



**Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Farmacia – Programa de Magíster en Ciencias Farmacéuticas**

**REFORMULACIÓN DE UN GEL A BASE DE CAPSICUM ANNUUM CON  
EFECTO REDUCTOR DEL FIBROEDEMA GELOIDE MUCOSO SUBCUTÁNEO,  
MEDIANTE LA ADICIÓN DE UN COADYUVANTE QUE AUMENTE SU  
LIBERACIÓN IN VITRO**

*Tesis presentada para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas*

***POR: DELIANY GONZÁLEZ HERNÁNDEZ***

***Profesor guía: Dra. Marcia Andrea Avello Lorca***

***Profesor co-guía: Marcos Mauricio Fernández Escobar***

Julio 2025

Concepción, Chile

Con el consentimiento del Profesor Guía

---

Dra. Marcia Andrea Avello Lorca

Departamento de Farmacia

Universidad de Concepción

Y del Profesor Co-Guía

---

Dr. Marcos Mauricio Fernández Escobar

Departamento de Farmacia

Universidad de Concepción

La Interesada

---

MSc. Deliany González Hernández

Químico Farmacéutico

© 2025, Deliany González Hernández. Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo siempre la cita bibliográfica del presente documento y su autor.

***A mis padres***

## AGRADECIMIENTOS

Ningún camino en esta vida se recorre solo, siempre hay personas que nos apoyan y hacen que el trayecto sea más agradable. Esta etapa de mi vida no es la excepción, así que no puedo cerrar este capítulo sin agradecer a todos aquellos que hay sido un pilar importante durante todo este proceso.

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por guiar cada uno de mis pasos y por escuchar cada una de mis oraciones. Mis padres también son merecedores de todo mi agradecimiento, aun en la distancia siempre estuvieron aconsejándome, guiándome y dándome ánimo. Nada de esto sería posible sin ustedes.

A mis tutores, sin ellos no hubiera podido ni siquiera empezar. A la Dra Marcia Avello, que no solo me aconsejó sobre aspectos académicos, sino que también se ha convertido en una consejera de vida. Al doctor Marcos Fernández, por toda su paciencia y dedicación en cada una de las etapas de esta tesis.

Agradezco también al Dr Claudio Aguayo, por toda su colaboración en los ensayos celulares y a todos los profesores que han contribuido a mi formación durante esta etapa, también a todo el personal del departamento de Farmacia.

Debo hacer un agradecimiento especial a todos los profesores del área de Tecnología Farmacéutica que siempre han estado dispuestos a ayudarme y aclarar cualquier duda que fuera surgiendo en el camino.

Hay otra persona muy especial, que ha caminado a mi lado desde que la conocí, que me ha ayudado infinitamente durante estos 2 años, que ha estado conmigo en el laboratorio prestándome 2 manos extras y dándome ánimos. Gracias Yude, por hacerme parte de tu familia y por ese ahijado maravilloso que siempre me saca una sonrisa.

Es evidente que para el feliz término de este proceso también necesitamos de una red de apoyo, que, aunque no se involucren en el proceso teórico-práctico son esenciales para su buen desarrollo. Por eso quiero agradecer a todas esas personas que me han escuchado, secado las lágrimas y aconsejado (cuando estamos lejos de casa esas muestras de cariño se valoran el doble). Gracias a los que conocía de antes y se convirtieron en familia y gracias a las que han llegado nuevas y para quedarse con mención especial a mi Lauri.

MUCHAS GRACIAS A TODOS

## Tabla de contenidos

1	Resumen .....	XIV
2	Introducción .....	1
3	Marco teórico .....	5
3.1	Fibroedema geloide mucoso subcutáneo .....	5
3.1.1	Generalidades .....	5
3.1.2	Formas clínicas del fibroedema geloide mucoso subcutaneo .....	11
3.1.3	Tratamientos.....	13
3.2	<i>Capsicum ssp</i> .....	16
3.2.1	Fitoquímica y actividad biológica .....	18
3.2.2	Potencial terapéutico de la capsaicina en el abordaje del fibroedema geloide mucoso subcutáneo .....	21
3.3	Absorción cutánea .....	24
3.3.1	Grados de penetración .....	27
3.3.2	Penetración dérmica.....	29
3.3.3	Mecanismos de acción mediante los cuales actúan los promotores de absorción transdérmicos.....	32

4	Materiales y métodos .....	40
4.1	Selección de coadyuvantes para añadir a la formulación.....	40
4.2	Preparación del extracto.....	40
4.2.1	Preparación del material vegetal .....	40
4.2.2	Extracción por maceración .....	41
4.2.3	Estandarización del extracto .....	41
4.3	Análisis de métodos de secado .....	42
4.3.1	Rotavapor.....	42
4.3.2	Liofilización.....	42
4.3.3	Spray Dryer .....	43
4.4	Estudio de formulación .....	43
4.4.1	Agente gelificante.....	44
4.4.2	Coadyuvante promotor de la liberación de capsaicina .....	45
4.5	Estudio de cesión de fármaco .....	49
4.6	Ensayos de viabilidad celular .....	51
4.7	Estudios de estabilidad.....	53
4.7.1	Determinación de pH.....	54
4.7.2	Determinación de la viscosidad .....	55
4.7.3	Características microscópicas .....	55

4.7.4	Determinación de la pérdida de agua .....	56
4.7.5	Determinación del marcador químico “Capsaicina” .....	56
4.7.6	Evaluación microbiológica (recuento microbiano) .....	57
4.8	Análisis estadístico .....	58
5	Resultado y discusión .....	59
5.1	Selección de coadyuvantes para añadir a la formulación.....	59
5.2	Resultado de métodos de secado .....	60
5.3	Estudio de formulación .....	64
5.4	Estudio de cesión de fármaco .....	65
5.5	Ensayos de viabilidad celular .....	69
5.6	Estudios de estabilidad.....	72
5.6.1	Evaluación de evolución del pH.....	72
5.6.2	Evaluación de evolución de la viscosidad .....	75
5.6.3	Evaluación de las características microscópicas.....	82
5.6.4	Evaluación de la pérdida de agua .....	90
5.6.5	Marcador químico.....	92
5.6.6	Evaluación microbiológica .....	97
6	Conclusiones .....	100
7	Referencias Bibliográficas .....	102

8 Anexos..... 116

## Índice de tablas

Tabla 4-1: Composición de las formulaciones comparadas para definir el porcentaje del agente gelificante. ....	47
Tabla 4-2: Composición de las formulaciones a base de extracto de Capsicum annum y coadyuvantes a evaluar.....	48
Tabla 5-1: Resultados de los métodos de secado analizados.....	61
Tabla 5-2: Control microbiológico.....	98

## Índice de ilustraciones

Ilustración 3-1: Fibroedema geloide mucoso subcutáneo a nivel celular obtenido de pngtree.com.....	7
Ilustración 3-2: Presencia visual de "piel de naranja " en la zona de los muslos obtenido de pngtree.com.....	13
Ilustración 3-3: Planta de Capsicum annum obtenida de “Medicina herbaria .com”. .....	17
Ilustración 3-4: Estructura química de la capsaicina. Tomado de (Cedrón, 2013).	20
Ilustración 4-1: Membrana de diálisis utilizada y muestras durante el ensayo de cesión. ....	50
Ilustración 4-2: Curva de calibración de Capsaicina en suero fisiológico enriquecido con Lauril Sulfato de Sodio. ....	51
Ilustración 4-3: Curva de calibración de Capasaicina para la cuantificación del marcador químico. ....	57
Ilustración 5-1: Resultado de secado por rotavapor.....	62
Ilustración 5-2: Resultado de secado por liofilización. ....	63
Ilustración 5-3: Resultado de secado por Spray Drying. ....	64
Ilustración 5-4: Estudio de cesión de Capsaicina para las formulaciones con Transcutol® P.....	67
Ilustración 5-5: Estudio de cesión de capsaicina para las formulaciones con Lecigel®. ....	68
Ilustración 5-6: Viabilidad celular tras exposición a diferentes concentraciones del gel.....	71
Ilustración 5-7: Dinámica de pH para la formulación F3 en estabilidad acelerada (A) y en tiempo real (TR). ....	73
Ilustración 5-8: Dinámica de pH para la formulación F4 en estabilidad acelerada (A) y en tiempo real (TR). ns: diferencias no significativas. ....	74

Ilustración 5-9: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F3 en estudio acelerado. ....	77
Ilustración 5-10: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F3 en estudio a tiempo real. ....	79
Ilustración 5-11: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F4 en estudio acelerado. ....	80
Ilustración 5-12: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F4 en estudio a tiempo real. ....	81
Ilustración 5-13: Microscopia de la formulación F3 en estabilidad acelerada con aumentos 4X y 10X a los 0, 15, 30, 45, 60 y 90 días respectivamente. ....	83
Ilustración 5-14: Microscopia de la formulación F3 en estabilidad en tiempo real con aumentos 4X y 10X a los 0, 30, 60 y 90 días respectivamente. ....	85
Ilustración 5-15: Microscopia de la formulación F4 en estabilidad acelerada con aumentos 4X y 10X a los 0, 15, 30, 45, 60 y 90 días respectivamente. ....	86
Ilustración 5-16: Microscopia de la formulación F4 en estabilidad en tiempo real con aumentos 4X y 10 X a los 0, 30, 60 y 90 días respectivamente. ....	88
Ilustración 5-17: Porcentaje de pérdida de agua tras someter las formulaciones a estudios de estabilidad. (A): Estudio de estabilidad acelerado, (TR): Estudio de estabilidad en tiempo real. ....	92
Ilustración 5-18: Evolución del marcador químico tras someter las formulaciones a estudios de estabilidad. (A): Estudio de estabilidad acelerado, (TR): Estudio de estabilidad en tiempo real. ....	96

## 1 Resumen

El fibroedema geloides mucoso subcutáneo (FGMS), comúnmente conocido como celulitis, es una condición de la piel de alta prevalencia para la cual no existen tratamientos definitivos. En este estudio se reformuló un gel tópico a base de *Capsicum annum*, con efecto reductor del FGMS, mediante la incorporación de coadyuvantes (Transcutol® y Lecigel®) que mejoran la liberación *in vitro* de capsaicina, su principal compuesto bioactivo. Se evaluaron distintas proporciones de estos excipientes, seleccionando aquellas que demostraron mayor eficacia en la liberación del principio activo sin comprometer la estabilidad ni la viabilidad celular. La formulación con Transcutol® al 15 % p/p mostró una mayor cesión de capsaicina, y ambas formulaciones fueron fisicoquímicamente estables durante un periodo de 90 días, sin evidencia de citotoxicidad. Este estudio aporta una base tecnológica sólida para el desarrollo de productos cosméticos innovadores enfocados en el tratamiento del FGMS. Se recomienda validar estas formulaciones en estudios clínicos y explorar su aplicación con otros principios activos lipofílicos.

## Abstract

Fibroedema geloides mucoso subcutáneo (FGMS), commonly known as cellulite, is a highly prevalent aesthetic condition for which no definitive treatment exists. This study focused on reformulating a topical gel based on *Capsicum annuum*, aimed at reducing FGMS, through the incorporation of absorption enhancers (Transcutol® and Lecigel®) to improve the in vitro release of capsaicin, its main bioactive compound. Various concentrations of these excipients were evaluated, selecting those that demonstrated the greatest efficacy in drug release without compromising stability or cellular viability. The formulation containing 15% p/p Transcutol® exhibited optimal drug release while maintaining stable physicochemical properties and no evidence of cytotoxicity. The findings confirm that the use of transdermal absorption enhancers improves the bioavailability of capsaicin, offering a technologically feasible alternative for the development of dermocosmetic products targeting FGMS. Further clinical validation is recommended, as well as exploration of this strategy with other lipophilic active ingredients.

## 2 Introducción

El fibroedema geloide mucoso subcutáneo (FGMS), conocido comúnmente como celulitis o piel de naranja, es una alteración estructural y funcional del tejido subcutáneo que afecta predominantemente a la población femenina. Esta condición se caracteriza por una acumulación de tejido adiposo, retención de líquidos, alteraciones microcirculatorias y fibrosis dérmica, que en conjunto generan un relieve cutáneo irregular (Westcott et al., 2025). A pesar de su elevada prevalencia y del impacto estético y psicológico que produce, no existe un tratamiento definitivo para su resolución, y las estrategias terapéuticas actuales se orientan principalmente a mitigar su apariencia mediante procedimientos físicos, farmacológicos o cosméticos (Sandoval, 2003). Dentro de estas estrategias, los productos cosméticos de aplicación cutánea se han posicionado como una alternativa accesible y no invasiva, sustentada en el uso de compuestos bioactivos de origen vegetal con propiedades lipolíticas, vasodilatadoras y antiinflamatorias (Ferzli & Sadick, 2020).

En este contexto, la capsaicina, principal metabolito activo presente en el fruto de *Capsicum annuum*, ha demostrado un alto potencial terapéutico en el tratamiento del FGMS. Esta molécula actúa mediante la activación de los receptores de

potencial transitorio vainilloide tipo 1 (TRPV1), promoviendo procesos de lipólisis, aumento del gasto energético, mejora de la microcirculación y reducción de la inflamación local. Además, su capacidad para modular enzimas remodeladoras de la matriz extracelular y preservar la integridad del colágeno en la dermis le confiere propiedades adicionales que contribuyen a restituir la arquitectura del tejido conectivo comprometido en el FGMS (Anandakumar et al., 2015). No obstante, la aplicación tópica de capsaicina se ve limitada por su escasa solubilidad en medios acuosos, su metabolismo acelerado, su baja permeabilidad dérmica y su potencial irritante, lo que restringe su incorporación en formulaciones cosméticas. Estas limitaciones hacen necesario el desarrollo de nuevas estrategias de formulación que mejoren la biodisponibilidad del compuesto, sin comprometer la seguridad del usuario ni la estabilidad del producto final (Sahoo, 2020).

La barrera principal para la permeación de la capsaicina en aplicaciones tópicas es el estrato córneo, cuya estructura lipídica altamente organizada actúa como una barrera restrictiva frente a la mayoría de los principios activos. Ante este desafío, la incorporación de promotores de absorción transdérmica se ha propuesto como una solución eficaz para incrementar la penetración del compuesto sin alterar significativamente la estructura funcional de la piel (Hadgraft & Lane, 2016). Entre los promotores de absorción más utilizados en formulaciones cosméticas se encuentran el Transcutol® y el Lecigel®, ambos ampliamente reconocidos por su capacidad para mejorar la disponibilidad

dérmica de activos lipofílicos como la capsaicina (Dreher et al., 1997; Musakhanian et al., 2024). El primero, un éster hidrosoluble con alta compatibilidad cutánea actúa modificando la organización lipídica del estrato córneo (Musakhanian et al., 2024), mientras que el segundo combina propiedades hidratantes, sensoriales y potenciadoras de penetración, gracias a su composición basada en fosfolípidos y su comportamiento gelificante (Dragicevic-Curic et al., 2009). La incorporación de estos coadyuvantes en sistemas gelificados, además de optimizar la permeación cutánea, permite desarrollar productos con una textura adecuada, buena extensibilidad, alta aceptabilidad sensorial y adecuado perfil de estabilidad (Sallam et al., 2015).

Diversas investigaciones desarrolladas por el Laboratorio de Farmacognosia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción han avanzado en el desarrollo de formulaciones tópicas a base de extractos vegetales con potencial para el tratamiento del FGMS. En estudios previos, se ha demostrado que extractos de *Capsicum annuum* (Oesterheld, 2013) y *Ugni molinae* (Camacho, 2019) poseen efectos beneficiosos sobre la arquitectura del tejido subcutáneo y la microcirculación, tanto por sus propiedades bioactivas como por su acción sinérgica sobre la matriz extracelular y el sistema linfático. Sin embargo, uno de los principales desafíos identificados en estas investigaciones ha sido la baja permeación dérmica de los principios activos. Por este motivo se planteó la siguiente hipótesis y objetivos:

**Hipótesis:**

La incorporación de un coadyuvante promotor de permeación dérmica en la formulación de un gel a base de extracto de *Capsicum annuum* mejora significativamente la liberación *in vitro* de capsaicina, en comparación con una formulación sin coadyuvante.

**Objetivo General:**

Reformular un gel tópico a base de *Capsicum annuum* con efecto reductor del Fibroedema Geloide Mucoso Subcutaneo (FGMS) mediante la incorporación de un coadyuvante promotor de la permeación dérmica, con el fin de mejorar la liberación *in vitro* de capsaicina.

**Objetivos específicos:**

- 1- Seleccionar coadyuvantes promotores de la permeación dérmica que mejoren la liberación de capsaicina desde una matriz de gel en base a la información bibliográfica disponible.
- 2- Evaluar el efecto de los coadyuvantes sobre la liberación *in vitro* de capsaicina, en comparación con la formulación original sin coadyuvantes.
- 3- Analizar las propiedades fisicoquímicas y la estabilidad de las formulaciones desarrolladas.

### **3 Marco teórico**

#### **3.1 Fibroedema geloide mucoso subcutáneo**

##### **3.1.1 Generalidades**

La designación científica más precisa para lo que comúnmente se conoce como “celulitis” o “piel de naranja” es el fibroedema geloide mucoso subcutáneo (Santos, 2019). En la literatura especializada, también puede encontrarse bajo otras denominaciones, tales como paniculitis edemato-degenerativa (Sadick et al., 2019), lipoesclerosis (Leibaschoff, 1997) o paniculosis (Leibaschoff et al., 2001) términos que reflejan diferentes perspectivas sobre la fisiopatología del trastorno, como fibrosis subcutánea, retención de líquidos y alteraciones en la matriz extracelular. Esta condición se define por una alteración funcional y morfológica del tejido celular subcutáneo (Ilustración 3-1), manifestada por un incremento localizado del tejido adiposo acompañado de retención de fluidos intersticiales, lo cual es característico de enfermedades como el fibroedema geloide y el linfoedema (Westcott et al., 2025). Su origen se atribuye a una disfunción total o parcial del drenaje linfático, lo cual favorece la acumulación patológica de lípidos, toxinas metabólicas y líquidos en áreas anatómicas específicas, resultado de una capacidad de transporte linfático reducida que compromete la homeostasis intersticial (Breslin, 2023; Duhon et al., 2022; Mortimer & Levick, 2004). Esta disfunción linfática induce un entorno proinflamatorio que promueve fibrosis y expansión del tejido adiposo (Yuan et al.,

2019) exacerbando la acumulación de macromoléculas y líquidos en el espacio extracelular. En otras palabras, se trata de una alteración de tipo edematoso, fibrótico y esclerosante que compromete predominantemente el tejido conjuntivo del compartimento subcutáneo, caracterizada por la presencia de septos fibrosos engrosados y reorganización del tejido conectivo en respuesta a tensiones mecánicas generadas por el aumento del volumen adipocitario (Quatresooz et al., 2006). Esta condición se caracteriza por una hipertrofia de los adipocitos, los cuales ejercen presión sobre la microvasculatura circundante, generando un compromiso en la perfusión local que puede inducir hipoxia tisular y estimular procesos de fibrosis a través de la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) (Conti et al., 2020; Fovina et al., 2023). Como resultado, la superficie cutánea adquiere una textura irregular y ondulada, comúnmente identificada como “piel de naranja”, (Ilustración 3-2) atribuida al debilitamiento de la arquitectura del tejido conectivo y a la protrusión de lóbulos grasos hacia la dermis (Oborska, 2009; Rawlings, 2006). Se estima que más de la mitad de la población femenina presenta esta afección. La celulitis afecta tanto a mujeres jóvenes como a aquellas de mediana edad, independientemente de su índice de masa corporal. Su aparición suele coincidir con el inicio de la pubertad y está influenciada por una interacción multifactorial en la que intervienen mecanismos hormonales, hábitos nutricionales y factores psicoemocionales (Sandoval, 2003).



*Ilustración 3-1: Fibroedema geloide mucoso subcutáneo a nivel celular obtenido de pngtree.com.*

## **Etiopatogenia**

El fibroedema geloide mucoso subcutáneo tiene causas multifactoriales entre las que se pueden encontrar:

**Factores hormonales:** Estos factores han sido estrechamente vinculados a la etiología de la celulitis, especialmente en etapas fisiológicas como la pubertad, la gestación, el posparto, la menopausia y durante el uso prolongado de anticonceptivos hormonales (Daniel, 2012; Mazioti, 2018). Tanto los estrógenos

como la progesterona ejercen una influencia directa sobre el tejido adiposo subcutáneo, favoreciendo el incremento del volumen de los adipocitos en áreas corporales específicas de la mujer (Quatresooz et al., 2006; Sandoval, 2003). No obstante, los estudios endocrinológicos realizados en mujeres con manifestaciones clínicas de celulitis rara vez revelan alteraciones significativas en los niveles séricos de hormonas sexuales. Este hallazgo sugiere que el mecanismo subyacente no se debe a una disfunción central en la producción hormonal, sino más bien a una alteración a nivel periférico. En esta hipótesis, se plantea que existe una desviación en la acción de las hormonas sexuales femeninas respecto a sus sitios receptores habituales —como ovarios, útero o vagina— lo cual induciría una respuesta atípica en el tejido conjuntivo y en los adipocitos subcutáneos (Camacho, 2019; Mazioti, 2018).

**Factores genéticos:** Juegan un papel importante, ya que la predisposición hereditaria constituye un elemento determinante en el desarrollo de celulitis. La presencia de antecedentes familiares de obesidad o celulitis representa un factor de riesgo significativo, particularmente cuando existen antecedentes maternos de alteraciones circulatorias, como insuficiencia venosa o varices. Diversos estudios han demostrado que tanto la celulitis como la insuficiencia venosa crónica presentan un patrón de herencia autosómico dominante, con una expresión génica elevada y transmisión directa entre generaciones (Fiebig et al., 2010; Kolosovych et al., 2024; Korolova & Teplyi, 2018). Además, se ha identificado una asociación genética entre la presencia de venas varicosas y marcadores específicos como D16S520,

vinculados al gen FOXC2, lo que refuerza la hipótesis de una base genética subyacente en estas condiciones (Serra et al., 2012).

