". Es sabido que la esperanza de vida ha venido creciendo durante los últimos dos siglos. Particularmente en los países desarrollados, y en el nuestro también, ha crecido hasta sobrepasar el límite de los 70 años. También es co-

nocido que siempre es mayor para las mujeres que para los hombres. Esto ha hecho de la vejez un problema cada vez más inevitable, y de la geriatría una de las especialidades médicas de mayor demanda.

Por esto último es que los productos anti-aging o anti-edad son hoy los de mayor consumo en la cosmética dermatológica. Ya no son las jóvenes el público más importante de la cosmética, muy a menudo vemos publicidad de cosméticos donde hermosas mujeres dicen tener más de 50 años. Esto ha incrementado la investigación y el desarrollo de productos anti-edad.

Dentro de los productos anti-edad son los anti-oxidantes los de primera lí-

nea. Se han investigado en los últimos tiempos dos moléculas que prometen ser los anti-oxidantes de elección en el futuro: la genisteína y la idebenona.

La *genisteína* es una de las isoflavonas de soja, se la ha usado como estrógeno tópico de origen vegetal. Hoy sabemos que es un potente antioxidante también,⁽³⁴⁾ es un compuesto que ya se vende puro, cristalizado, o mezclada con otros isoflavonas de soja como se encuentra en la planta.

La *idebenona* es un análogo sintético de la coenzima Q-10 pero posee la gran ventaja de no auto-oxidarse durante la hipoxia, esto la hace uno de los anti-oxidantes más potentes. Posee además muchos otros efectos

beneficiosos como la protección al tejido nervioso de los excesos de aminoácidos como el ácido aspártico y el ácido glutámico.⁽³⁵⁾