**Factores relacionados con la circulación sanguínea.** Las disfunciones en el retorno venoso, especialmente en los miembros inferiores, desempeñan un papel relevante en la fisiopatogenia de la celulitis. La insuficiencia venosa favorece la estasis sanguínea, lo cual dificulta la eliminación de metabolitos y sustancias de desecho, creando un entorno propicio para la alteración del tejido conjuntivo subcutáneo (Fan, 2005; Sandor, 2004; Scelsi et al., 1994). La persistencia de la hipertensión venosa induce alteraciones estructurales en la microcirculación dérmica y en la matriz conectiva, comprometiendo el intercambio de nutrientes y oxígeno, y favoreciendo la progresión de cambios fibróticos en el tejido subcutáneo (Daróczy et al., 2004) .

**Factores relacionados con la actividad física.** La inactividad física prolongada y la ausencia de ejercicio regular constituyen elementos facilitadores del desarrollo de fibroedema geloide subcutáneo (FGMS). El funcionamiento adecuado del sistema linfático depende, en gran medida, de la contracción muscular, la cual actúa como una bomba fisiológica que favorece el drenaje de líquidos intersticiales. En contextos de sedentarismo, esta función se ve comprometida, promoviendo la acumulación de fluidos y metabolitos en el tejido subcutáneo (Barnhart, 2024; Parmar et al., 2006). Este deterioro del bombeo muscular contribuye al desequilibrio en la presión intersticial, dificultando la reabsorción linfática y favoreciendo la progresiva disfunción del drenaje de fluidos (Saito et al., 2015).

**Factores neurovegetativos o del sistema nervioso autónomo.** El organismo humano responde a situaciones de estrés mediante la liberación de catecolaminas —principalmente adrenalina y noradrenalina— al torrente sanguíneo, mediada por el eje simpático-adrenomedular y la activación del sistema nervioso autónomo (Goldstein, 2003; Reid, 2011). La presencia de FGMS se ha asociado frecuentemente con estados de ansiedad, estrés crónico y depresión. Estas sustancias bioactivas participan en el metabolismo de los lípidos, modulan la distribución del tejido adiposo y regulan el balance hídrico corporal (Kvetnansky et al., 2012; Vargovic et al., 2013). Durante episodios de estrés sostenido, se observa una retención de líquidos que desencadena la fase inicial del FGMS, caracterizada por la formación de edema, resultado del efecto indirecto de las catecolaminas sobre la microcirculación y la permeabilidad vascular (Krizanova et al., 2016).

**Factores mecánicos.** Determinadas condiciones biomecánicas y posturales pueden contribuir a la aparición de celulitis. Entre ellas se incluyen alteraciones ortostáticas como el pie plano y desviaciones estructurales de la columna vertebral —particularmente hiperlordosis lumbar— que han demostrado estar asociadas con cambios en la alineación del raquis y con sobrecarga funcional de la región lumbopélvica (Dharmayat et al., 2021; Shin & Yoo, 2024). El uso frecuente de prendas de vestir excesivamente ajustadas también puede interferir con la circulación venosa y linfática, contribuyendo así a la retención de líquidos en el tejido subcutáneo. Asimismo, la permanencia prolongada en posición de bipedestación ha sido identificada como un factor agravante debido a su impacto negativo sobre el

retorno venoso y linfático, lo que puede favorecer procesos de congestión tisular y edema (Kim & Choi, 2019).

### **3.1.2 Formas clínicas del fibroedema geloide mucoso subcutáneo**

#### **Fibroedema geloide de tipo duro o localizado**

Esta variante se caracteriza por un marcado engrosamiento cutáneo, acompañado de una hipertrofia de los tejidos superficiales subyacentes. La consistencia firme de las lesiones delimita su extensión, lo que conlleva una afectación regional restringida. Esta presentación clínica ha sido relacionada con la fibrosis del tejido subcutáneo y la proliferación del tejido conectivo, lo que incrementa la dureza detectada mediante palpación clínica (Suehiro et al., 2022). Debido a su distribución limitada y a la escasa alteración morfológica de la zona comprometida, esta forma suele ser aceptada estéticamente por las pacientes y, en términos clínicos, presenta escasas implicancias funcionales (Santos, 2019).

#### **Fibroedema geloide de tipo blando o difuso**

Corresponde a la manifestación clínica más común del fibroedema geloide. Esta presentación genera un impacto estético considerable (Ilustración 3-2), frecuentemente asociado a malestar psicológico debido a la deformación visible de áreas anatómicas amplias (França et al., 2016; Santos, 2019). La evaluación clínica suele realizarse por observación directa, dado que las modificaciones morfológicas

son evidentes. La región pélvica puede experimentar una transformación anatómica significativa, con espesamientos dérmicos que oscilan entre 5 y 8 centímetros. En posición ortostática, es posible observar prominencias cutáneas conocidas como “almohadillas”. La palpación revela una consistencia blanda, aunque frecuentemente se identifican nódulos pequeños de textura más densa bajo la superficie cutánea (Farias & Rosa, 2017).

### **Fibroedema geloide edematoso**

Se trata de una variante menos prevalente pero clínicamente más severa, que suele coexistir con estados de obesidad. La piel presenta un aspecto brillante y se manifiestan signos atróficos que evidencian alteraciones estructurales de las capas dermoepidérmicas, compatibles con fenómenos avanzados de disfunción linfática y remodelación tisular (de Godoy, 2019; Hossain et al., 2025). El infiltrado tisular muestra una mayor densidad, atribuible a la presencia de líquido intersticial con una composición rica en proteínas de elevado peso molecular, lo que favorece la aparición de linfedema (Mortimer & Levick, 2004; Shallwani et al., 2020). Esta condición se asocia a sintomatología sistémica, como astenia, debilidad muscular, disnea ante esfuerzos moderados e hipotonía, enmarcándose en el concepto emergente de linfedema subclínico sistémico inducido por obesidad, caracterizado por la acumulación generalizada de líquidos intra y extracelulares (Pereira de Godoy et al., 2019). A diferencia de las formas anteriores, las repercusiones psicológicas

en esta están más relacionadas con las limitaciones somáticas y funcionales que con el componente estético (Burian et al., 2024).



*Ilustración 3-2: Presencia visual de "piel de naranja " en la zona de los muslos obtenido de pngtree.com*

### **3.1.3 Tratamientos**

La evidencia científica disponible sostiene que el factor patogénico principal en el desarrollo del fibroedema geloide mucoso subcutáneo (FGMS) es la disfunción microcirculatoria, considerada una alteración hemodinámica localizada que induce

hipoxia tisular, estrés oxidativo y acumulación de metabolitos en la matriz extracelular (Distante et al., 2006; Rawlings, 2006; Wollina et al., 2006). En consecuencia, las estrategias terapéuticas no deben centrarse exclusivamente en la reducción del componente adiposo, sino que han de integrarse tanto intervenciones generales como procedimientos específicos orientados a la restauración del equilibrio hemodinámico local, incluyendo tratamientos farmacológicos, fitoterapéuticos y físicos destinados a mejorar la perfusión microvascular y el drenaje intersticial (Piotrowska et al., 2022; Revenko et al., 2021; Sandoval, 2003).

Diversas modalidades terapéuticas han sido empleadas para mejorar el aspecto clínico y funcional del FGMS, incluyendo programas de actividad física estructurada, técnicas de masaje terapéutico, y en casos seleccionados, intervenciones quirúrgicas. La actividad física mejora la microcirculación y el drenaje linfático, contribuyendo a la reducción del edema subcutáneo y al reordenamiento del tejido conectivo (Rawlings, 2006). Las técnicas de masaje han demostrado efectos beneficiosos sobre el metabolismo tisular, favoreciendo la lipólisis, la activación fibroblástica y la reducción del estrés oxidativo en el tejido afectado (Distante et al., 2006; Langevin et al., 2006). En casos seleccionados, se ha recurrido a técnicas quirúrgicas como la subcisión asistida por cánulas, las cuales permiten la liberación de septos fibrosos subdérmicos y mejoran la uniformidad del relieve cutáneo (Lieberman & Cohen, 1999). No obstante, es relevante señalar que estas alternativas rara vez logran resultados definitivos o duraderos. Por ello, se propone con mayor eficacia un enfoque terapéutico combinado, que integre el ejercicio físico

regular con procedimientos cosméticos complementarios, a fin de potenciar los efectos beneficiosos sobre el tejido subcutáneo afectado (Ferzli & Sadick, 2020).

### **Uso de productos cosméticos como parte del tratamiento**

Los productos tópicos de uso cosmético destinados a prevenir la aparición de celulitis o a mitigar su apariencia han ganado un lugar destacado en el mercado dermocosmético. Estas formulaciones se presentan como una opción accesible para el abordaje no invasivo del FGMS, basadas en compuestos activos con acción lipolítica, drenante o reafirmante. Diversos estudios han demostrado que ingredientes como la cafeína, la escina, los beta-sitosteroles y el cloruro de sodio hipersalino pueden reducir el espesor del tejido adiposo, mejorar la firmeza cutánea y disminuir la circunferencia de muslos mediante acciones combinadas de drenaje y mejora microvascular (Milani & Puviani, 2017; Puviani et al., 2018). Asimismo, la combinación de extractos vegetales como *Centella asiatica*, hiedra (*Hedera helix*), castaño de Indias y asiaticósidos han sido ampliamente utilizados por su efecto sinérgico antiinflamatorio, vasoprotector y lipolítico, que favorece la reducción de las imperfecciones dérmicas vinculadas al fibroedema geloide (Abreu & Moraes, 2019).. Entre las marcas con mayor reconocimiento internacional que comercializan este tipo de productos se encuentran Somatoline Cosmetic®, AHAVA®, Sesderma®, Lierac,® Nivea® y Nuxe®, cuyos principios activos varían en función del mecanismo de acción propuesto.

### 3.2 *Capsicum ssp*

El ají, identificado taxonómicamente dentro del género *Capsicum* (familia *Solanaceae*), es una planta originaria de América del Sur. Su introducción al continente europeo se remonta al año 1493, atribuida a las expediciones de Cristóbal Colón. Actualmente se reconocen 23 especies dentro de este género, siendo *Capsicum annuum* la más ampliamente investigada en estudios agronómicos, botánicos y fitoquímicos (Oesterheld, 2013). Es originario de América tropical, siendo Perú- Bolivia su centro de origen desde dónde se extendió al resto del continente debido a su facilidad para adaptarse.

La planta (Ilustración 3-3) presenta un sistema radicular pivotante, con desarrollo vertical, ramificación profusa y muestra una consistencia semileñosa a leñosa en su porción basal, rasgos frecuentes en especies de *Capsicum* y *Solanum* dentro de la familia *Solanaceae*, como se ha observado en estudios morfoanatómicos de *Capsicum frutescens* y *Capsicum annuum* (Wahua et al., 2013). Las hojas son simples, de disposición alterna, con láminas planas, oblongas y lanceoladas, relativamente anchas, que se afinan hacia la base para formar un pecíolo de longitud variable (Wahua et al., 2014). Las inflorescencias son axilares y solitarias; las flores presentan corola de pétalos blancos o púrpuras, con cinco estambres y un gineceo súpero, lo cual es típico en diversos géneros de *Solanaceae* (Wahua &

Sam, 2013). El fruto corresponde a una baya carnosa, de color verde oscuro en estado inmaduro y tonalidades rojas o amarillas al alcanzar la madurez, con semillas de superficie lisa, aplanadas y con morfología discoide, características ampliamente documentadas en estudios comparativos de morfología de frutos y semillas dentro de la familia (Haro Tipantiza & Montenegro Landívar, 2015; Khafagi et al., 2018).



*Ilustración 3-3: Planta de Capsicum annum obtenida de “Forest & Kim Starr. Licencia CC BY 3.0.”.*

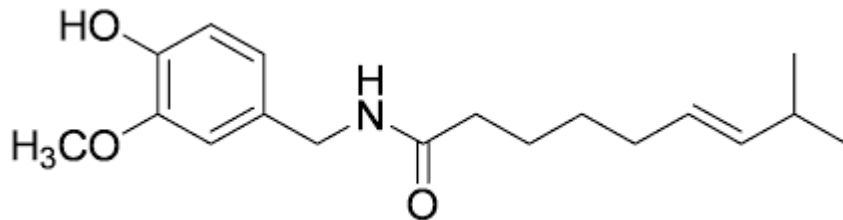
### 3.2.1 Fitoquímica y actividad biológica

Diversos reportes etnobotánicos indican que esta especie ha sido empleada con fines terapéuticos por comunidades indígenas de México, América Central y América del Sur. En el ámbito de la medicina tradicional, se le atribuyen propiedades farmacológicas como acción irritante, efecto laxante, actividad rubefaciente y capacidad expectorante, siendo estas actividades documentadas principalmente en especies del género *Physalis* y *Solanum*, ampliamente utilizadas por pueblos originarios del Gran Chaco y de Mesoamérica (Arenas Rodriguez & Kamienkowski, 2013; Benítez et al., 2018). Asimismo, su uso ha sido documentado en el tratamiento de afecciones dérmicas tales como erisipela, erupciones cutáneas, heridas superficiales, úlceras infectadas y lesiones con formación vesicular, particularmente en las prácticas medicinales de los pueblos tobas del Chaco Central y en la etnomedicina mexicana contemporánea, donde se han registrado aplicaciones tópicas para patologías de la piel vinculadas a infecciones y procesos inflamatorios (Larenas et al., 2015; Lozoya et al., 1992; Martínez et al., 2007).

Dentro de los metabolitos con actividad biológica identificados en esta especie se incluyen carotenoides, vitaminas del complejo B, ácido ascórbico, tocoferoles (vitamina E), ácidos fenólicos libres, compuestos orgánicos ácidos, azúcares solubles, flavonoides, sustancias volátiles, así como capsaicinoides y capsinoides.

Estos compuestos bioactivos han sido ampliamente caracterizados en frutos de *Capsicum annuum* y otras especies del género *Capsicum*, destacándose por su potencial antioxidante, antiinflamatorio y metabólico (Duranova et al., 2022; Echave et al., 2020; Hamed et al., 2019). Estos compuestos bioactivos pueden ser aislados a partir de la oleoresina, que corresponde al extracto concentrado obtenido del fruto del ají, rica en capsaicinoides, carotenoides, flavonoides, ácidos fenólicos y compuestos volátiles, cuyo perfil químico varía según la variedad y las condiciones de extracción (Morales-Soto et al., 2013; Oesterheld, 2013; Sricharoen et al., 2017).

Tanto los capsaicinoides como los capsinoides destacan por sus relevantes propiedades biológicas. En el caso específico de los capsaicinoides, cuyo principal representante es la capsaicina (Ilustración 3-4), se ha documentado su capacidad para intervenir en la inhibición de procesos de carcinogénesis y mutagénesis, mediante mecanismos asociados a la inhibición de células madre tumorales y la modulación de vías de señalización como SIRT1/SOX2 (Xie et al., 2022). Estos compuestos actúan como antioxidantes específicos, ejercen efectos analgésicos por interacción con receptores del potencial transitorio vainilloide tipo 1 (TRPV1) en neuronas aferentes primarias, y presentan actividad antimicrobiana, tanto frente a bacterias como a hongos (Luo et al., 2011). Además, poseen propiedades antiinflamatorias, favorecen la activación del metabolismo energético y contribuyen a la reducción del almacenamiento lipídico en tejidos corporales, efectos mediados por la modulación del estrés oxidativo, la regulación de vías como Nrf2 y NF- $\kappa$ B, y la estimulación del gasto energético (Oesterheld, 2013; Sahin et al., 2017; Uarrota et al., 2021; Yasin et al., 2023).



*Ilustración 3-4: Estructura química de la capsaicina. Tomado de (Cedrón, 2013).*

La administración tópica de capsaicina genera una sensación de ardor acompañada de hiperalgesia. Sin embargo, su aplicación repetida conduce a una desensibilización progresiva frente al estímulo capsaicinoide, atribuible a la depleción de neurotransmisores como la sustancia P en las fibras nerviosas aferentes tipo C (Rains & Bryson, 1995). Cuando se emplean concentraciones elevadas, se produce un bloqueo funcional de las fibras nerviosas tipo C, lo que origina un déficit sensorial prolongado debido a la defuncionalización de terminales nerviosas cutáneas (Landrum et al., 2023; Thomas & Laycock, 2020). Esta

propiedad ha sido aprovechada en el manejo clínico del dolor neuropático refractario, particularmente cuando las opciones farmacológicas convencionales resultan ineficaces (Pilarski et al., 2024). Se ha demostrado su eficacia tras aplicaciones repetidas en diversos síndromes dolorosos, incluyendo dolor postmastectomía, dolor fantasma del muñón, distrofia simpática refleja, neuropatía oral, fibromialgia, así como en neuropatía diabética y neuralgia postherpética (Dludla et al., 2022; Dubner, 1991; Larenas et al., 2015; Rumsfield & West, 1991).

Por otro lado, estudios preclínicos en modelos murinos han evidenciado que la capsaicina puede inducir una reducción del tejido adiposo. Este efecto estaría asociado al incremento del gasto energético y de la tasa metabólica, mecanismos mediados por la activación del sistema nervioso simpático, que a su vez estimula la secreción de catecolaminas por la glándula suprarrenal (Watanabe et al., 1987; Watanabe et al., 1988). En modelos de ratón con obesidad inducida por dieta, la aplicación tópica de capsaicina ha demostrado reducir la masa de grasa visceral, posiblemente mediante la modulación de niveles de adipocinas y la estimulación de la termogénesis en tejido adiposo marrón (Lee et al., 2013). Estas propiedades posicionan a la capsaicina como una alternativa prometedora para su aplicación tópica en el tratamiento de la piel con aspecto de “piel de naranja” (Oesterheld, 2013).

### **3.2.2 Potencial terapéutico de la capsaicina en el abordaje del fibroedema geloide mucoso subcutáneo**

Entre las múltiples aplicaciones atribuidas a la capsaicina, destaca su efecto lipolítico, lo cual resulta particularmente relevante en el contexto terapéutico del fibroedema geloide mucoso subcutáneo (FGMS). Esta molécula actúa principalmente mediante la activación de los receptores transitorios de potencial vanilloide tipo 1 (TRPV1), cuya estimulación promueve la lipólisis, incrementa la termogénesis y favorece la oxidación de ácidos grasos (Baskaran & Thyagarajan, 2017; Chen et al., 2015; Kang et al., 2010). Estas propiedades posicionan a la capsaicina como un agente con alto potencial terapéutico en el abordaje de patologías asociadas a la acumulación de tejido adiposo y disfunción microvascular, al promover la biogénesis mitocondrial, mejorar la sensibilidad a la insulina y modular la expresión de genes relacionados con la oxidación lipídica y la termogénesis (Abdillah & Yun, 2024; Kaur et al., 2023).

La utilización del extracto de *Capsicum*, rico en capsaicinoides, ha demostrado beneficios en la reducción del volumen de adipocitos hipertrofiados mediante la activación de rutas lipolíticas intracelulares, como se evidencia en estudios con cultivos de adipocitos 3T3-L1, donde la capsaicina incrementó la expresión de genes asociados a la catabolización de lípidos, como HSL, CPT-1 $\alpha$  y UCP2 (Lee et al., 2011). Este efecto resulta particularmente relevante en el contexto del FGMS, donde los lóbulos de grasa alteran la arquitectura del tejido conectivo. Adicionalmente, la capsaicina promueve la vasodilatación y mejora la perfusión microvascular a través de la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y el CGRP, mecanismos que contribuyen a optimizar el drenaje linfático y a reducir la

retención de líquidos, factores claves en las fases edematosas del FGMS (Chularojmontri et al., 2011).

Desde el punto de vista estructural, el extracto de *Capsicum* también ha mostrado efectos sobre la matriz extracelular, al modular la actividad de enzimas remodeladoras como las metaloproteinasas. En modelos *in vitro* e *in vivo*, la capsaicina ha demostrado reducir la expresión inducida por radiación UV de metaloproteinasas como MMP-1, MMP-2 y MMP-9, así como preservar la síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos, contribuyendo a una mayor flexibilidad del tejido conectivo y atenuando la formación de tabiques fibrosos que favorecen la apariencia irregular de la superficie cutánea (Anandakumar et al., 2015; Hwang et al., 2011; Wu et al., 2022). De igual forma, sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias permiten mitigar el daño oxidativo y la inflamación crónica asociada a la progresión del fibroedema, favoreciendo la homeostasis tisular (Jang et al., 2023).

A pesar de estos efectos prometedores, la aplicación clínica y cosmética de la capsaicina enfrenta desafíos significativos, especialmente en relación con su biodisponibilidad. Su escasa solubilidad en medios acuosos y su metabolismo acelerado por vía hepática limitan su eficacia cuando se administra por vías sistémicas o tópicas convencionales. Además, su potencial irritante sobre la piel constituye una barrera para el desarrollo de formulaciones dermocosméticas seguras. La barrera lipídica de la epidermis restringe su difusión hacia los tejidos subyacentes, dificultando que alcance concentraciones terapéuticamente efectivas en el tejido adiposo. Para contrarrestar estas limitaciones, se han propuesto

innovaciones tecnológicas centradas en la mejora de la absorción y estabilidad del compuesto, entre las cuales destacan los nanotransportadores lipídicos estructurados (NLCs) y las vesículas liposomales elásticas. Estas plataformas han demostrado mejorar la penetración dérmica de la capsaicina, reducir su potencial irritante y aumentar su estabilidad química y biológica (Arunprasert et al., 2022; Desai et al., 2013; Sahoo, 2020).

### **3.3 Absorción cutánea**

La absorción dérmica se refiere al proceso mediante el cual una sustancia logra atravesar las capas superficiales de la piel hasta alcanzar la dermis. En aplicaciones tópicas, el principio activo suele formularse en diferentes vehículos farmacéuticos, tales como cremas, geles, pomadas o pastas, cuya elección depende de factores específicos como la zona de aplicación, el estado inflamatorio del tejido y el nivel de humedad cutánea (Stahl, 2015; Thomas et al., 2017). En contraste, la absorción transdérmica tiene como objetivo final la llegada del compuesto a la circulación sistémica. Para ello, la sustancia debe atravesar el estrato córneo y progresar a través de las distintas capas epidérmicas hasta alcanzar la red capilar y linfática situada en la dermis profunda (Calcutt & Anissimov, 2019; Cannon, 2014).

La absorción cutánea es un fenómeno complejo, influido por las características estructurales y funcionales de la piel. Su baja permeabilidad se debe a la presencia de múltiples capas, algunas de ellas con espesores considerables y escasa

irrigación sanguínea, siendo el estrato córneo la principal barrera física al paso de sustancias (Wester & Maibach, 2001). El paso de los compuestos activos a través de la piel se produce, predominantemente, mediante mecanismos de difusión pasiva, sin requerimiento de transporte activo, y se encuentra determinado por propiedades como el coeficiente de partición lipídico y el peso molecular (Camenisch et al., 1998; Lien & Gaot, 1995). La contribución de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas a la absorción percutánea es mínima, con una selectividad hacia moléculas lipofílicas, aunque se ha señalado que pueden representar rutas alternativas de baja capacidad, especialmente en condiciones experimentales controladas (Hueber et al., 1994; F. Yu et al., 2021).

En el caso de los cosméticos, la eficacia de la penetración percutánea está modulada por diversos factores, entre los que se incluyen las propiedades fisicoquímicas del principio activo, el tipo de vehículo utilizado, y las interacciones entre el vehículo y la piel. Por ejemplo, vehículos con efecto oclusivo —como las formulaciones lipídicas o las emulsiones de fase continua agua/aceite— tienden a mejorar la absorción al aumentar la hidratación del estrato córneo, reduciendo la pérdida transepidérmica de agua y favoreciendo la difusión pasiva de los activos (Filho, 1997; OISHI et al., 1976). En contraste, las emulsiones de tipo aceite/agua y los excipientes hidrosolubles, como la glicerina o el propilenglicol, presentan menor capacidad oclusiva y muestran una eficacia variable en función del principio activo y la formulación específica (Pozzo & Pastori, 1996). Asimismo, parámetros como el pH, la viscosidad del vehículo y la compatibilidad con el ingrediente activo influyen directamente en la eficiencia del proceso, determinando la estabilidad de la

emulsión, la homogeneidad de distribución y la disponibilidad del activo para su absorción dérmica (APOLO, 2017).

La velocidad con la que un compuesto se absorbe a través de la piel está condicionada por múltiples variables fisiológicas y ambientales (Antón, 2019). Entre los factores determinantes se encuentran la concentración del principio activo, la extensión y localización anatómica del área de exposición, el estado funcional de la piel —siendo más permeable en condiciones inflamatorias—, el flujo sanguíneo local, así como parámetros externos como la temperatura y la humedad ambiental. Estudios *in vitro* y en humanos han demostrado que el aumento de la temperatura y la humedad relativa incrementa significativamente la tasa de absorción percutánea de diversos compuestos, debido a la hidratación del estrato córneo y al aumento del metabolismo cutáneo (Chang & Riviere, 1991; Fritsch & Stoughton, 1963; Meuling et al., 1997). Además, la presencia de otras sustancias puede modificar la permeabilidad cutánea al alterar la integridad de la barrera epidérmica, ya sea mediante disolventes, surfactantes o excipientes que actúan como potenciadores de permeación (Goad & Gawkrödger, 2016).

Desde el punto de vista farmacocinético, los compuestos más adecuados para ser administrados por vía cutánea son aquellos que presentan bajo peso molecular, lipofilia moderada, alta potencia biológica y una vida media corta de eliminación. Estos atributos permiten una difusión eficiente a través del estrato córneo y una acción localizada o sistémica según el diseño de la formulación, siendo características esenciales en el desarrollo de sistemas transdérmicos como parches

o emulsiones, especialmente en fármacos con metabolismo hepático intenso o baja biodisponibilidad oral (Shabaraya, 2021; Tashiro et al., 2001; Testa et al., 2000).

### 3.3.1 Grados de penetración

La determinación exacta de la profundidad de penetración de los principios activos en la piel constituye un desafío, ya que esta depende de múltiples variables fisicoquímicas y biológicas. No obstante, se reconocen distintos niveles de interacción cutánea, clasificados de acuerdo con el grado de penetración alcanzado: el nivel epidérmico superficial, donde el principio activo permanece en el estrato córneo; el nivel epidérmico profundo, donde alcanza las capas viables de la epidermis sin pasar a la dermis; el nivel dérmico, donde el compuesto llega a la dermis y puede ejercer acción local; y finalmente el nivel transdérmico, donde atraviesa toda la piel y alcanza la circulación sistémica (Murthy, 2020; Reinehr et al., 2021). Esta clasificación resulta útil tanto en la formulación de productos tópicos como en la evaluación farmacocinética de sistemas de liberación transdérmica.

- **Contacto o imbibición:** Corresponde al nivel más superficial de acción. En esta fase, el producto permanece sobre la superficie del estrato córneo sin atravesarlo significativamente. Esta modalidad es característica de formulaciones cosméticas cuya función se limita a la limpieza o hidratación externa, como es el caso de leches

limpiadoras, geles de baño y mascarillas. La imbibición implica una ligera impregnación de la capa más externa, comparable a la absorción de líquido por una esponja, fenómeno que se produce sin alteración significativa de la estructura lipídica ni de la organización lamelar del estrato córneo (Pouillot et al., 2008; Wohlrab et al., 2010). Esta interacción se restringe a la superficie cutánea, sin alcanzar niveles viables de la epidermis, lo que confirma su clasificación como una acción puramente superficial.

- **Penetración:** En este nivel, los compuestos alcanzan capas más profundas de la epidermis, e incluso pueden acceder a estructuras anexas como folículos pilosos o glándulas, sin llegar a atravesar la membrana basal ni alcanzar la dermis. Esta penetración continúa siendo localizada y sin implicaciones sistémicas. La ruta transfolicular ha sido reconocida como un importante mecanismo de absorción percutánea, en el cual los compuestos pueden acumularse en las unidades pilosebáceas, actuando como reservorios cutáneos sin generar efectos sistémicos apreciables (Chourasia & Jain, 2009). Este tipo de penetración es particularmente relevante en formulaciones dirigidas a estructuras epidérmicas específicas, como tratamientos para acné o productos cosméticos con acción localizada.

- **Absorción:** Se produce cuando las sustancias logran atravesar todas las capas cutáneas y acceden al torrente sanguíneo, ejerciendo así efectos de alcance sistémico. Este tipo de absorción percutánea es propia de formulaciones farmacéuticas, como los sistemas transdérmicos, diseñados para liberar principios activos a una tasa controlada directamente hacia la circulación sistémica, evitando el metabolismo hepático de primer paso y mejorando la biodisponibilidad (Bavaskar

et al., 2015). No está permitida en productos cosméticos, dado que uno de los criterios fundamentales para definir un producto como cosmético es que su acción debe ser estrictamente local y no sistémica (Ghosh, 2013).

### **3.3.2 Penetración dérmica**

La administración transdérmica de principios activos en formulaciones destinadas al tratamiento del fibroedema geloide mucoso subcutáneo (FGMS), o celulitis, enfrenta diversas limitaciones que comprometen su eficacia terapéutica. La piel actúa como una barrera selectiva altamente especializada, diseñada para proteger al organismo frente a agentes externos, lo que restringe significativamente la penetración de muchas sustancias bioactivas (Phatale et al., 2022). Factores como las propiedades fisicoquímicas del compuesto, el estado funcional de la piel y las características del sistema de liberación influyen de manera determinante en la tasa y profundidad de penetración (Kim et al., 2020; Malang et al., 2024; Saidin et al., 2021).

Entre los parámetros críticos asociados al principio activo se encuentran su peso molecular, grado de ionización y lipofilia. En general, compuestos con masa molecular superior a 500 Daltons y naturaleza predominantemente hidrofílica muestran baja permeabilidad cutánea, debido a las limitaciones impuestas por la estructura lipídica del estrato córneo (Pawar et al., 2013; Potts & Guy, 1992).

Asimismo, la integridad de la piel condiciona de forma directa la penetración: variables como la hidratación, temperatura, edad, y la presencia de alteraciones dermatológicas modifican la función de barrera (Mitragotri, 2007; Tsai et al., 2001). A esto se suma la alta variabilidad interindividual en cuanto a estructura cutánea, que puede derivar en respuestas clínicas heterogéneas entre los usuarios (Lien & Gaot, 1995).

Del mismo modo, las propiedades del vehículo cosmético —incluyendo su composición, pH, viscosidad, tipo de emulsión y concentración del principio activo— son determinantes en la permeabilidad cutánea. Formulaciones inadecuadas pueden limitar la liberación del compuesto, afectando negativamente su disponibilidad en el sitio de acción (Latanowicz et al., 2025; Otto et al., 2009). Estas dificultades han impulsado la exploración de tecnologías avanzadas para mejorar la penetración y eficacia de los principios activos utilizados en productos anticelulíticos, como el desarrollo de formulaciones transetósomales, nanoemulsiones y sistemas vesiculares innovadores (Hadgraft & Lane, 2016).

Entre las estrategias más destacadas para superar las barreras cutáneas se encuentran:

- **Promotores de absorción**, Promotores de absorción, que son sustancias capaces de modificar transitoriamente la estructura del estrato córneo, incrementando la permeabilidad y facilitando el paso del principio activo hacia capas más profundas. Estos compuestos actúan mediante la disrupción reversible de los lípidos intercelulares, la modificación de la organización lamelar o el aumento de la

fluidez de la bicapa lipídica, como se ha observado con agentes como el mentol, oleato de decilo y terpenos (Chantasart & Li, 2012). De particular interés son los potenciadores de origen natural, como los terpenos, los ácidos grasos y los alcoholes, los cuales presentan una buena relación entre eficacia y tolerabilidad dérmica (Schafer et al., 2023).

- **Sistemas vesiculares**, como micelas, liposomas y etosomas, que encapsulan la sustancia activa dentro de estructuras bicapa, protegiéndola de la degradación y permitiendo su liberación dirigida. Estas nanoestructuras han demostrado mejorar la estabilidad de compuestos bioactivos y optimizar su penetración en capas profundas de la piel, facilitando una acción localizada más eficaz en aplicaciones tanto terapéuticas como cosméticas (Musielak & Krajka-Kuźniak, 2024). Los liposomas actúan como reservorios de liberación sostenida, mientras que los etosomas, gracias a su alto contenido en etanol, presentan mayor capacidad de penetración a través del estrato córneo (Touitou et al., 2000). Además, las formulaciones basadas en estos sistemas permiten reducir los efectos adversos y aumentar la biodisponibilidad dérmica de los principios activos (Kurhe et al., 2022).

- **Sistemas mecánicos**, Especialmente las microagujas (microneedles), que generan canales microperforantes en el estrato córneo sin causar daño tisular profundo, permitiendo una mayor velocidad y profundidad de absorción. Esta tecnología física ha demostrado incrementar la permeabilidad cutánea mediante la formación de microcanales transitorios que facilitan el paso de moléculas de diverso peso molecular, incluso macromoléculas, sin comprometer la integridad funcional de la piel ni inducir dolor significativo (Escobar-Chávez et al., 2011; Yang et al.,

2021). Además, las microagujas han sido validadas en ensayos clínicos por su seguridad, biocompatibilidad y eficacia en la administración de compuestos tanto terapéuticos como cosmeceúticos (Patel et al., 2019).

- **Micro y nanopartículas**, que atraviesan la barrera cutánea con mayor eficacia y permiten una liberación controlada del compuesto en el sitio deseado, prolongando su efecto terapéutico. Este comportamiento ha sido ampliamente documentado en sistemas de liberación transdérmica, los cuales logran mantener concentraciones terapéuticas constantes al modular la cinética de liberación del principio activo, minimizando los picos plasmáticos y mejorando la seguridad del tratamiento (Rastogi & Yadav, 2012). Las formulaciones de tipo reservorio o matriz permiten diseñar perfiles de liberación sostenida, favoreciendo la adherencia terapéutica en tratamientos prolongados (Manickam et al., 2019; Teklehaimanot, 2024). En particular, los sistemas basados en nanocarriers y vesículas deformables han demostrado prolongar el tiempo de residencia en la piel y permitir una liberación más focalizada del fármaco en capas profundas de la dermis (Panda et al., 2025).

En el caso específico de esta investigación nos centraremos en los promotores de absorción transdérmicos, los cuales actúan a través de diferentes mecanismos biofísicos y bioquímicos para facilitar el paso de los compuestos a través de la piel.

### **3.3.3 Mecanismos de acción mediante los cuales actúan los promotores de absorción transdérmicos**

### **Alteración de la estructura lipídica del estrato córneo**

Uno de los mecanismos más utilizados por los promotores de absorción transdérmicos es la disrupción de la organización lipídica del estrato córneo. Este enfoque implica el uso de agentes que interfieren con la disposición de los lípidos intercelulares, reduciendo la resistencia al paso de moléculas activas. Sustancias como los tensioactivos, los ácidos grasos y los solventes orgánicos pueden desorganizar la bicapa lipídica, generando un aumento transitorio en la permeabilidad cutánea (Moghadam et al., 2013; Singh et al., 2024). Sin embargo, este mecanismo debe ser cuidadosamente regulado, ya que una alteración excesiva puede comprometer la función de barrera y aumentar el riesgo de irritación dérmica (Sousa et al., 2016; Suhonen et al., 1999).

### **Modulación de la hidratación y el contenido acuoso de la piel**

El nivel de hidratación de la piel juega un papel fundamental en la permeabilidad cutánea. Algunos promotores de absorción transdérmicos actúan aumentando la retención de agua en el estrato córneo, lo que induce una expansión de la matriz lipídica y facilita la difusión de los compuestos activos (Sagrafena et al., 2024; Silva et al., 2007). Agentes humectantes como la urea, el ácido hialurónico y ciertos polioles pueden mejorar la permeabilidad al modificar las interacciones hidrofóbicas entre los lípidos, favoreciendo el paso de sustancias lipofílicas e hidrofílicas (Albèr et al., 2013; Osseiran et al., 2018).

### **Uso de sistemas de transporte avanzados**

Los sistemas de transporte basados en nanotecnología, como las nanopartículas lipídicas, los liposomas y las emulsiones avanzadas, representan una estrategia altamente efectiva para mejorar la absorción transdérmica. Estos vehículos encapsulan el principio activo y facilitan su penetración mediante varios mecanismos, incluyendo la mejora de la hidratación cutánea, la disrupción de la estructura lipídica del estrato córneo, la fusión con membranas celulares y la acumulación en estructuras anexas como los folículos pilosos (Desai et al., 2010; Liu et al., 2020). Además, estos sistemas permiten una liberación sostenida del principio activo, aumentando su estabilidad y eficacia terapéutica, con mínima toxicidad y alta biocompatibilidad (Puglia & Bonina, 2012).

- **Fusión con la bicapa lipídica:** Algunos sistemas, como los liposomas deformables, pueden integrarse en la matriz lipídica del estrato córneo y liberar gradualmente el compuesto en las capas más profundas de la piel. Esta capacidad se debe a su estructura altamente flexible, que les permite adaptarse a la arquitectura cutánea, facilitando la fusión parcial con los lípidos epidérmicos y promoviendo la liberación sostenida del principio activo en el tejido viable subyacente (Elsayed et al., 2006; Gillet et al., 2011). Estudios *ex vivo* y microscopía confocal han demostrado que, aunque los liposomas no permanecen intactos en las capas más profundas, liberan el fármaco de manera controlada, facilitando su difusión hacia el interior de la piel (Palac et al., 2014).
- **Aumento de la solubilidad:** Aumento de la solubilidad: la incorporación de activos en nanotransportadores mejora su solubilidad y estabilidad, lo que

favorece su absorción sin necesidad de alterar significativamente la estructura del estrato córneo. Diversos estudios han demostrado que las nanopartículas lipídicas, los sistemas vesiculares como transferosomas, y las nanoemulsiones son capaces de incrementar la solubilidad aparente de compuestos hidrofóbicos, manteniéndolos estables y bioactivos durante su tránsito por la barrera cutánea (Kang et al., 2010; Y.-Q. Yu et al., 2021). Estos sistemas no sólo mejoran la solubilización de fármacos pocos solubles en agua, sino que también protegen al principio activo de la degradación enzimática y oxidativa durante su aplicación tópica (Zoabi et al., 2021).

- **Liberación controlada:** La encapsulación en nanopartículas permite una liberación sostenida del activo, optimizando su disponibilidad en el sitio de acción y reduciendo efectos adversos locales. Este mecanismo se ha validado en múltiples estudios donde formulaciones nanoparticuladas, como las basadas en lípidos o polímeros, mostraron una liberación controlada y prolongada del fármaco, mejorando su eficacia terapéutica y disminuyendo la frecuencia de administración (Das et al., 2011; Durak et al., 2024; Zhang et al., 2016). Además, estas plataformas protegen al principio activo de la degradación prematura, aumentando su tiempo de residencia en el sitio de acción y minimizando la toxicidad local (de M. Barbosa et al., 2018; Yıldırım et al., 2023).

### **Modificación del gradiente de concentración**

El principio de difusión pasiva establece que la permeabilidad de una sustancia a través de la piel depende de la diferencia de concentración entre la formulación

aplicada y el ambiente intracutáneo. Algunos promotores de absorción transdérmicos actúan aumentando el gradiente de concentración, lo que favorece el flujo del activo a través de la barrera epidérmica (Hadgraft, 1999). Esto puede lograrse mediante formulaciones con alta carga de principio activo o con el uso de agentes que incrementan la solubilidad del compuesto en la fase lipídica del estrato córneo, como ciertos tensioactivos no iónicos que inducen defectos de empaquetamiento en la matriz lipídica y facilitan la partición del activo hacia el interior de la piel (Strati et al., 2021).

### **Aplicación de estímulos físicos complementarios**

Además de los métodos químicos y nanotecnológicos, ciertas estrategias físicas han sido desarrolladas para mejorar la absorción transdérmica. Métodos como la iontoforesis y la sonoféresis utilizan corrientes eléctricas de baja intensidad o ultrasonidos para aumentar temporalmente la permeabilidad de la piel, facilitando la penetración de los compuestos activos. La combinación de ambas técnicas ha mostrado un efecto sinérgico en la permeación dérmica de principios activos cosmecéuticos como niacinamida y retinol, incrementando su absorción hasta en un 400 % mediante dispositivos miniaturizados con bajo riesgo de irritación cutánea (Park et al., 2019). Aunque estas técnicas han demostrado eficacia en el ámbito farmacéutico, su implementación en formulaciones cosméticas aún requiere optimización para garantizar su seguridad y viabilidad en productos de uso cotidiano (Gratieri & Gelfuso, 2014).

### **Consideraciones en la selección de promotores de absorción transdérmicos**

Si bien el uso de promotores de absorción transdérmicos es una estrategia eficaz para optimizar la entrega de principios activos, su selección debe basarse en una evaluación detallada de su seguridad, compatibilidad con la piel y estabilidad en la formulación. Factores como la irritabilidad, la capacidad de sensibilización y el potencial de alteración de la microbiota cutánea deben ser considerados en el desarrollo de productos cosméticos. Diversos estudios han evidenciado que ciertos compuestos, como los tensioactivos o disolventes orgánicos, pueden inducir irritación cutánea a través de la desnaturalización proteica del estrato córneo (Karande et al., 2005), y que la seguridad de los promotores debe ser evaluada no solo por su eficacia, sino también por su impacto en la función barrera y en la homeostasis cutánea. Formulaciones como las microemulsiones basadas en glicerol de cadena media han mostrado perfiles de seguridad comparables al propilenglicol y significativamente menores a compuestos irritantes como el lauril sulfato de sodio (Hosmer et al., 2009). Asimismo, se ha advertido que algunos vehículos cosméticos pueden modificar la microbiota o el pH cutáneo, lo que refuerza la necesidad de ensayos específicos de biocompatibilidad y tolerancia dérmica antes de su incorporación en formulaciones de uso habitual (Sarango-Granda et al., 2022).

En conclusión, los promotores de absorción transdérmicos son herramientas fundamentales para mejorar la eficacia de las formulaciones tópicas al facilitar el paso de los principios activos a través del estrato córneo. La combinación de enfoques químicos, nanotecnológicos y físicos ofrece un amplio abanico de posibilidades para optimizar la biodisponibilidad de los activos en aplicaciones

cosméticas avanzadas, permitiendo el desarrollo de productos más eficaces y seguros (Sindhu et al., 2017).

El grupo de investigadores del Laboratorio de Farmacognosia junto con el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción tiene experiencia trabajando con nuevas formulaciones a base de extractos de plantas para el tratamiento del FGMS. En el 2013 Pamela Osterheld presentó su tesis de grado titulada “Desarrollo de una formulación tópica a base de extracto de *Capsicum ssp.* para el tratamiento del Fibroedema Geloide Mucoso Subcutáneo” obteniendo como resultado que el 70 % de las voluntarias que utilizaron el producto observaron disminución de apariencia de piel de naranja en la zona de aplicación, sin embargo, plantea que es necesario un estudio más acabado para mejorar las características del gel. Posteriormente han continuado trabajado en nuevas formulaciones contra esta condición dermatológica, en esta ocasión empleando los extractos de las hojas de la planta *U molinae*. Esta planta ha demostrado contener activos muy interesantes para este tratamiento como lo es el ácido asiático. En el 2019 Maira Carolina Camacho Benalcázar presentó la tesis para optar por el grado de magíster en Ciencias Farmacéuticas Titulada “Desarrollo de formulaciones cosméticas a base de extractos de hojas de *Ugni molinae* Turcz (Murtilla) enriquecidos con triterpenos de la especie, con efecto reductor del fibroedema geloide mucoso subcutáneo “Piel de naranja” dónde la formulación con mejor resultado redujo el aspecto de piel de naranja en un 60 %. Ese proyecto difiere de los anteriores al tener un factor adicional, que es el enriquecimiento del extracto con la fracción triterpénica de la misma especie; y extracto de *Capsicum ssp.*, ambos

con efecto reductor del FGMS. Los siguientes pasos en esta investigación son la búsqueda de coadyuvantes para mejorar la liberación de la capsaicina desde la matriz del gel y la penetración en los diferentes estratos de la piel en la piel. Para ello se modificarán formulaciones anteriores brindándole mejores propiedades desde el punto de vista tecnológico.