El desarrollo de drogas del tipo de los oligo-péptidos, si bien ha dejado de ser una novedad, es una tendencia que tiene el pronóstico de incrementarse de forma explosiva en el futuro inmediato. Esto ha tenido amplia repercusión en la cosmética dermatológica. Prácticamente no existen líneas dermatológicas ni cosméticas, que se precien de ser importantes, que no tengan entre sus productos algún cosmeceútico basado en péptidos. Es extraordinaria la eficiencia, inocuidad y versatilidad de estos productos.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration, HHS 1999. Sunscreen drug products for over-the-counter human use, final monograph, Federal Register 64(98).
2. Kilgman A.M. Why Cosmeceuticals? *Cosmetic and Toiletries* 1993, Vol 108 Nº 8: 37-39.
3. Kilgman A.M. Cosmeceuticals as a Third Category. *Cosmetics and Toiletries* 1998, Vol 113 Nº 2: 33-40.
4. Vermeer B.J., Gilcrest B.A. Cosmeceuticals: a proposal for rational definition, evaluation, and regulations. *Archives of Dermatology* 1996; 132: 337-340.
5. Kilgman A.M. Introducción: ¿Qué son los Cosmeceúticos? in Draelos Z.D. ed. *Cosmeceúticos* Elsevier España S.A. Madrid 2006: 1-2.
6. Impuesto específico interno. Decreto Nº 96/990. Ministerio de Economía y Finanzas, Montevideo, 21 de febrero de 1990. Capítulo IV Alcoholes, perfumería y tocador artículo 27.
7. Greff J.A. Regulation of Cosmetics that are also drugs. *Food and Drug Law Journal*. 1996. Vol 51 Nº 2: 243-272.
8. Draelos Z.D. ed. *Cosmeceúticos* Elsevier España S.A. Madrid 2006: 35-156.
9. Schwartz R.A. Cosmeceuticals (artículo en línea). *eMedicine*. 2007 Junio (25 páginas). Obtenido de: URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic509.htm>.
10. Millikan L.E. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clinics in Dermatology* 2001. Vol 19 Nº 4: 371-374.
11. Leung A.Y., Foster S. ed. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in food, drugs and cosmetics*. 2nd. Edition. John Wiley & Sons Inc. New York. 1996: 505-506.
12. Bedi M.K., Shenefelt P.D. Herbal therapy in dermatology. *Archives of Dermatology* 2002. 138: 232-242.
13. Draelos Z.D. Mitos sobre las plantas cosmeceúticas in Draelos Z.D. ed. *Cosmeceúticos* Elsevier España S.A. Madrid 2006: 183-187.
14. Gee B.C., Wilson P., Morris A.D., Emerson R.M. Herbal is not synonymous with safe. *Archives of Dermatology* 2002. 138: 1613-1613.
15. Baron S., Goodwin R., Nicolau N., Blackford S., Goulden V. Use of complementary medicine among outpatients with dermatologic conditions within Yorkshire and South Wales, United Kingdom. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 52(4): 589-594.
16. Ávila V., Bertolotti S.G., Criado S. et al. Antioxidant properties of natural flavonoids: quenching and generation of singlet molecular oxygen. *International Journal of Food Science and Technology*. 2001. Vol36 Nº 1: 25-33.
17. Di Salvo R.M. Sterols, Steroids, Bile Acids, hormones and Related Compounds in Schlossman M.L. ed. *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics Volume III – Ingredients* 3rd edition. Allured Pub. Co. Carol Stream IL. 2002: 877-941.
18. Di Salvo R.M. Anti-Inflammatory Agents in Schlossman M.L. ed. *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics Volume III – Ingredients* 3rd edition. Allured Pub. Co. Carol Stream IL. 2002: 57-170.
19. Bassett I.B., Pannowitz D.L., Barnetson R.S.C. A comparative study of tea tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *The Medical Journal of Australia*. 1990. Vol 153 Nº 8: 455-458.
20. Grange J.N., Snell N.J.C. Activity of bromhexine and ambroxol, semisintéticos derivatives of vasicine from the India shrub *Adhatoda vasica*, against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 50, Nº 1: 49-53.
21. Johnston M. Gene Chips: array of hope for understanding gene regulation. 1998. *Current Biology*. 8: R 171 – 174.
22. Debouck C., Goodfellow P.N. DNA microarrays in drug discovery and development. *Nature Genetics* 1999. 21: 48-50.
23. Schlichting D.A., Wooding W. M., Brown M. Optimizing dermatological formulations of retinoic acid. 1973. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 63 Nº 3: 388-391.
24. Zouboulis C.C., Korge P.B., Mischke D., Orfanos C.E. Altered Proliferation, Synthetic Activity and Differentiation of Cultured Human Sebocytes in the Absence of Vitamin A and Their Modulation by Synthetic Retinoids. 1993. *Journal of Investigative Dermatology*. 101: 628-633.
25. Nobakht M., Zrak A., Mehdizadeh M., Tabatabaeei P. Teratogenic effects of retinoic acids in mice embryos. 2006. *Pathophysiology*. Vol. 13 Nº 1: 57-61.
26. Kontogiannis V., Powell R.J. Use of Thaliomide in Dermatological Indications. 2000. *BioDrugs*. Vol. 13 Nº 4: 255-265.
27. Blanes-Mira C., Clemente J., Jodas G., Gil A., Fernandez G. et al. A synthetic hexapeptide with antiwrinkle activity. *International Journal of Cosmetic Science*. 2002. Vol. 24 Nº 5: 303-310.
28. Baumann L.S. Cosmeceutical critique: DMAE. (*Dermatologic Therapy*). *Skin Allergy News*. 2002. Vol 36 Nº 6: 28-31.
29. Khorramizadeh M.R., Tredget E.E., Telasky C., Shen C., Ghahary A. Aging differentially modulates the expression of collagen and collagenase in dermal fibroblasts. 1999. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 194: 99-108.
30. Ntayi C., Labrousse A.L., Debret R., Birembaut P., Bellon G. et al. Elastin-Derived Peptides Upregulate Matrix Metalloproteinase-2-mediated Melanoma cell Invasion Though Elastin-Binding Protein. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004. 122: 256-265.
31. Krutmann J. New Developments in photoprotection of human skin. *SÖFW-Journal*. 2001. Vol 127 Nº 7: 2-8.
32. Rampoldi, R.; Bravo D. Radiación ultravioleta e inmunosupresión. *Revista Tendencias* Nº 25 (mayo de 2005) pp. 1 – 7.
33. Curto E.V., Lambert G.W., Davis R.L., Wilborn T.W., Dooley T.P. Biomarkers of human skin cells using DermArray® DNA arrays and new bioinformatic methods. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002. 291: 1052-1064.
34. Wei H., Saladi R., Lu Y., Wang Y., Palep S.R. et al. Isoflavone Genistein Photoprotection and Clinical Implications in Dermatology. *The Journal of Nutrition*. 2003. Vol 133 Nº 11: 3811-3819.
35. Sadick N.S. Futuros Cosmeceúticos importantes en dermatología in Draelos Z.D. ed. *Cosmeceúticos* Elsevier España S.A. Madrid 2006: 197-203.