## **4 Materiales y métodos**

### **4.1 Selección de coadyuvantes para añadir a la formulación**

Para la selección de coadyuvantes promotores de la liberación del principio activo de la matriz del gel con aplicación farmacéutica por vía tópica, se llevó a cabo una revisión bibliográfica dirigida a identificar aquellos excipientes con respaldo experimental y uso documentado en formulaciones destinadas a mejorar la liberación y penetración dérmica. La búsqueda se realizó a través del motor Google Académico, utilizando combinaciones de palabras claves en inglés y español (liberación, permeación, absorción, gel, piel, celulitis) con el objetivo de abarcar una mayor diversidad de enfoques clínicos y tecnológicos. Se priorizaron artículos originales y revisiones que describieran mecanismos de acción, características fisicoquímicas y eficacia de los coadyuvantes en contextos de aplicación tópica. Esta estrategia permitió identificar compuestos con perfiles funcionales contrastados y poder seleccionar los coadyuvantes a utilizar basándonos en eficacia demostrada y compatibilidad con los requisitos tecnológicos y sensoriales de la formulación desarrollada.

### **4.2 Preparación del extracto**

#### **4.2.1 Preparación del material vegetal**

Los frutos de ají *Capsicum annuum* fueron lavados con agua potable y secados con toalla de papel. Posteriormente, se dejaron extendidos en una bandeja para completar el secado a temperatura ambiente. Utilizando un cuchillo y una tabla para picar, se cortaron los pedúnculos de los frutos y se picaron finamente aprovechando todo el fruto, incluidas las semillas y placenta. Los ajíes triturados se colocaron sobre bandejas de papel en una estufa (Binder, Alemania) a 55°C por 48 hrs. Posteriormente, el material vegetal seco se molió en un molino y se almacenó en recipientes plásticos rotulados y sellados, resguardados de la luz, mediante el uso de cajas de cartón forrado.

#### **4.2.2 Extracción por maceración**

Para la extracción se pesaron 4,5 g del material vegetal triturado por cada 100 mL de solvente utilizando para ello una mezcla de etanol 90° y agua destilada en una proporción de 50:50. basándonos en resultados previos obtenidos por (Oesterheld, 2013). Se colocaron en un frasco de vidrio tapado de 250 mL y se mantuvo la maceración durante 16 hrs. seguidas a temperatura ambiente ( $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), agitando periódicamente en un agitador mecánico (Fernández, 2007). Posteriormente, el extracto fue filtrado con algodón y preservado en frascos de vidrio con tapa de 250 mL protegidos de la luz.

#### **4.2.3 Estandarización del extracto**

Para la estandarización del extracto, se construyó una curva de calibración utilizando un patrón de capsaicina. El rango de la curva de calibración se encontró entre 0,02 y 0,1 mg/mL y cada punto fue analizado por triplicado. La cuantificación se realizó mediante la medición de la absorbancia a una longitud de onda de 281 nm en un espectrofotómetro Spectroquant pharo, Merck con el fin de determinar la concentración de capsaicinoides presentes en el extracto.

### **4.3 Análisis de métodos de secado**

Para el secado del extracto se analizaron 3 posibles métodos para determinar cuáles de ellos sería más conveniente para un posible escalado.

#### **4.3.1 Rotavapor**

Para el secado por este método se procedió a evaporar el solvente del extracto en un rotavapor a 60 °C por 1h para posteriormente aumentar la temperatura a 100 °C durante 1h.

#### **4.3.2 Liofilización**

Previo a la liofilización, se extrajo el etanol en un rotavapor, durante 1 hora a 60°C. Posteriormente, los extractos se congelaron en un baño de etanol a -35°C, se liofilizaron en un liofilizador de bandeja a -40 °C y 0,001 bar durante 15 horas (Oesterheld, 2013).

#### **4.3.3 Spray Dryer**

Para el secado por atomización se utilizó un equipo mini Spray Drying Buchi B-290. El extracto fue acondicionado con maltodextrina 15-20 DE (Sigma-Aldrich) a una concentración de 0,024 g/mL como vehículo para optimizar el proceso de secado, Las condiciones de secado fueron las siguientes: temperatura de entrada 120°C, temperatura de salida 55° C, aspiración de 90% y flujo de alimentación de 2,4 mL/min.

#### **4.4 Estudio de formulación**

Se realizó un estudio de formulación, en base a la formulación control, para optimizar la concentración de agente gelificante y la concentración de coadyuvante promotor de la liberación de capsaicina desde la matriz gel.

#### 4.4.1 Agente gelificante

La hidroxietilcelulosa (HEC) es un polímero no iónico derivado de la celulosa, ampliamente utilizado en formulaciones tópicas por su capacidad para formar geles transparentes, estables y de adecuada consistencia (Jones et al., 1997). Su principal función en esta formulación es la de actuar como agente gelificante, confiriendo viscosidad y estructura a la formulación, lo que permite una dosificación uniforme y controlada del producto sobre la superficie cutánea (Destruel et al., 2020). Al incorporar los coadyuvantes seleccionados para mejorar la liberación de la capsaicina desde la matriz del gel, se observó que estos modificaban el entorno fisicoquímico de la matriz gelificada, por lo que se necesitó realizar una optimización cuidadosa de la concentración del agente gelificante, en este caso, (HEC) para preservar la estabilidad reológica del sistema.

En este contexto, se realizaron ajustes en la proporción de HEC (Sigma-Aldrich, Alemania) con el objetivo de mantener un equilibrio entre viscosidad, extensibilidad y adhesividad, parámetros críticos para asegurar una aplicación eficiente, cómoda y sin residuos en una zona de alta fricción como los muslos. La capacidad de HEC para retener agua y estabilizar el sistema frente a variaciones de temperatura y pH resultó esencial para garantizar la robustez de la formulación a lo largo del tiempo,

consolidando su papel como gelificante clave en el diseño de un producto tópico funcional, estéticamente aceptable y tecnológicamente viable.

Se evaluaron 3 niveles de concentración de HEC: 1%, 3% y 6%. La concentración de HEC en la formulación control fue 6%. Considerando que la incorporación de los coadyuvantes podría aumentar la viscosidad del gel, se ensayaron concentraciones más bajas del agente gelificante.

#### **4.4.2 Coadyuvante promotor de la liberación de capsaicina**

Se desarrollaron y evaluaron seis formulaciones diferenciadas en función del tipo de coadyuvante (Transcutol® P y Lecigel®) y la concentración de HEC. La formulación control (sin coadyuvantes) fue designada como F0. Para el sistema con Transcutol® P (Gattefossé, Francia), se diseñaron dos formulaciones con diferentes concentraciones de HEC, denominadas T1 y T2. En el caso del sistema con Lecigel® (Lucas Meyer Cosmetics, Canadá) se formularon tres variantes (L1, L2 y L3), cada una con una concentración distinta de HEC como se muestra en la Tabla 4-1.

El estudio experimental se estructuró como un diseño factorial con seis tratamientos (F0, T1, T2, L1, L2, L3) y tres réplicas por tratamiento, con el fin de asegurar la robustez estadística y la reproducibilidad de los resultados. Las formulaciones con

Transcutol® P y Lecigel® utilizaron las concentraciones máximas recomendadas por los proveedores para su incorporación en sistemas gelificados.

En este ensayo se evaluó la consistencia, extensibilidad y evanescencia de los geles y se comparó con la de la formulación F0.

Tabla 4-1: Composición de las formulaciones comparadas para definir el porcentaje del agente gelificante.

Componente	F0	T1	T2	L1	L2	L3
HEC (g)	6	3	6	1	3	6
Metilparabeno (0,20 g)	X					
Procide® FP-130/Microcare® PEHG (1/0,6 g)		X	X	X	X	X
Polietilenglicol (6 g)	X	X	X	X	X	X
Glicerina (16 g)	X	X	X	X	X	X
Vitamina E (0,005 g)	X	X	X	X	X	X
Extracto de <i>Capsicum annum</i> estandarizado en capsaicina (0,075 g)	X	X	X	X	X	X
Fragancia (c.s)	X	X	X	X	X	X
Agua c.s.p. 100 g	X	X	X	X	X	X
Transcutol® P (15 g)		X	X			
Lecigel® (1,5 g)				X	X	X

Después de establecer la proporción óptima de (HEC) para cada una de las formulaciones desarrolladas con los diferentes promotores de absorción seleccionados, se procedió a la elaboración de las correspondientes formulaciones, cuyas composiciones específicas se detallan en la Tabla 4-2.

Tabla 4-2: Composición de las formulaciones a base de extracto de *Capsicum annum* y coadyuvantes a evaluar.

Componente	F1	F2	F3	F4	F5	F6
HEC (g)	3	3	3	1	1	1
Procide® FP-130/ Microcare® PEHG (1/0,6 g)	X	X	X	X	X	X
Polietilenglicol (6 g)	X	X	X	X	X	X
Glicerina (16 g)	X	X	X	X	X	X
Vitamina E (0,005 g)	X	X	X	X	X	X
Extracto de capsaicina (0,075 g)	X	X	X	X	X	X
Fragancia (c.s)	X	X	X	X	X	X
Agua (c.s.p 100 g)	X	X	X	X	X	X
Transcutol® P	5	10	15			
Lecigel®				0,5	1	1,5

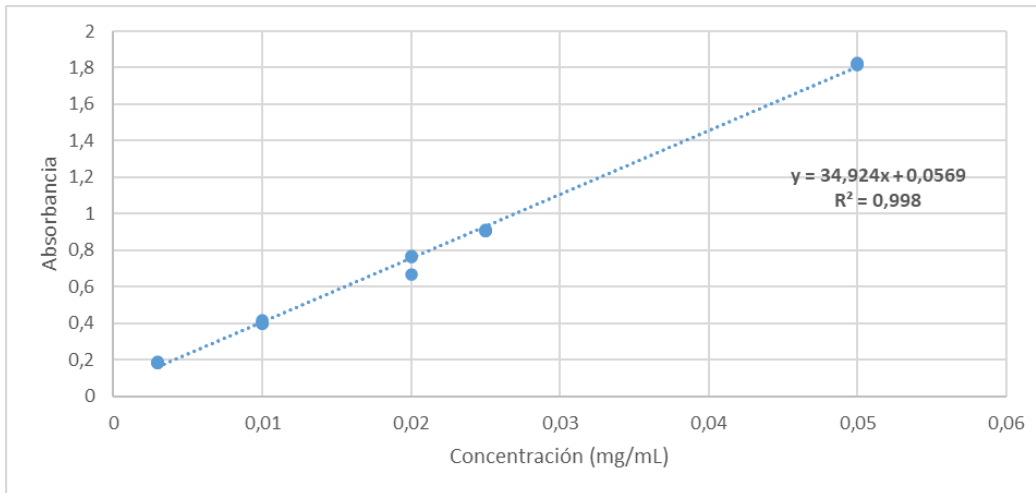
#### **4.5 Estudio de cesión de capsaicina**

Para la evaluación de la liberación del principio activo desde la matriz gel, se empleó una membrana de diálisis Spectra/Por con un tamaño de poro 12-14 kDa y un diámetro interno de 32 mm, la cual fue previamente hidratada siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante. Cada muestra se preparó por duplicado, incorporando en cada membrana una cantidad exactamente pesada en una balanza analítica Sartorius Entris II BCE124i-1S . Las membranas se sellaron en ambos extremos utilizando calmps de plástico para asegurar un cierre hermético y formar la bola contenedora de la muestra. Posteriormente, cada una de las bolsas fue sumergida en frascos de vidrio de 250 mL conteniendo 200 mL de suero fisiológico, previamente enriquecido con un 30 % de Lauril Sulfato de Sodio, actuando como medio receptor, tal como se muestra en la Ilustración 4-1. Las muestras se mantuvieron en agitación constante a 400 rpm. en un agitador magnético de 6 posiciones dentro de una estufa (Binder, Alemania) a 30 °C, con el fin de simular condiciones fisiológicas. Se realizaron muestreos por duplicado, extrayendo 1,5 mL de la solución receptora a los siguientes tiempos: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos. Después de cada extracción, se repuso el volumen retirado añadiendo 1,5 mL de suero fisiológico fresco, a fin de mantener constante el volumen total del medio de disolución durante toda la cinética experimental.



*Ilustración 4-1: Membrana de diálisis utilizada y muestras durante el ensayo de cesión.*

Para cuantificar la cesión de capsaicina hacia el medio receptor, se confeccionó una curva de calibración en el rango de concentraciones obtenidas. Para la curva de calibración se disolvió el patrón de capsaicina en suero fisiológico enriquecido con Lauril Sulfato de Sodio (30 %) y se midió la absorbancia a 281 nm, como se indica en la Ilustración 4-2.



*Ilustración 4-2: Curva de calibración de Capsaicina en suero fisiológico enriquecido con Lauril Sulfato de Sodio.*

#### **4.6 Ensayos de viabilidad celular**

Para evaluar la seguridad de las formulaciones seleccionadas en la prueba de cesión de capsaicina, se realizaron ensayos de viabilidad celular en cultivos expuestos a dichas formulaciones empleando el método colorimétrico MTT, ampliamente empleado para evaluar la citotoxicidad, la viabilidad y la proliferación

celular (Van Meerloo et al., 2011). Esta técnica se basa en la capacidad de las enzimas mitocondriales activas, específicamente las deshidrogenasas, para reducir el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) en cristales insolubles de formazán (Sylvester, 2011). La cantidad de formazán generado es proporcional al número de células metabólicamente activas, permitiendo inferir la funcionalidad mitocondrial y, por consiguiente, la viabilidad celular (Stockert et al., 2012).

En este análisis se comparó el efecto citotóxico de las dos formulaciones seleccionadas y el extracto de capsaicina puro, con los controles establecidos, permitiendo una evaluación cuantitativa de la biocompatibilidad de los geles desarrollados a diferentes concentraciones.

Para la ejecución del ensayo, se sembraron aproximadamente 10.000 células endoteliales EA.hy926 por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos y se incubaron durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera controlada con 5 % de CO<sub>2</sub>. Esta línea celular corresponde a una línea endotelial humana híbrida, derivada de la fusión de células endoteliales primarias de vena umbilical humana (HUVEC) con la línea A549 (carcinoma pulmonar humano), la cual conserva características funcionales del endotelio vascular y es ampliamente utilizada en estudios relacionados con la fisiología y la respuesta endotelial frente a distintos estímulos. Transcurrido ese tiempo, se procedió a la exposición de las células a las formulaciones de gel seleccionadas y al extracto de capsaicina en concentraciones de 10, 1, 0,1 y 0,01 mg/mL para los geles y 0.7 mg/mL del extracto, todo por cuatriplicado. Se incluyeron

como controles: un control negativo (células sin tratamiento) y un control positivo Dimetilsulfóxido (DMSO).

Tras 24 horas de incubación con los tratamientos, se retiró el medio de cultivo y se lavaron los pocillos dos veces con 100 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) para eliminar residuos. A continuación, se añadió medio de cultivo sin fenol rojo y se incorporaron 10 µL de una solución de MTT (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA) a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas a 37 °C para permitir la formación del formazán. Finalizado este periodo, se agregó (DMSO) a una concentración final de 1 µg/mL para disolver los cristales de formazán. Tras 10 minutos de incubación a 37 °C, la absorbancia se midió espectrofotométricamente a una longitud de onda de 570 nm utilizando un lector de microplacas Biotek Synergy 2 SL. Este valor de absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de células viables en cada tratamiento.

El % de viabilidad se determinó empleando la fórmula.

$$\% Viabilidad = \frac{Absorbancia\ de\ la\ muestra}{Absorbancia\ del\ control\ negativo} * 100$$

#### **4.7 Estudios de estabilidad**

Se realizó un estudio de estabilidad a tiempo real bajo condiciones ambientales y otro a tiempo acelerado bajo condiciones forzadas.

Para todas las muestras se pesaron exactamente 20 g de gel por duplicado. Las muestras fueron acondicionadas en potes de acrílico transparente con tapa de 10 mL.

Las muestras del estudio de estabilidad acelerado se almacenaron en una estufa ambiental (Binder, Alemania). Las condiciones de almacenamiento fueron las siguientes: temperatura  $40.0 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y humedad relativa 75%. Se tomaron muestras por duplicado a los siguientes tiempos: 0, 15, 30, 45, 60 y 90 días.

Las muestras del estudio de estabilidad a tiempo real se almacenaron en un estante lejos de la incidencia de la luz solar a temperatura y humedad ambiente y se tomaron muestras a los 0, 30, 60, 90 días.

En ambos casos se determina pH, viscosidad y características microscópicas en todos los tiempos evaluados. Igualmente se evaluó la pérdida de agua, marcador químico y crecimiento microbiano al terminar el estudio.

#### **4.7.1 Determinación de pH**

La determinación del pH se realizó diluyendo una muestra de gel al 5 % en agua destilada, utilizando un pHmetro multiparamétrico Hanna previamente calibrado con soluciones estándar a pH 4.0, 7.0 y 10.0.

#### **4.7.2 Determinación de la viscosidad**

La viscosidad aparente de las formulaciones fue determinada mediante un viscosímetro rotacional digital Brookfield, modelo DV-E, equipado con el set de husillos RV. Se emplearon los husillos número 6 y 4 para las formulaciones F3 y F4, respectivamente, manteniendo una temperatura constante durante el ensayo. En el caso de las formulaciones que se encontraban en estabilidad acelerada, se dejaron pasar 30 minutos después de sacadas de la estufa. Muestras representativas del producto (75 mL) fueron transferidas a un vaso calibrado específico para mediciones reológicas. Las determinaciones se realizaron a distintas velocidades de corte, correspondientes a 4, 10, 20 y 60 revoluciones por minuto (rpm), y los valores de viscosidad obtenidos se expresaron en centipoise (cP). Cada medición fue realizada por triplicado para asegurar la reproducibilidad y consistencia de los resultados.

#### **4.7.3 Características microscópicas**

Las características microscópicas fueron evaluadas mediante la colocación de una pequeña cantidad del gel sobre un portaobjetos, la cual fue cubierta con un cubreobjetos. Las muestras se observaron utilizando un microscopio óptico Zeiss Primo Star equipado con cámara integrada marca Canon DS126291 empleando los objetivos de 4× y 10× permitiendo evaluar la homogeneidad, distribución de fases y presencia de partículas no deseadas.

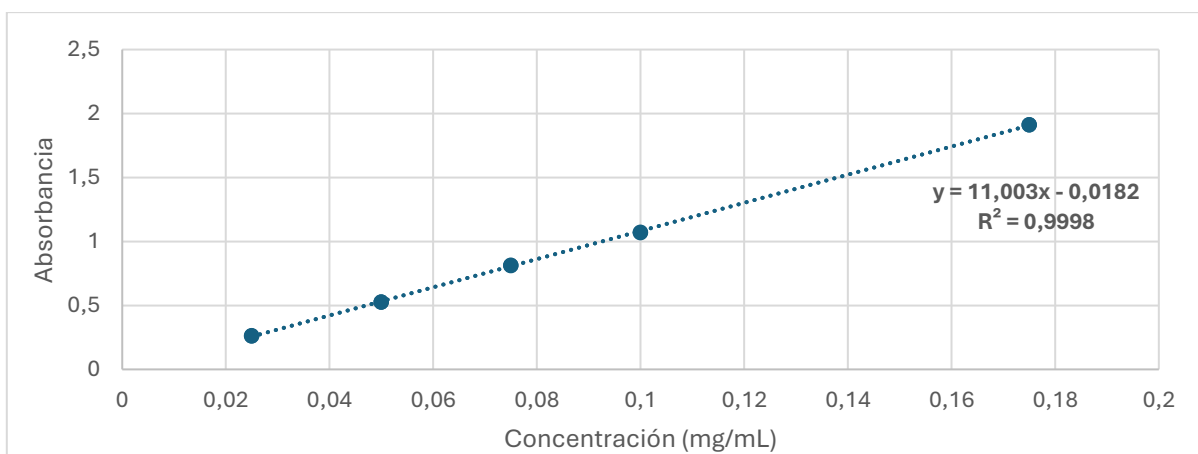
#### **4.7.4 Determinación de la pérdida de agua**

La pérdida de agua fue determinada mediante análisis gravimétrico, calculada por diferencia de peso. Para ello, se registró el peso inicial de un frasco conteniendo gel de cada formulación antes de iniciar el estudio de estabilidad. Transcurridos 90 días, los frascos fueron nuevamente pesados bajo las mismas condiciones experimentales. La pérdida de masa fue atribuida exclusivamente a la evaporación de agua, y los resultados se expresaron como porcentaje de pérdida respecto al peso inicial.

#### **4.7.5 Determinación del marcador químico “Capsaicina”**

Para la cuantificación del marcador químico (capsaicina), se construyó una curva de calibración (Ilustración 4-3) utilizando un estándar certificado de capsaicina. Para

la preparación de las muestras, se pesó exactamente 1 g de gel y se disolvió en 10 mL de agua destilada. De esta solución madre, se tomó una alícuota de 1 mL que fue nuevamente diluida en 1 mL de agua destilada. La absorbancia fue medida en un espectrofotómetro Spectroquant pharo, Merck a una longitud de onda de 281 nm. La concentración final fue calculada mediante interpolación en la curva de calibración.



*Ilustración 4-3: Curva de calibración de Capasaicina para la cuantificación del marcador químico.*

#### **4.7.6 Evaluación microbiológica (recuento microbiano)**

Para la evaluación microbiológica de las formulaciones se pesó 1,0 g de gel, el cual fue disuelto completamente en 10,0 mL de agua estéril. A partir de esta solución, se tomó una alícuota de 1  $\mu$ L que fue sembrada sobre placas Petri que contenían dos tipos de medios de cultivo: agar Tripticasa de Soya (TSA), para la detección de bacterias aerobias mesófilas, y agar Sabouraud, destinado a la detección de hongos y levaduras. Las placas fueron incubadas a 35 °C, revisándose el crecimiento microbiano a las 72 horas en el medio TSA y a los 5 días en el medio Sabouraud. Como parte del control del procedimiento, se incluyeron placas con solo el medio de cultivo (control negativo) y placas con agua estéril. En todos los casos se trabajó por duplicado.

#### **4.8 Análisis estadístico**

Para evaluar la eficacia diferencial entre las formulaciones desarrolladas, se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de pruebas post hoc apropiadas. Esta metodología permitió determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales en cuanto a los parámetros analizados.

## **5 Resultado y discusión**

### **5.1 Selección de coadyuvantes para añadir a la formulación**

Los coadyuvantes seleccionados para incorporar en la formulación fueron Transcutol® P y Lecigel®. El Transcutol® P, conocido químicamente como dietilenglicol monoetil éter, es un excipiente hidrofílico de bajo peso molecular ampliamente empleado como coadyuvante en formulaciones tópicas debido a su capacidad para mejorar la biodisponibilidad de principios activos a través de la piel (Musakhanian et al., 2024). Su eficacia como promotor de liberación y absorción dérmica se atribuye a su habilidad para modificar la organización lipídica del estrato córneo, facilitando la difusión del fármaco sin comprometer la integridad estructural de la barrera cutánea (Osborne & Musakhanian, 2018). Esta acción se basa en su alto coeficiente de partición, lo que le permite actuar como vehículo de transporte entre la formulación y las capas viables de la epidermis (Yazdanian & Chen, 1995). El Transcutol® P también contribuye a la solubilización de compuestos lipofílicos e hidrofílicos, incrementando la cantidad de principio activo disponible para atravesar la barrera cutánea (Ha et al., 2020).

Por su parte el Lecigel®, una combinación de fosfatidilcolina derivada de lecitina y un agente gelificante basado en polímeros acrílicos, ha emergido como un excipiente multifuncional en formulaciones tópicas, destacándose por su capacidad de actuar simultáneamente como estructurante y promotor de absorción dérmica

(Dragicevic-Curic et al., 2009). Su componente lipídico facilita la interacción con los lípidos del estrato córneo, promoviendo una reorganización temporal de la matriz lipídica intercelular, lo que genera microdominios más permeables que favorecen la penetración de activos tanto hidrofílicos como lipofílicos (Dreher et al., 1997). Además, su perfil anfifílico permite formar sistemas coloidales estables que mejoran la distribución uniforme del principio activo sobre la superficie cutánea y su subsecuente difusión hacia capas más profundas de la epidermis (Sallam et al., 2015).

Estas características fisicoquímicas, sus bajos costos de adquisición, la seguridad demostrada en otros estudios junto a la comprobada eficacia en la liberación del principio activo hizo que estos promotores fueran seleccionados para ser empleados en nuestra formulación. A esto debemos añadir que el hecho de que tengan un marcado efecto en la penetración cutánea los hace muy interesantes para futuras investigaciones *in vivo*.

## **5.2 Resultado de métodos de secado**

La Tabla 5-1 presenta los resultados del proceso de secado de los extractos por los tres métodos evaluados. El método de secado por atomización fue el más eficiente ya que se obtiene el extracto seco con características adecuadas para incluir en formulaciones y almacenar. También se realiza el proceso en menos tiempo y puede ser escalado (Ilustración 5-1) (Ilustración 5-2) (Ilustración 5-3). No obstante, se

decidió incluir el extracto líquido en la formulación ya que no afecta la composición de este a la vez que se ahorra recursos y tiempo.

*Tabla 5-1: Resultados de los métodos de secado analizados.*

	<b>Rotavapor</b>	<b>Liofilización</b>	<b>Spray Dryer</b>
<b>Textura</b>	Textura elástica, de difícil incorporación en formulaciones	Polvo blanco, solido con características ideales para almacenar e incluir en formulaciones	Polvo blanco, solido con características ideales para almacenar e incluir en formulaciones
<b>Tiempo empleado para secar 100 mL</b>	2h	15h	1h
<b>Posibilidad de escalado</b>	No	No	Si



*Ilustración 5-1: Resultado de secado por rotavapor.*



*Ilustración 5-2: Resultado de secado por liofilización.*



*Ilustración 5-3: Resultado de secado por Spray Drying.*

### **5.3 Estudio de formulación**

Después de analizar de forma comparativa las diferentes formulaciones de los geles desarrollados, y tomar como referencia la formulación base F0 (formulación sin coadyuvantes), se evaluaron parámetros sensoriales críticos como la textura, la

capacidad de absorción cutánea y la evanescencia tras la aplicación tópica. Estas propiedades son determinantes para la aceptabilidad del producto final por parte del usuario y están directamente relacionadas con la naturaleza y proporción de los coadyuvantes incorporados. A partir de los resultados obtenidos, se procedió a una selección racional de las formulaciones que presentaron un desempeño sensorial superior en cada categoría de coadyuvantes estudiados. Como resultado de este proceso de selección, se identificaron las formulaciones T1 (coadyuvante Transcutol® P y 3 % de HEC) y L1 (coadyuvante Lecigel® y 1 % de HEC) como aquellas que exhibieron el perfil más adecuado en términos de suavidad al tacto, tiempo de absorción óptimo y una evanescencia rápida y completa sin dejar residuos grasos sobre la piel. Estas formulaciones fueron consideradas las más prometedoras para estudios posteriores de caracterización fisicoquímica y evaluación microbiológica en placas Petri. La información detallada de estas formulaciones se encuentra resumida en la Tabla 4-1. Estas cantidades seleccionadas de HEC fueron las empleadas en las próximas formulaciones denominadas de F1 a F6 cuyas cantidades de HEC y los coadyuvantes utilizados fueron mostrados en la Tabla 4-2.

#### **5.4 Estudio de cesión de capsaicina**

Al cuantificar la liberación de capsaicina en el medio receptor se encontró que el mayor porcentaje de liberación de capsaicina de las formulaciones con Transcutol®

P lo presentaba F3 (15 % de Transcutol® P) mientras que para las formulaciones con Lecigel® lo presentó la formulación F4 (0,5 % de Lecigel®) con 35,4% y 33%, respectivamente, como se muestra en las Ilustración 5-4 e Ilustración 5-5. Se realizó un análisis estadístico de factor de similitud  $f_2$  para comparar las curvas obtenidas con las formulaciones que llevaban Transcutol® P y Lecigel®.

Los resultados obtenidos para las formulaciones que presentaban Transcutol® P en su composición (F1, F2 y F3) arrojaron que no hay diferencia significativa entre las 3 curvas presentando valores  $f_2$  por encima de 50.  $f_2(F1-F2) = 57,4$ ,  $f_2(F1-F3) = 57,3$  y  $f_2(F2-F3) = 69,0$ . La comparación entre las curvas F1 y F2 y F1 y F3 muestra valores cercanos a 57, lo que sugiere que estas curvas presentan diferencias moderadas, pero siguen dentro del rango de similitud. La comparación entre F2 y F3 tiene el mayor valor de  $f_2$  (69), indicando que estas curvas son las más parecidas entre sí.

### Estudio de sección de capsaicina (F1-F3)

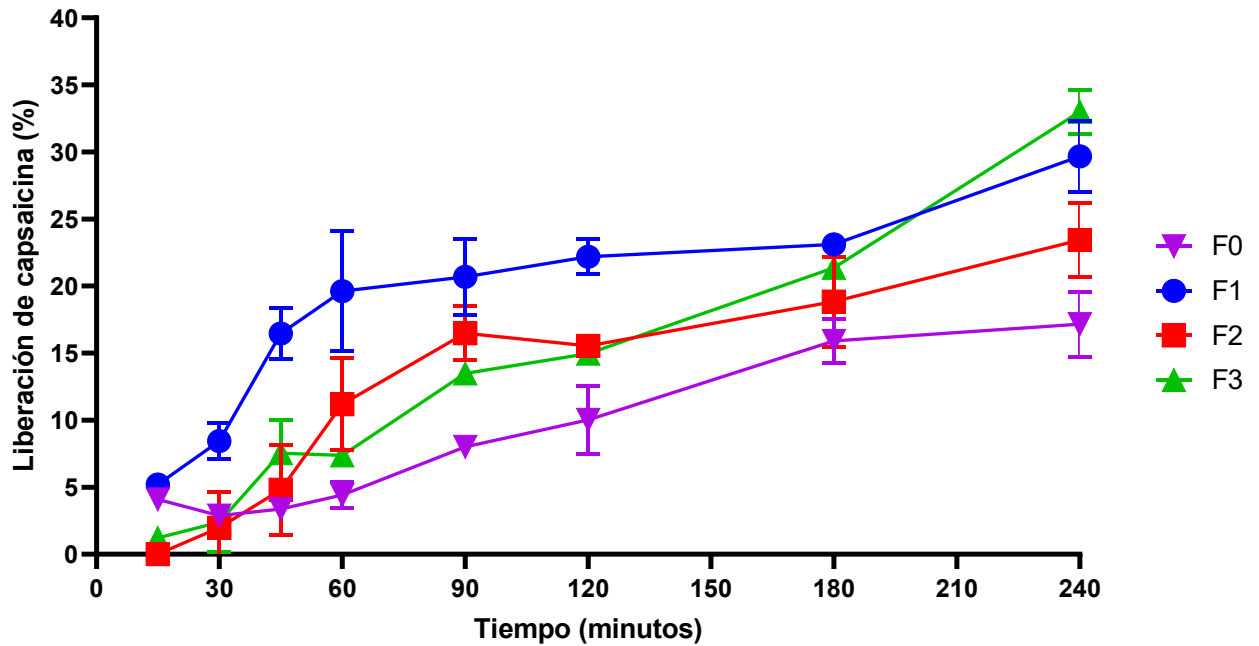
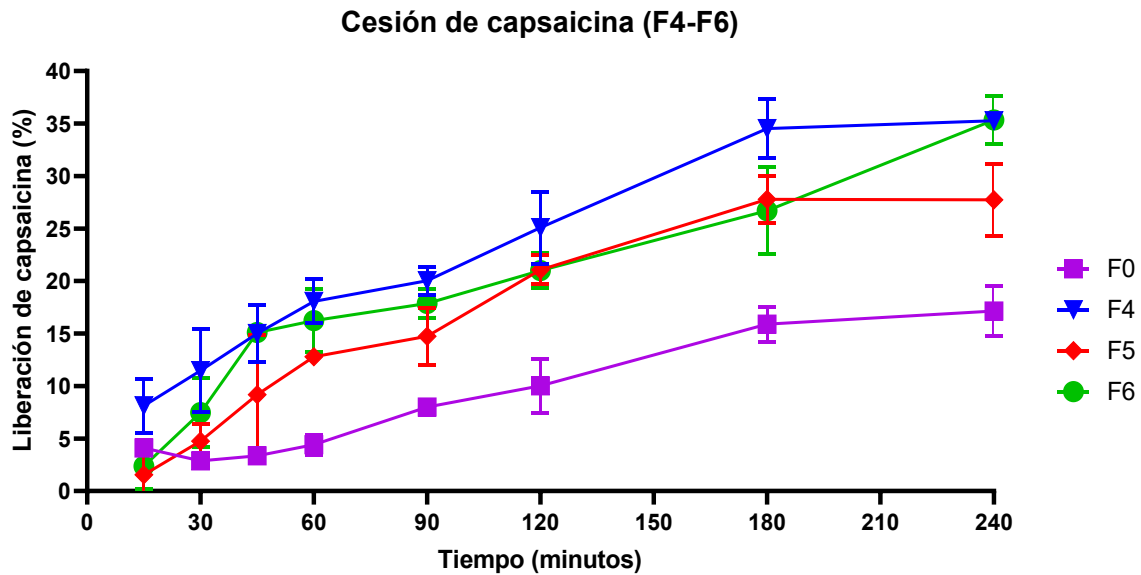


Ilustración 5-4: Estudio de cesión de Capsaicina para las formulaciones con Transcutol® P.

No obstante, se puede observar que, aunque las curvas F2 y F3 sean muy similares entre sí, a partir de los 180 minutos la curva F3 presenta porcentajes de liberación más altos, superando incluso a la curva F1. Si, además, se tiene en cuenta que la curva F3, muestra un comportamiento casi lineal, la hace la opción más adecuada a elegir.



*Ilustración 5-5: Estudio de cesión de capsaicina para las formulaciones con Lecigel®.*

En cuanto a las formulaciones con Lecigel®, (F4, F5 y F6) también se encontró que no hay diferencias significativas entre las 3 curvas presentando valores de  $f_2$  por encima de 69,6.  $f_2$  (F4-F5) = 60,3,  $f_2$  (F4-F6) = 68,5 y  $f_2$ (F5-F6) = 69,6. En este caso se escogió la formulación F4 ya que, aunque es muy similar a las curvas restantes es la que mantiene en todo momento mayores porcentajes de cesión,

presenta un comportamiento cercano a la linealidad y contienen menores contenidos de Lecigel®.

## **5.5 Ensayos de viabilidad celular**

En la Ilustración 5-6 se representa el porcentaje de viabilidad celular tras la exposición a distintas concentraciones de las formulaciones F3 y F4 que fueron las seleccionadas en el acápite anterior. Contrario a lo que cabría esperar en un perfil citotóxico clásico, los datos no evidencian un patrón estrictamente dosis-dependiente.

En el caso de la formulación F3, todas las concentraciones estudiadas presentaron valores superiores al control positivo existiendo diferencias significativas con dicho control. En el caso de la concentración de 1 mg/mL, se observa que hay valores numéricos superiores al control negativo pero las diferencias estadísticas no son significativas.

En la formulación F4 se observa un comportamiento similar. Todas las concentraciones analizadas tienen valores superiores al control positivo con diferencias estadísticas significativas. En los casos que los valores de viabilidad se encuentran por encima del control negativo, se pudo comprobar que esta superioridad numérica no es suficiente para que existan diferencias estadísticas

entre ellos. De esta manera se puede confirmar que ambas formulaciones no producen muerte celular a las concentraciones analizadas.

La capsaicina a 0,7 mg/mL, una concentración mucho más elevada que la presente en el gel, provocó una marcada reducción de la viabilidad celular, confirmando la sensibilidad del ensayo.

## Viabilidad

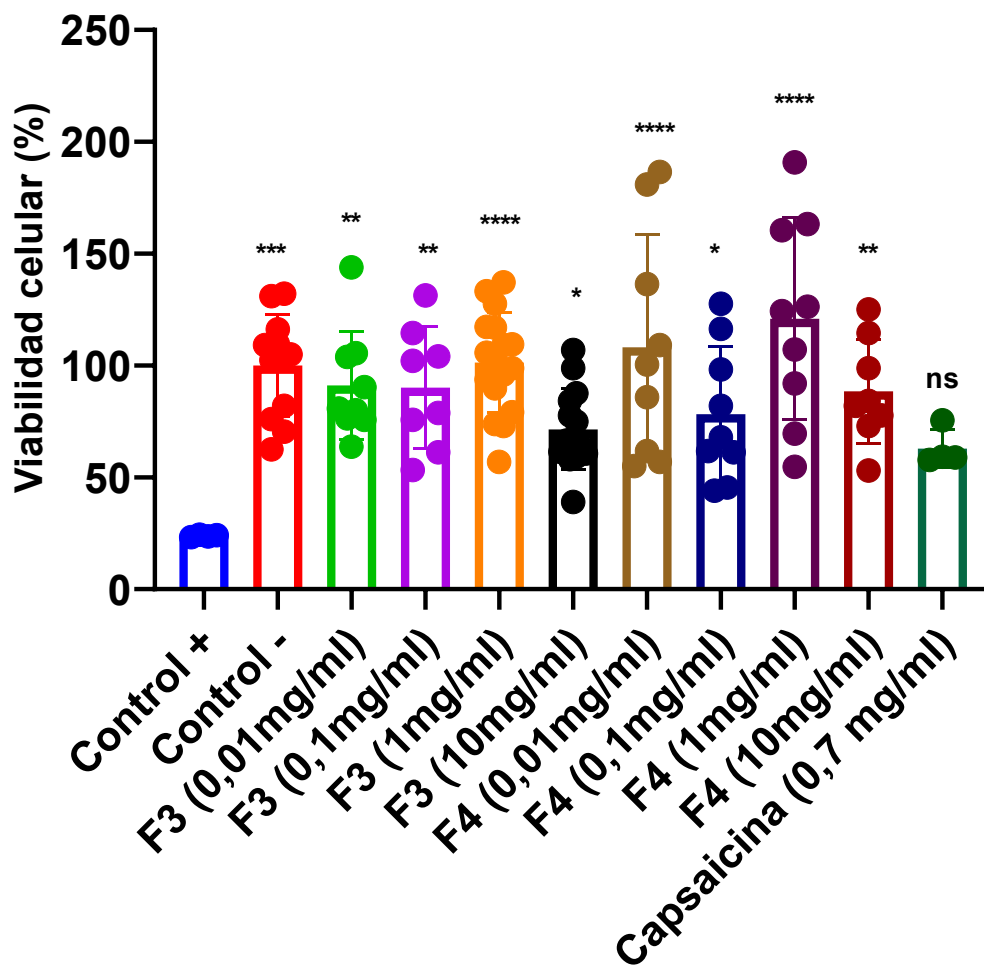


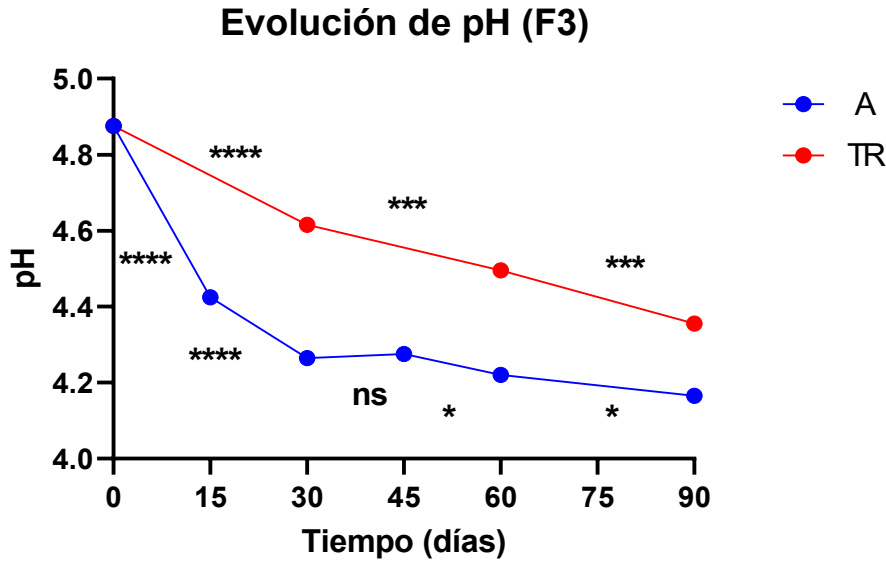
Ilustración 5-6: Viabilidad celular tras exposición a diferentes concentraciones del gel. Se empleó como control positivo DMSO y como Control negativo medio de cultivo

En conjunto, los resultados indican que la viabilidad celular no se ve afectada de manera lineal con el aumento de la concentración, especialmente en el caso de F3. Esto sugiere la posible implicación de mecanismos celulares complejos o la presencia de umbrales de tolerancia que no siguen una progresión simple.

## **5.6 Estudios de estabilidad**

### **5.6.1 Evaluación de evolución del pH**

Para la formulación F3 (Ilustración 5-7) en estudio de estabilidad acelerado se muestra que hay diferencias estadísticas significativas entre todos los tiempos estudiados excepto entre los días 30 y 45. Sin embargo, los valores se mantienen en un rango óptimo para una formulación tópica. En el caso de la formulación F3 en estudios a tiempo real también se muestran diferencias estadísticas significativas entre todas las mediciones  $p < 0,05$ .



*Ilustración 5-7: Dinámica de pH para la formulación F3 en estabilidad acelerada (A) y en tiempo real (TR).*

Para la formulación F4 (Ilustración 5-8) en los estudios en TR también se evidencia una diferencia estadística entre los días de las mediciones. En el caso de los estudios acelerados también se observa una diferencia a excepción de los días 30 - 60 y 60- 90.

En todos los casos, pese a las diferencias existentes los valores de pH se mantienen en un intervalo adecuado para el uso tópico (4-6,5) (Lukić et al., 2021)

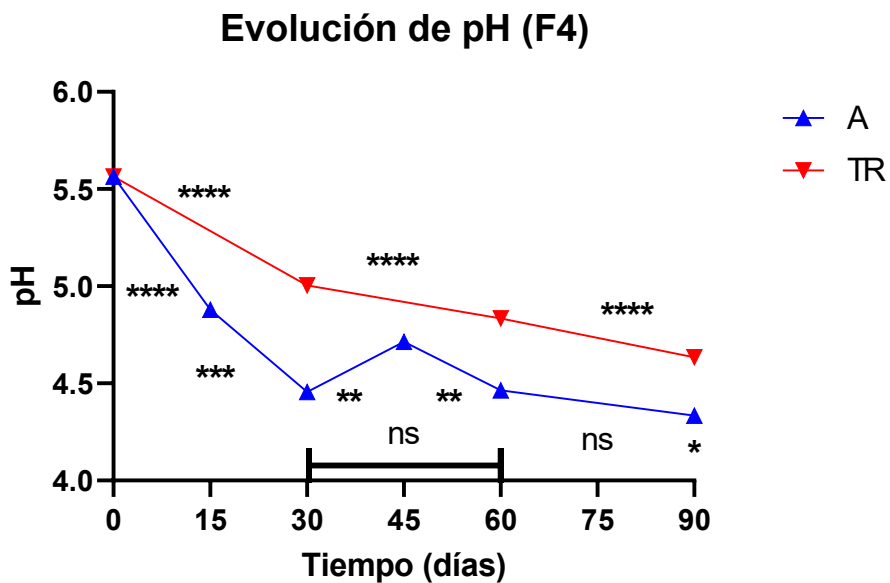


Ilustración 5-8: Dinámica de pH para la formulación F4 en estabilidad acelerada (A) y en tiempo real (TR). ns: diferencias no significativas.

En las investigaciones realizadas por Camacho (2019) en un gel empleando extracto de *Ugni molinae* se pueden ver que los valores de pH oscilan en un rango entre 5,5 y 6,5 y en el caso de la investigación realizada por Oesterheld (2013) con extracto de *Capsicum combinado con Ugni molinae* se obtienen valores de pH en el rango de 4-5,8.

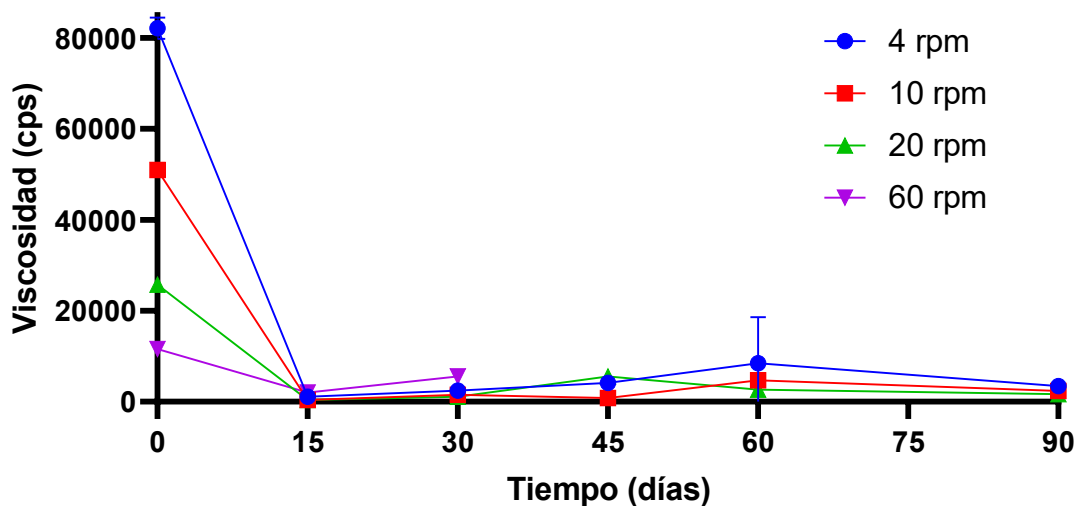
### 5.6.2 Evaluación de evolución de la viscosidad

Los perfiles de viscosidad de las formulaciones F3 y F4, tanto en condiciones de estabilidad acelerada como en tiempo real, muestran una marcada disminución en los valores de viscosidad desde el día 0 hasta el día 15 o 30, dependiendo del estudio. Esta reducción drástica sugiere un proceso de reorganización estructural interna del sistema gelificado en los primeros días de almacenamiento, probablemente relacionado con fenómenos de desintegración parcial de la red polimérica o pérdida de estructura tridimensional, lo cual es común en sistemas semisólidos expuestos a condiciones de estrés térmico o prolongación en el tiempo (Shawesh et al., 2002).

En la formulación F3, bajo condiciones aceleradas (Ilustración 5-9), la viscosidad inicial a 4 rpm superó los 80.000 cps, disminuyendo de forma abrupta a partir del día 15 y manteniéndose relativamente constante, con ligeras fluctuaciones, hasta el día 90. Esta tendencia se observa de manera similar en todas las frecuencias de rotación del husillo. No obstante, se aprecia un leve incremento en la viscosidad en torno al día 60, lo que podría indicar cierta reorganización temporal de la matriz, aunque sin retornar a los valores iniciales. En condiciones de tiempo real (Ilustración 5-10), F3 mostró un comportamiento similar, con una reducción sostenida y sin evidencia de recuperación en el periodo evaluado, indicando una pérdida irreversible de la viscosidad inicial.

La formulación F3 en estudios acelerados a una velocidad de 4 rpm mostró diferencias significativas entre los tiempos analizados a excepción de los 15 con los 30 días, los 30 con los 90 y los 45 con los 90 días. Para la velocidad de 10 rpm se muestra que hay diferencias en todos los tiempos analizados. Cuando se aumenta la velocidad de rotación a 20 rpm se observa que igualmente, en la mayoría de los casos hay diferencias estadísticas significativa a excepción de los días 15 con 30, 15 con 90 y 30 con 90. Para 60 rpm hay diferencia entre los 3 primeros tiempos, para los 30, 45 y 90 días no se pudo medir la viscosidad porque el viscosímetro daba error.

### Viscosidad F3 (A)



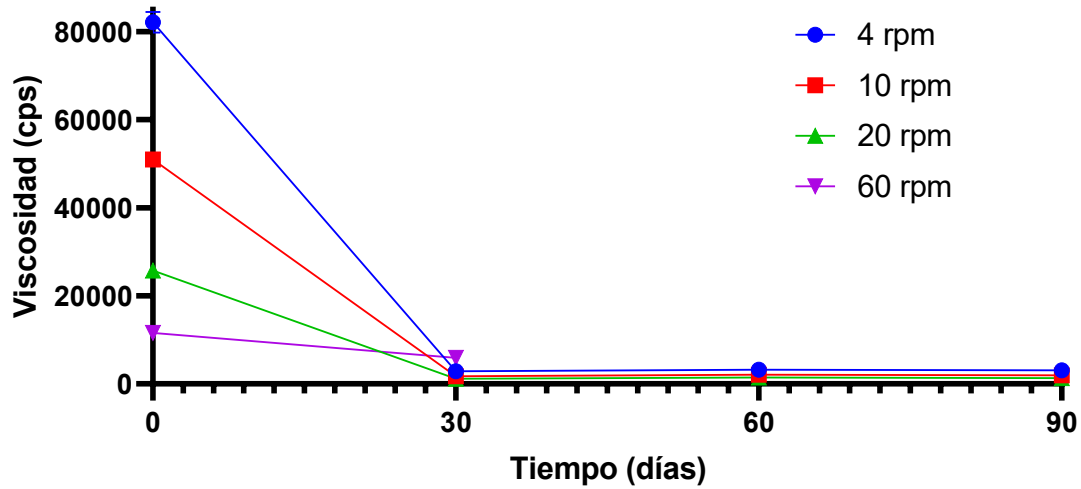
*Ilustración 5-9: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F3 en estudio acelerado.*

En el caso de la formulación F3 en estudios de tiempo real (Ilustración 5-10) a 4 rpm hay diferencia significativa entre los días a excepción de los días 30 y 90. Cuando el rpm aumenta a 10 se mantiene el mismo comportamiento. Al determinar la viscosidad a 20 rpm se observa que hay diferencias significativas entre todas las mediciones realizadas. Al aumentar el rpm a 60 solo se pudo determinar la

viscosidad a los 0 y 30 días encontrándose diferencia entre estos días. A los 60 y 90 días el viscosímetro arrojaba error y no se pudo medir.

Por otro lado, la formulación F4 en condiciones aceleradas (Ilustración 5-11) presentó una viscosidad inicial inferior en comparación con F3, con valores máximos alrededor de los 25.000 cps a 4 rpm. Al igual que F3, experimentó una fuerte disminución en los primeros 15 días bajo condiciones aceleradas. Sin embargo, a diferencia de F3, F4 mostró un incremento más evidente en la viscosidad hacia el día 60, en todas las velocidades evaluadas, lo que podría estar asociado a una reestructuración parcial del gel. Bajo condiciones de tiempo real (Ilustración 5-12), la disminución fue también abrupta y sostenida, sin signos claros de recuperación.

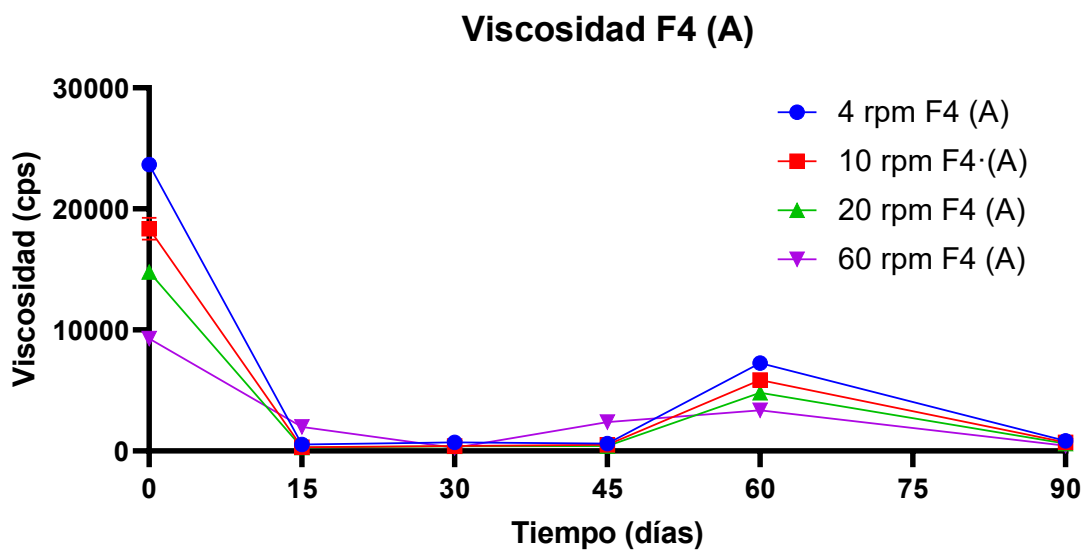
### Viscosidad F3 (TR)



*Ilustración 5-10: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F3 en estudio a tiempo real.*

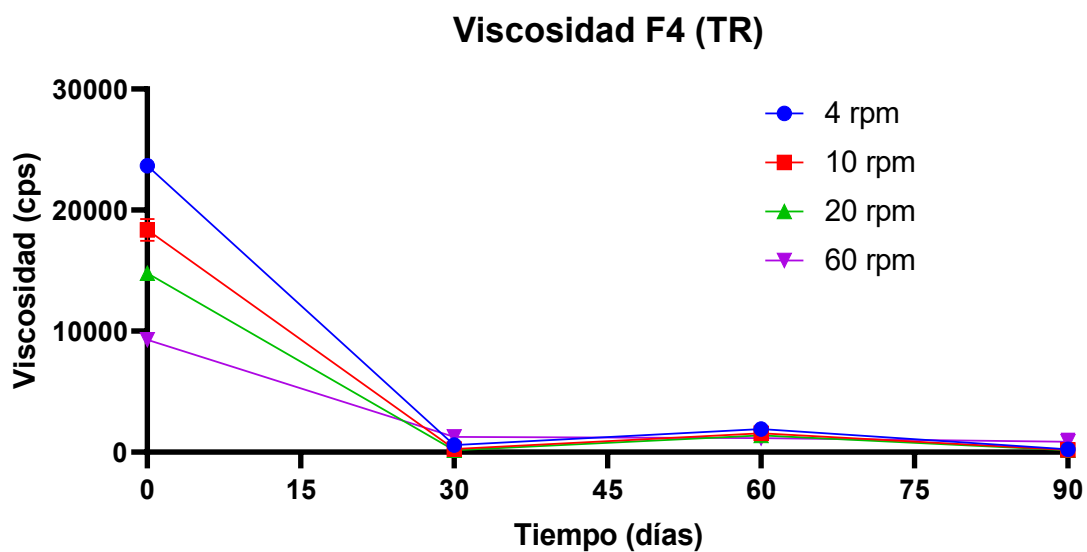
Para la formulación F4 en estudio acelerado, cuando se mide la viscosidad a 4 rpm se observa que hay diferencias significativas excepto entre los días 15 con 30 y 15 con 45, 15 con 90, 30 con 45 y 30 con 90. Cuando se mide la viscosidad con 10 rpm no hay diferencia entre 15 con 30 y 15 con 45, 15 con 90, 30 con 45 y 30 con 90 y 45 con 90. Con 20 rpm se muestra que no hay diferencia solamente entre los 30 con 45 días. Cuando se emplean 60 rpm también se encuentran diferencias en los

diferentes días de análisis, salvo las excepciones de 15 con 30 días, 15 con 45 días, 15 con 60, 15 con 90, 30 con 45, 45 con 60, 45 con 90 y 60 con 90.



*Ilustración 5-11: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F4 en estudio acelerado.*

En el caso de la formulación F4 también se observan diferencias significativas a excepción de los días 30 y 90 para 4, 10 y 20 rpm. Sin embargo, cuando se realiza el análisis a 60 rpm encontramos que a tiempo 0 la viscosidad es alta y en el resto de las mediciones se estabiliza sin diferencias entre ellas.



*Ilustración 5-12: Evolución de la viscosidad en el tiempo para la formulación F4 en estudio a tiempo real.*

En ambos casos, la disminución de viscosidad con el aumento de la velocidad de corte confirma el comportamiento reológico no newtoniano, característico de sistemas pseudoplásticos. Esta propiedad es deseable en formulaciones tópicas, ya que facilita su aplicación sobre la piel.

En resumen, los resultados sugieren que ambas formulaciones presentan una pérdida significativa de viscosidad al ser sometidas a condiciones de almacenamiento, especialmente durante los primeros días, siendo más pronunciada y definitiva en F3. La formulación F4 mostró una mayor capacidad de recuperación parcial en condiciones aceleradas, lo que podría indicar una mayor estabilidad estructural en comparación con F3. No obstante, en condiciones de tiempo real, ninguna de las formulaciones logró mantener los niveles de viscosidad iniciales, lo cual representa un desafío relevante en el diseño de la formulación y requiere ser considerado para la optimización del sistema.

En los trabajos previamente citados también se observa una disminución de la viscosidad, esto puede deberse a que la hidroxietilcelulosa es sensible al cambio de temperatura produciendo un efecto “adelgazante” sobre el comportamiento reológico del gel volviéndose más newtoniana al aumentar la temperatura (Gil, 2010).

### **5.6.3 Evaluación de las características microscópicas**

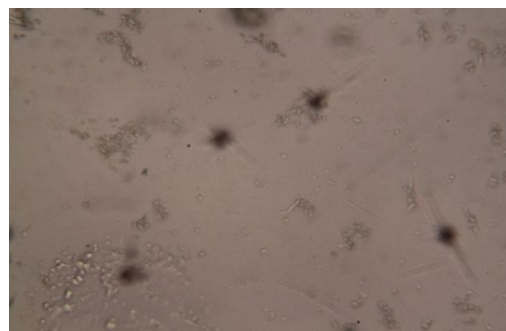
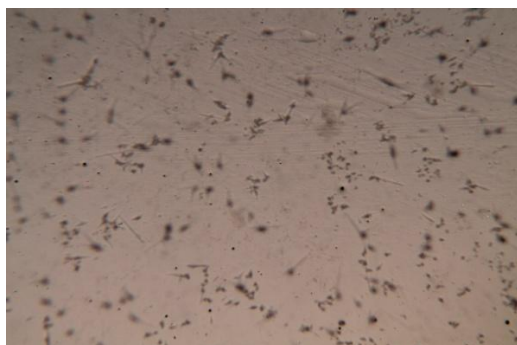
Como se puede observar desde la Ilustración 5-13 a la Ilustración 5-16; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** no hay cambios estructurales ni partículas extrañas en las formulaciones a todo lo largo del estudio de estabilidad tanto en condiciones aceleradas y en tiempo real lo que indica que ambas formulaciones mantienen características adecuadas.

*Ilustración 5-13: Microscopia de la formulación F3 en estabilidad acelerada con aumentos 4X y 10X a los 0, 15, 30, 45, 60 y 90 días respectivamente.*

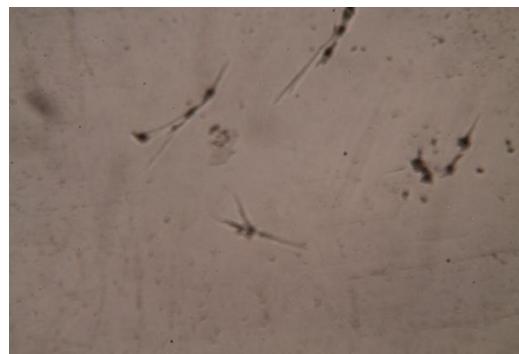
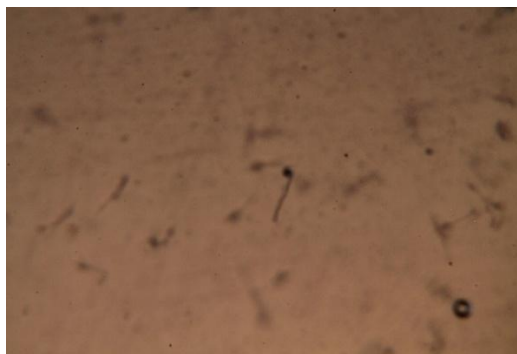
Tiempo 4X  
(días)

10 X

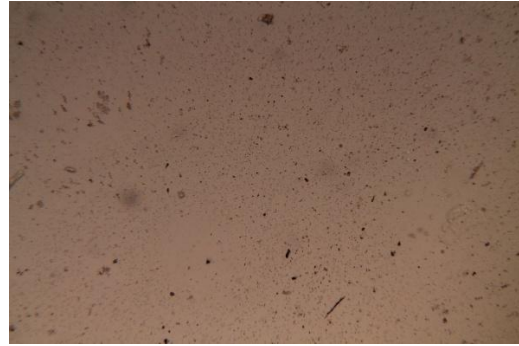
0



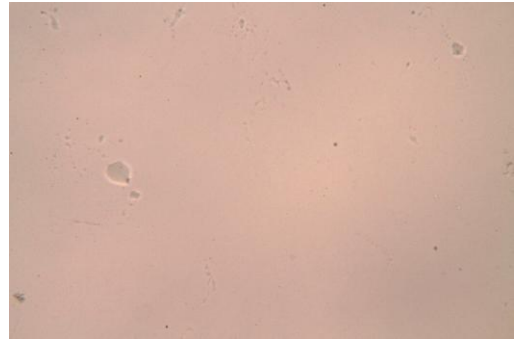
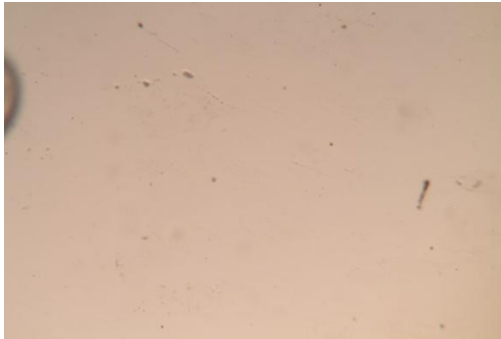
15



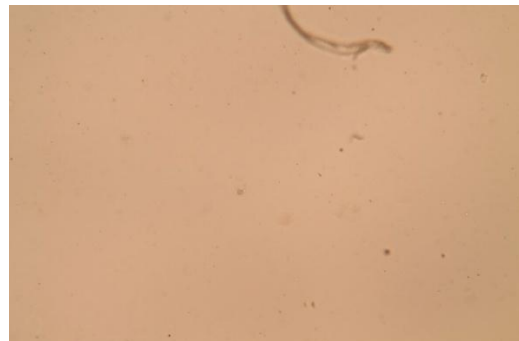
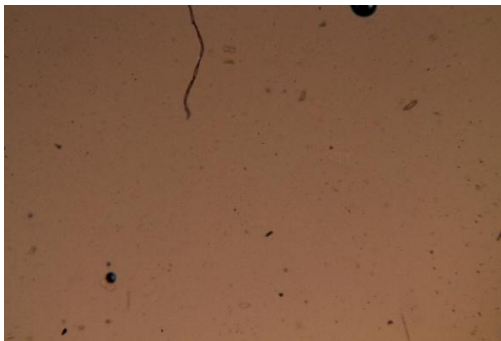
30



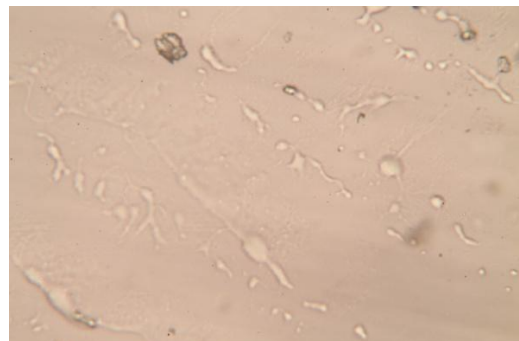
45



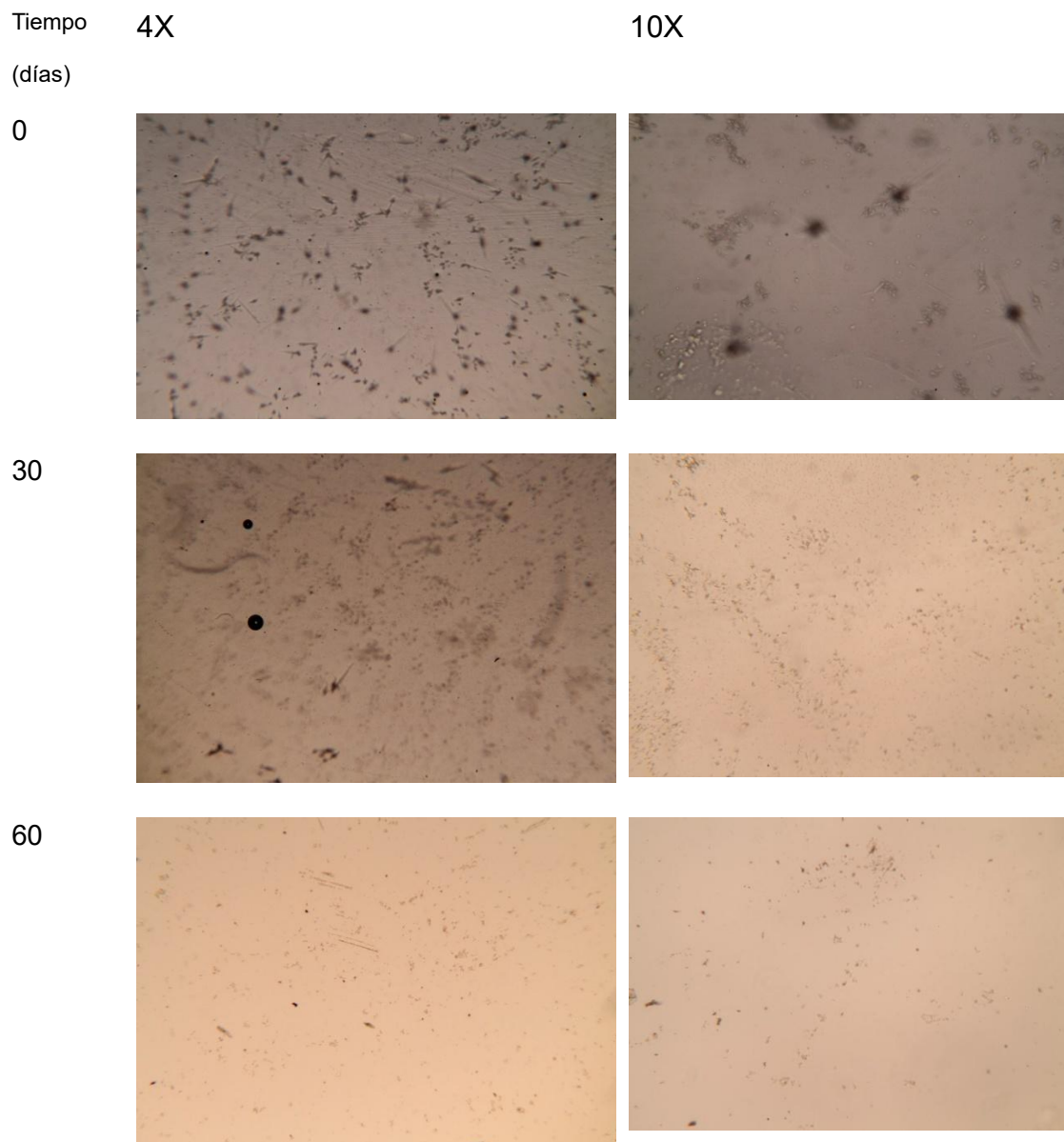
60



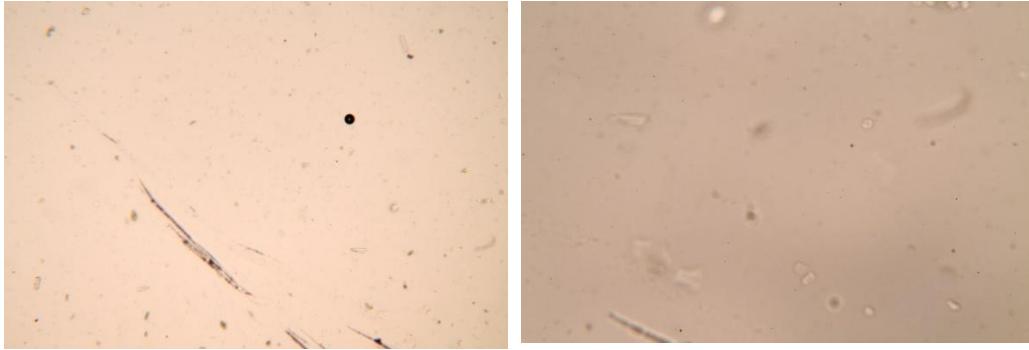
90



*Ilustración 5-14: Microscopia de la formulación F3 en estabilidad en tiempo real con aumentos 4X y 10X a los 0, 30, 60 y 90 días respectivamente.*



90

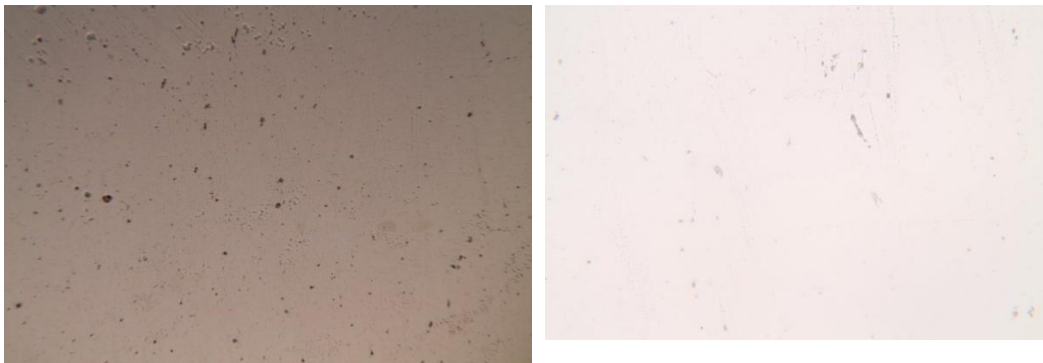


*Ilustración 5-15: Microscopia de la formulación F4 en estabilidad acelerada con aumentos 4X y 10X a los 0, 15, 30, 45, 60 y 90 días respectivamente.*

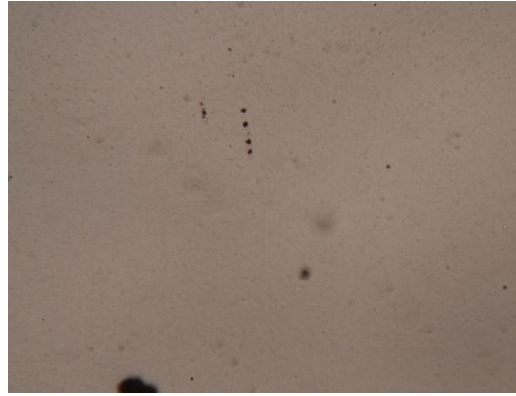
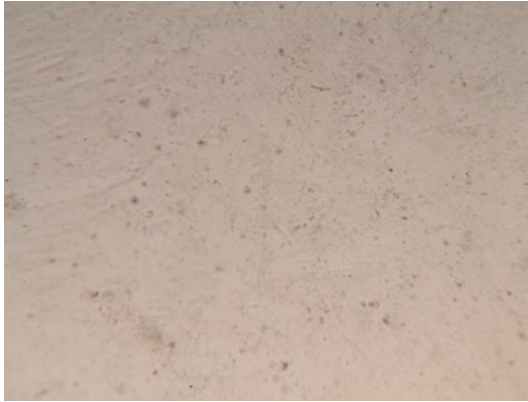
Tiempo 4X  
(días)

10X

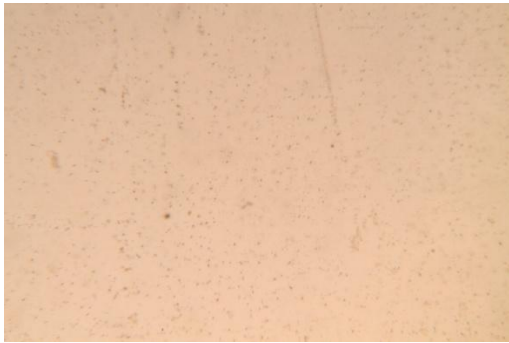
0



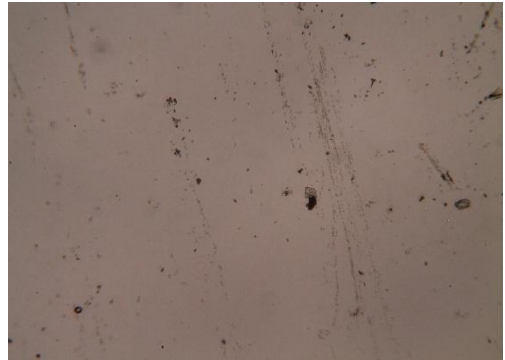
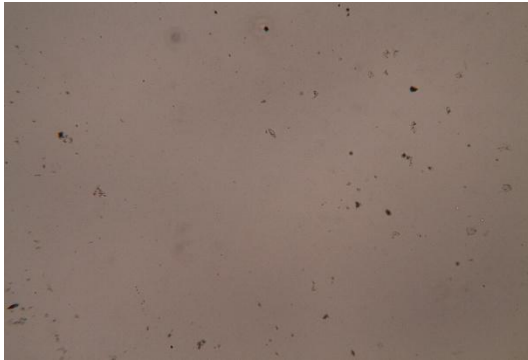
15



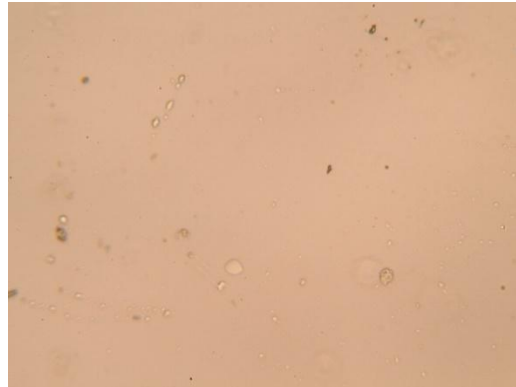
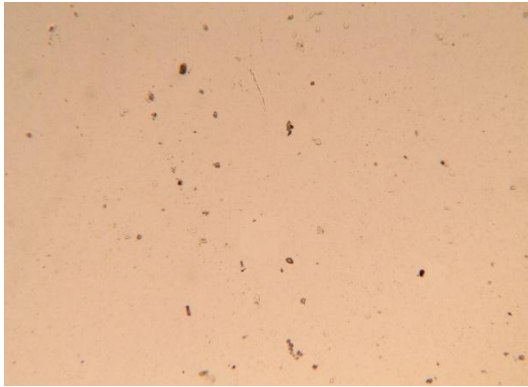
30



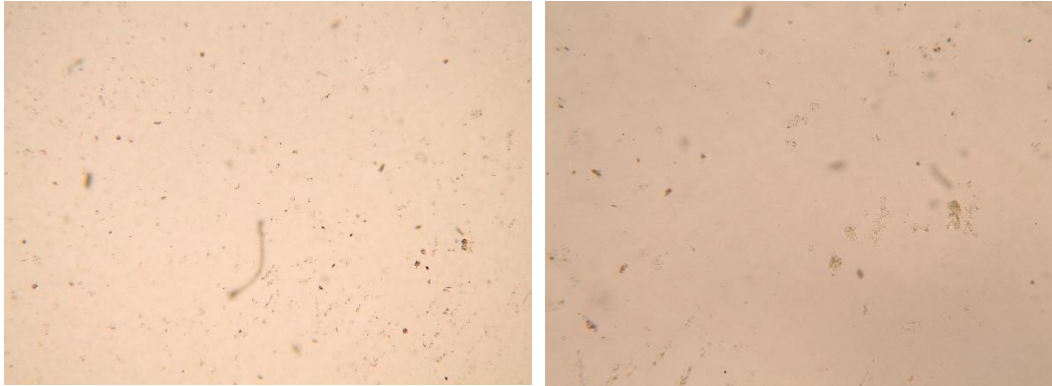
45



60



90

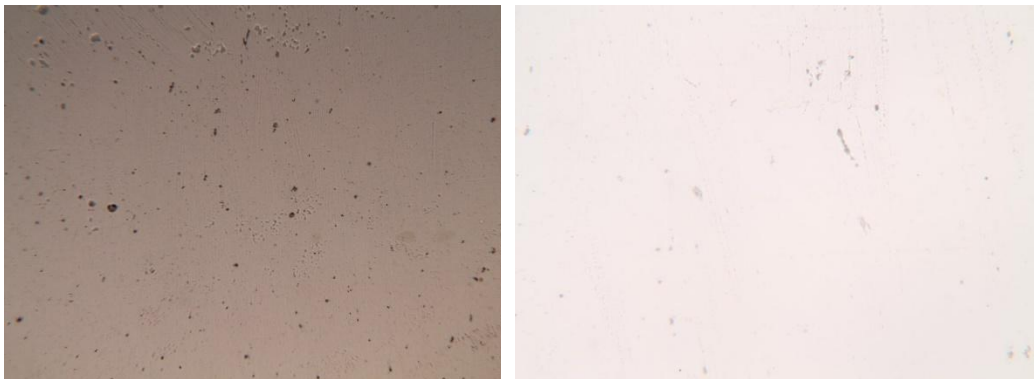


*Ilustración 5-16: Microscopia de la formulación F4 en estabilidad en tiempo real con aumentos 4X y 10 X a los 0, 30, 60 y 90 días respectivamente*

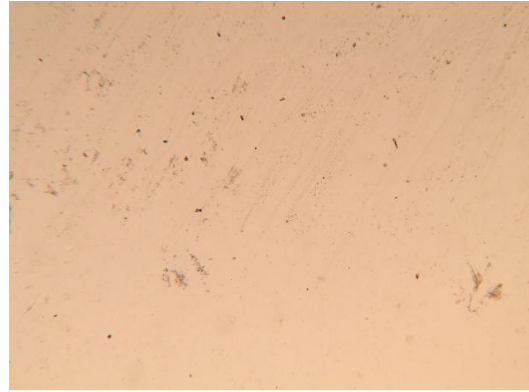
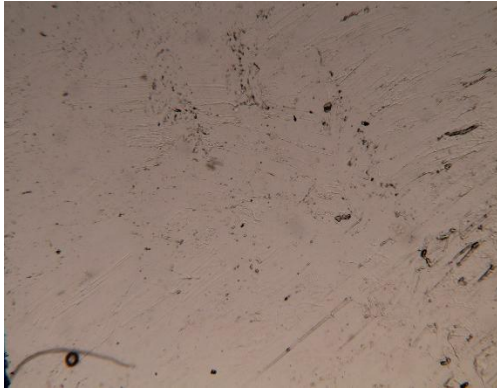
Tiempo 4X  
(días)

10X

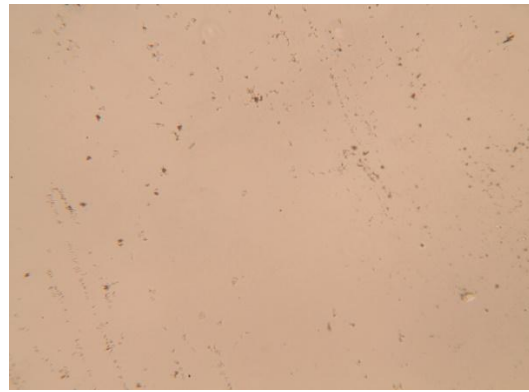
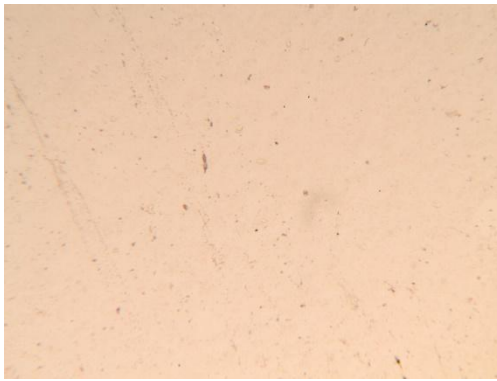
0



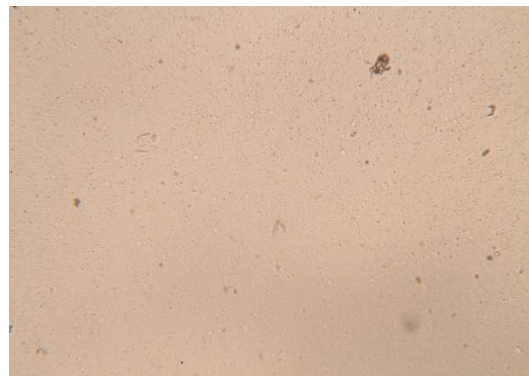
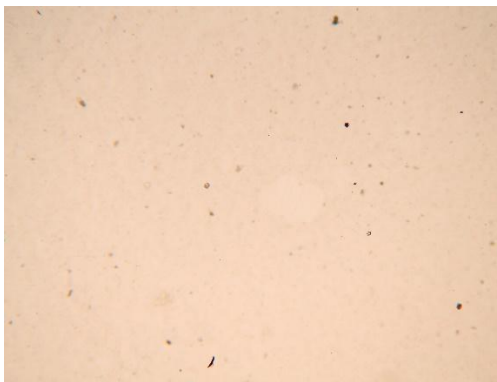
30



60



90



#### 5.6.4 Evaluación de la pérdida de agua

La pérdida de agua en formulaciones semisólidas representa un parámetro crítico en la evaluación de su estabilidad fisicoquímica, ya que una disminución significativa del contenido acuoso puede comprometer su textura, viscosidad, eficacia y aceptabilidad estética. En este estudio, se cuantificó la pérdida de agua de los geles F3 y F4 mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida de agua (\%)} = \left( \frac{\text{Peso(g)inicial} - \text{Peso (g)final}}{\text{Peso(g)inicial}} \right) * 100$$

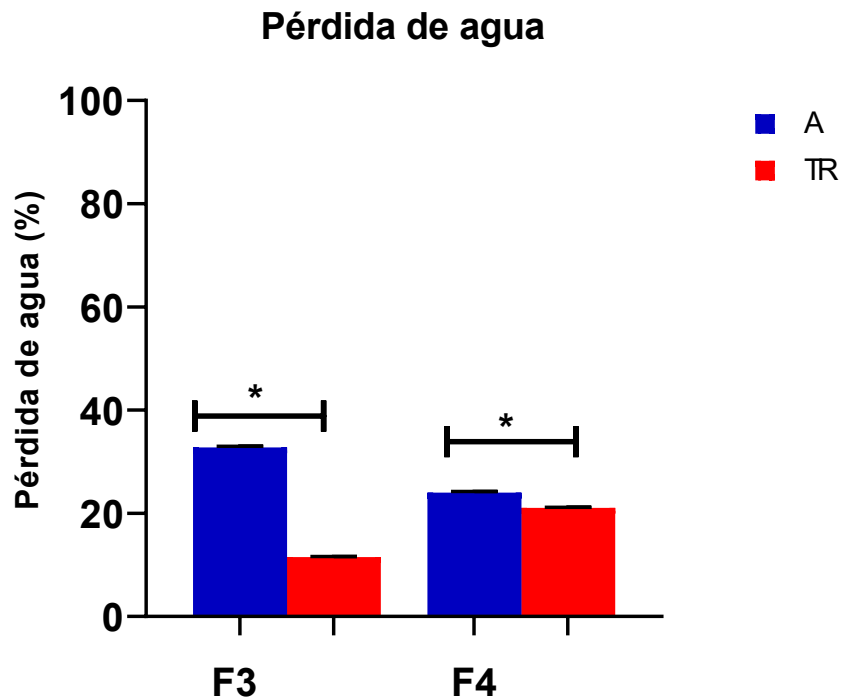
La Ilustración 5-17 muestra el porcentaje de pérdida de agua de ambas formulaciones (F3 y F4) tras 90 días de almacenamiento, evaluadas en condiciones de estabilidad acelerada (A) y en tiempo real (TR).

Para la formulación F3, se registró una pérdida de agua de 32,74 % bajo condiciones aceleradas, mientras que en condiciones de tiempo real esta fue de 11,51 %, observándose diferencias estadísticamente significativas. Este resultado evidencia una marcada susceptibilidad de F3 a condiciones forzadas de temperatura y humedad, lo cual sugiere que su matriz gelificada presenta una estructura menos resistente a la pérdida de agua inducida por calor, favoreciendo la evaporación de la misma

En el caso de la formulación F4, la pérdida de agua en condiciones aceleradas fue de 24,04 %, mientras que en tiempo real alcanzó un 21,03 %, también con diferencias significativas entre ambos escenarios. Si bien la pérdida de agua fue considerable en ambas condiciones, F4 mostró una menor variación relativa entre ambos entornos, lo que podría indicar una estructura ligeramente más estable frente al estrés térmico comparado con F3.

Al comparar ambas formulaciones, se observa que F3 es más sensible al almacenamiento en condiciones aceleradas, mostrando la mayor pérdida de agua entre todas las condiciones evaluadas. En contraste, F4 presenta una pérdida de agua elevada tanto en condiciones normales como forzadas, lo que evidencia una menor capacidad global de retención de agua. Esta diferencia en el comportamiento puede estar relacionada con la naturaleza y proporción de los excipientes empleados, en particular los polímeros gelificantes y posibles humectantes presentes en cada formulación.

Los resultados obtenidos subrayan la importancia de optimizar la composición de las formulaciones tópicas, especialmente en relación con los componentes que contribuyen a la retención de agua y la estabilidad estructural del gel. En consecuencia, sería recomendable realizar ajustes en las concentraciones o tipos de agentes gelificantes, humectantes y coadyuvantes, con el fin de minimizar la pérdida de agua durante el almacenamiento y asegurar la eficacia del producto durante su vida útil.



*Ilustración 5-17: Porcentaje de pérdida de agua tras someter las formulaciones a estudios de estabilidad. (A): Estudio de estabilidad acelerado, (TR): Estudio de estabilidad en tiempo real.*

### 5.6.5 Marcador químico

La evaluación del contenido de capsaicina como marcador químico en las formulaciones F3 y F4 constituye un parámetro fundamental para determinar la estabilidad química del principio activo durante el almacenamiento. Las concentraciones de capsaicina fueron expresadas en porcentaje y comparadas con el contenido inicial, con el objetivo de identificar posibles procesos de degradación o concentración derivados de las condiciones de estabilidad, tanto acelerada (A) como en tiempo real (TR).

Como se observa en la Ilustración 5-18, la formulación F3 presentó una disminución significativa en la concentración de capsaicina tanto bajo condiciones de estabilidad acelerada como en tiempo real, con diferencias estadísticas relevantes respecto a la concentración inicial. Este comportamiento es consistente con la sensibilidad conocida de la capsaicina frente a factores como la temperatura, la oxidación y la exposición a la luz, los cuales pueden favorecer su degradación durante el almacenamiento.

En el caso de la formulación F4, se observó una tendencia diferenciada. Bajo condiciones aceleradas, se detectó un aumento aparente en la concentración de capsaicina respecto al valor inicial, con diferencias estadísticas significativas. Sin embargo, en condiciones de almacenamiento en tiempo real, no se evidenciaron diferencias significativas en comparación con la concentración inicial. Este aumento observado en F4 (A) podría parecer contradictorio desde el punto de vista de la estabilidad química, pero puede explicarse por el efecto de concentración asociado a la pérdida de agua previamente descrita. Específicamente, la reducción de

volumen provocada por la evaporación del agua puede haber generado un aumento relativo del contenido de capsaicina, sin que ello implique un incremento real de su cantidad absoluta en la formulación

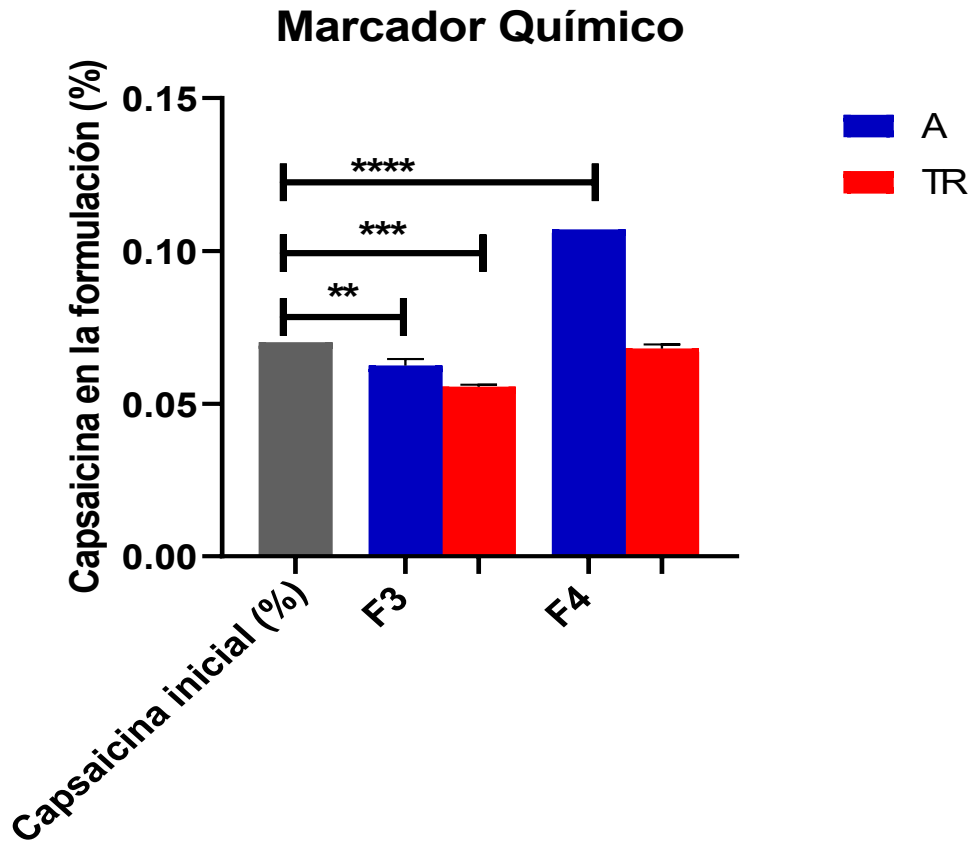
Tal como se discutió anteriormente, F4 presentó una pérdida significativa de agua bajo condiciones aceleradas (24,04 %). Este fenómeno conduce a una reducción del volumen total del sistema, lo que puede resultar en una aparente concentración del marcador químico, sin que necesariamente haya un incremento absoluto en su contenido. En otras palabras, el aumento porcentual de capsaicina puede atribuirse al efecto de concentración por evaporación del agua, más que a una mayor estabilidad química del compuesto.

Este comportamiento resalta la importancia de interpretar los resultados cuantitativos considerando la dinámica fisicoquímica de la matriz del gel. En condiciones donde ocurre una pérdida significativa de agua, como en el caso de F4 (A), el volumen de la formulación se reduce, y al expresarse la cantidad de capsaicina en términos porcentuales (masa del marcador respecto a la masa total), puede observarse un valor elevado en comparación con la formulación original, aunque la cantidad absoluta del compuesto se haya mantenido constante o incluso haya disminuido parcialmente.

Por el contrario, en la formulación F3, que presentó la mayor pérdida de agua bajo condiciones aceleradas (32,74 %), no se evidenció un aumento porcentual en el contenido de capsaicina. Esta diferencia puede deberse a una mayor susceptibilidad de la capsaicina en F3 a procesos de degradación térmica u

oxidativa bajo estrés acelerado, lo que compensaría o superaría el efecto de concentración derivado de la evaporación de agua.

En síntesis, los resultados del contenido de capsaicina deben interpretarse a la luz de los cambios en el equilibrio agua-componente activo de cada formulación. La pérdida de agua no solo afecta la viscosidad y textura del gel, sino también la concentración relativa de los principios activos, pudiendo dar lugar a valores porcentuales aparentemente elevados que no reflejan una mejora en la estabilidad química, sino un efecto coligativo por deshidratación. Este hallazgo enfatiza la necesidad de aplicar métodos complementarios de cuantificación absoluta (como concentración en mg/g de gel) y de controlar estrictamente las condiciones de almacenamiento para preservar la integridad y eficacia del principio activo.



*Ilustración 5-18: Evolución del marcador químico tras someter las formulaciones a estudios de estabilidad. (A): Estudio de estabilidad acelerado, (TR): Estudio de estabilidad en tiempo real.*

### 5.6.6 Evaluación microbiológica

En la Tabla 5-2 se pueden apreciar los resultados del análisis microbiológico realizado sobre las formulaciones F3 y F4, después de 90 días tanto en condiciones de estabilidad acelerada (A) como en tiempo real (TR), permitieron evaluar el contenido microbiológico y detectar posibles contaminaciones durante el proceso de elaboración o almacenamiento. Los controles utilizados (medio de cultivo solo y agua estéril) no presentaron crecimiento microbiano, lo que valida la esterilidad de los materiales y el adecuado manejo durante el procedimiento experimental.

En el medio Trypticase, utilizado para la detección de bacterias aerobias mesófilas, se observó crecimiento en algunas de las muestras analizadas. En la formulación F3 almacenada en tiempo real (F3TR), se evidenció crecimiento en una de las réplicas, con la aparición de 9 colonias de aspecto redondo, grande y tonalidad rosada, lo que sugiere una contaminación bacteriana posiblemente ambiental. En la segunda réplica, también se observó una colonia que creció dentro del agar, lo cual puede deberse a una inclusión accidental o a una contaminación intrínseca en la matriz del gel. En el caso de F4 no se observó crecimiento microbiano ni en condiciones aceleradas (F4A), en tiempo real (F4TR).

En contraste, el medio Sabouraud, empleado para la detección de hongos y levaduras, mostró resultados negativos, lo que sugiere una adecuada protección antifúngica de ambas formulaciones. Solo en una réplica de F3TR se observó una

colonia de hongo blanco, mientras que en F4 no se reportaron colonias fúngicas en ninguna de las réplicas.

En conjunto, los resultados indican una aceptable estabilidad microbiológica de las formulaciones bajo las condiciones evaluadas, especialmente considerando que las contaminaciones detectadas fueron de baja magnitud, de carácter ambiental y no asociadas a microorganismos patógenos. Estos hallazgos resaltan la importancia de optimizar las condiciones de manufactura y envasado, así como de implementar medidas preventivas durante el almacenamiento para evitar la introducción de contaminantes. Teniendo en cuenta estos resultados podemos decir que la formulación F4 fue la que presentó mejores resultados microbiológicos. Las fotos de las placas Petri con los análisis pueden verse en el Anexo 1.

*Tabla 5-2: Control microbiológico*

<b>Medio</b>	<b>Control (-)</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>F3 (A)</b>	<b>F3 (TR)</b>	<b>F4 (A)</b>	<b>F4 (TR)</b>
Tripticasa	(-)	(-)	(-)	(+) 9 colonias. Redondas,	(-)	(-)

				grandes, tirando a rosado		
	(-)	(-)	(-)	(+) 10 colonias. Redondas, grandes, tirando a rosado	(-)	(-)
Sabourou	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
d	(-)	(-)	(-)	(+) 1 hongo	(-)	(-)

## 6 Conclusiones

- Se seleccionaron como coadyuvantes Lecigel® y Transcutol® P en función de los datos bibliográficos.
- Las formulaciones tópicas desarrolladas con extracto estandarizado de *Capsicum annuum* rico en capsaicina, incorporando Transcutol® P y Lecigel®, mostraron una mejora significativa en la liberación del principio activo en comparación con la formulación original.
- Las formulaciones seleccionadas mantuvieron un perfil de viabilidad celular compatible con la aplicación tópica, según los resultados del ensayo MTT, lo que respalda su biocompatibilidad con células endoteliales humanas.
- Las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones, incluyendo textura, y estabilidad se conservaron dentro de rangos aceptables para aplicaciones dermocosméticas, lo que respalda su funcionalidad tecnológica.
- Ambas formulaciones mostraron variaciones de los parámetros evaluados a lo largo del tiempo, pero esto se mantiene en todos los casos dentro de los valores aceptados.
- Las condiciones de almacenamiento ideales para los geles son temperatura y humedad ambiente y lejos de la incidencia de la luz solar

- Se recomienda la realización de estudios *in vivo* en modelos experimentales que permitan validar la eficacia terapéutica y la seguridad a largo plazo de las formulaciones desarrolladas bajo condiciones fisiológicas reales

## 7 Referencias Bibliográficas

- Abdillah, A. M., & Yun, J. W. (2024). Capsaicin induces ATP-dependent thermogenesis via the activation of TRPV1/ $\beta$ 3-AR/ $\alpha$ 1-AR in 3T3-L1 adipocytes and mouse model. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 755, 109975.
- Abreu, E., & Moraes, C. (2019). Comparative analysis of anti-cellulite market products containing vegetal cosmetic assets. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 3(1), 26-30.
- Albèr, C., Brandner, B., Björklund, S., Billsten, P., Corkery, R. W., & Engblom, J. (2013). Effects of water gradients and use of urea on skin ultrastructure evaluated by confocal Raman microspectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Biomembranes*, 1828(11), 2470-2478.
- Anandakumar, P., Kamaraj, S., Jagan, S., Ramakrishnan, G., Asokkumar, S., Naveenkumar, C., Raghunandhakumar, S., Vanitha, M. K., & Devaki, T. (2015). The anticancer role of capsaicin in experimentally induced lung carcinogenesis. *Journal of Pharmacopuncture*, 18(2), 19.
- Antón, C. (2019). TRABAJO FIN DE GRADO ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORCIÓN DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA.
- APOLO, X. B., E. . . (2017). Diseño de una crema cosmética a partir de un extracto hidroalcohólico de culantro.
- Arenas Rodriguez, P., & Kamienkowski, N. M. (2013). Ethnobotany of the genus *Physalis L.* (Solanaceae) in the South American Gran Chaco.
- Arunprasert, K., Pornpitchanarong, C., Piemvuthi, C., Siraprapapornsakul, S., Sripeangchan, S., Lertsrimongkol, O., Opanasopit, P., & Patrojanasophon, P. (2022). Nanostructured lipid carrier-embedded polyacrylic acid transdermal patches for improved transdermal delivery of capsaicin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 173, 106169.
- Barnhart, H. (2024). Live to move and move to live: the health of the lymphatic system relies on mobility and the foot and calf pump connection. *Lymphatics*, 2(2), 43-49.
- Baskaran, P., & Thyagarajan, B. (2017). Measurement of basal and forskolin-stimulated lipolysis in inguinal adipose fat pads. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*(125), 55625.
- Bavaskar, K., Jain, A., Patil, M., & Kalamkar, R. (2015). The impact of penetration enhancers on transdermal drug delivery system: physical and chemical approach. *Int J Phar Res Review*, 4(7), 14-24.

- Benítez, G., March-Salas, M., Villa-Kamel, A., Cháves-Jiménez, U., Hernández, J., Montes-Osuna, N., Moreno-Chocano, J., & Cariñanos, P. (2018). The genus *Datura* L.(Solanaceae) in Mexico and Spain—Ethnobotanical perspective at the interface of medical and illicit uses. *Journal of ethnopharmacology*, *219*, 133-151.
- Breslin, J. W. (2023). Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. *Clinical Science*, *137*(18), 1451-1476.
- Burian, E. A., Rungby, J., Karlsmark, T., Nørregaard, S., Cestari, M., Franks, P. J., & Moffatt, C. J. (2024). The impact of obesity on chronic oedema/lymphoedema of the leg—an international multicenter cross-sectional study (LIMPRINT). *International Journal of Obesity*, *48*(9), 1238-1247.
- Calcutt, J. J., & Anissimov, Y. G. (2019). Physiologically based mathematical modelling of solute transport within the epidermis and dermis. *International journal of pharmaceutics*, *569*, 118547.
- Camacho, M. C. (2019). *Desarrollo de formulaciones cosméticas a base de extractos de hojas de Ugni molinae Turcz (Murtilla) enriquecidos con triterpenos de la especie, con efecto reductor del fibroedema geloide mucoso subcutáneo “Piel de naranja Universidad de Concepción*].
- Camenisch, G., Alsenz, J., van de Waterbeemd, H., & Folkers, G. (1998). Estimation of permeability by passive diffusion through Caco-2 cell monolayers using the drugs' lipophilicity and molecular weight. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *6*(4), 313-319.
- Cannon, J. B. (2014). Lipids in transdermal and topical drug delivery. *Am. Pharm. Rev*, *17*(7).
- Chang, S., & Riviere, J. (1991). Percutaneous absorption of parathion in vitro in porcine skin: effects of dose, temperature, humidity, and perfusate composition on absorptive flux. *Toxicological Sciences*, *17*(3), 494-504.
- Chantasart, D., & Li, S. K. (2012). Structure enhancement relationship of chemical penetration enhancers in drug transport across the stratum corneum. *Pharmaceutics*, *4*(1), 71-92.
- Chen, J., Li, L., Li, Y., Liang, X., Sun, Q., Yu, H., Zhong, J., Ni, Y., Chen, J., & Zhao, Z. (2015). Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca<sup>2+</sup> influx. *Cardiovascular diabetology*, *14*, 1-14.
- Chourasia, R., & Jain, S. K. (2009). Drug targeting through pilosebaceous route. *Current drug targets*, *10*(10), 950-967.
- Chularojmontri, L., Suwatronnakorn, M., & Wattanapitayakul, S. K. (2011). Influence of capsicum extract and capsaicin on endothelial health. *Journal of the Medical Association of Thailand*, *93*(2), 92.
- Conti, G., Zingaretti, N., Amuso, D., Dai Prè, E., Brandi, J., Cecconi, D., Manfredi, M., Marengo, E., Boschi, F., & Riccio, M. (2020). Proteomic and ultrastructural analysis of cellulite—new findings on an old topic. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(6), 2077.

- Daniel, M. (2012). Steroid hormones and regional adiposity. *Current Topics in Steroid Research*, 9, 1-32.
- Daróczy, J., Pál, A., & Blaskó, G. (2004). Microcirculatory changes in patients with chronic venous and lymphatic insufficiency and heavy leg symptoms before and after therapy with procyanidol oligomers (laser-Doppler study). *Orvosi Hetilap*, 145(22), 1177-1181.
- Das, S., Jagan, L., Isiah, R., Rajesh, B., Backianathan, S., & Subhashini, J. (2011). Nanotechnology in oncology: characterization and: in vitro: release kinetics of cisplatin-loaded albumin nanoparticles: implications in anticancer drug delivery. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(4), 409-413.
- de Godoy, J. M. P. (2019). Systemic subclinical lymphedema due to obesity as the cause of clinical lymphedema: a new concept. *Medical Hypotheses*, 131, 109312.
- de M. Barbosa, R., Ribeiro, L. N., Casadei, B. R., Da Silva, C. M., Queiróz, V. A., Duran, N., De Araújo, D. R., Severino, P., & De Paula, E. (2018). Solid lipid nanoparticles for dibucaine sustained release. *Pharmaceutics*, 10(4), 231.
- Desai, P., Patlolla, R. R., & Singh, M. (2010). Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Molecular membrane biology*, 27(7), 247-259.
- Desai, P. R., Marepally, S., Patel, A. R., Voshavar, C., Chaudhuri, A., & Singh, M. (2013). Topical delivery of anti-TNF $\alpha$  siRNA and capsaicin via novel lipid-polymer hybrid nanoparticles efficiently inhibits skin inflammation in vivo. *Journal of controlled release*, 170(1), 51-63.
- Destruel, P.-L., Zeng, N., Seguin, J., Douat, S., Rosa, F., Brignole-Baudouin, F., Dufay, S., Dufay-Wojcicki, A., Maury, M., & Mignet, N. (2020). Novel in situ gelling ophthalmic drug delivery system based on gellan gum and hydroxyethylcellulose: Innovative rheological characterization, in vitro and in vivo evidence of a sustained precorneal retention time. *International journal of pharmaceutics*, 574, 118734.
- Dharmayat, S., Thakkar, M. P., & Kolmule, S. (2021). Association of foot posture with lumbar lordosis angle in teachers. *Indian Journal of Physical Therapy and Research*, 3(1), 46-50.
- Distante, F., Bacci, P., & Carrera, M. (2006). Efficacy of a multifunctional plant complex in the treatment of the so-called 'cellulite': clinical and instrumental evaluation. *International journal of cosmetic science*, 28(3), 191-206.
- Dludla, P. V., Nkambule, B. B., Cirilli, I., Marcheggiani, F., Mabhida, S. E., Ziqubu, K., Ntamo, Y., Jack, B., Nyambuya, T. M., & Hanser, S. (2022). Capsaicin, its clinical significance in patients with painful diabetic neuropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113439.
- Dragicevic-Curic, N., Winter, S., Stupar, M., Milic, J., Krajišnik, D., Gitter, B., & Fahr, A. (2009). Temoporfin-loaded liposomal gels: viscoelastic properties and in vitro skin penetration. *International journal of pharmaceutics*, 373(1-2), 77-84.

- Dreher, F., Walde, P., Walther, P., & Wehrli, E. (1997). Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. *Journal of controlled release*, 45(2), 131-140.
- Dubner, R. (1991). Topical capsaicin therapy for neuropathic pain. *Pain*, 47(3), 247-248.
- Duhon, B. H., Phan, T. T., Taylor, S. L., Crescenzi, R. L., & Rutkowski, J. M. (2022). Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6621.
- Durak, S., Kutlu, O., & Cetinel, S. (2024). Nanoparticle-based sustained drug delivery for the treatment of ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmologica*, 102.
- Duranova, H., Valkova, V., & Gabriny, L. (2022). Chili peppers (*Capsicum* spp.): The spice not only for cuisine purposes: An update on current knowledge. *Phytochemistry Reviews*, 21(4), 1379-1413.
- Echave, J., Pereira, A. G., Carpena, M., Prieto, M. Á., & Simal-Gandara, J. (2020). Capsicum seeds as a source of bioactive compounds: biological properties, extraction systems, and industrial application. In *Capsicum*. IntechOpen.
- Elsayed, M. M., Abdallah, O. Y., Naggar, V. F., & Khalafallah, N. M. (2006). Deformable liposomes and ethosomes: mechanism of enhanced skin delivery. *International journal of pharmaceuticals*, 322(1-2), 60-66.
- Escobar-Chávez, J. J., Bonilla-Martínez, D., Angélica, M., Molina-Trinidad, E., Casas-Alancaster, N., & Revilla-Vázquez, A. L. (2011). Microneedles: a valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(7), 964-977.
- Fan, C.-M. (2005). Venous pathophysiology. *Seminars in interventional radiology*.
- Farias, M., & Rosa, A. N. (2017). Tratamento do fibro edema geloide no glúteo com a utilização da radiofrequência e endermoterapia. *Tecnologia em Cosmetologia e Estética-Pedra Branca*.
- Fernández, G. (2007). *Tesis Doctoral: Extracción, Análisis, estabilidad y Síntesis de Capsaicinoides* Universidad de Cádiz].
- Ferzli, G., & Sadick, N. (2020). A review of current modalities to treat cellulite effectively. *Dermatological Reviews*, 1(4), 123-127.
- Fiebig, A., Krusche, P., Wolf, A., Krawczak, M., Timm, B., Nikolaus, S., Frings, N., & Schreiber, S. (2010). Heritability of chronic venous disease. *Human genetics*, 127, 669-674.
- Filho, R. (1997). PRELIMINARY COMMUNICATION Occlusive power evaluation of O/W/O multiple emulsions on gelatin support cells. *International journal of cosmetic science*, 19(2), 65-73.
- Fovina, A., Jusuf, N. K., & Putra, I. B. (2023). Relationship between hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) levels and cellulite. *Bali Medical Journal*, 12(2), 1724-1728.
- França, I. C., Akatsuka, E. W., Leal, C. P., Figueiredo, M. R., de Oliveira, L. A., & de Andrade, N. S. (2016). Eficácia das técnicas de massagens para redução de

- adiposidades e da fibro edema gelóide com ênfase em massagem modeladora. *Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)*, 4(2), 23-30.
- Fritsch, W. C., & Stoughton, R. B. (1963). The effect of temperature and humidity on the penetration of C<sup>14</sup> acetylsalicylic acid in excised human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 41(5), 307-311.
- Ghosh, T. (2013). Systemic Topical Drug Delivery: US Regulatory Perspectives on Product Development, Biopharmaceuticals and Clinical Pharmacology.
- Gil, M. (2010). *Estudio del comportamiento reológico de geles de hidroxietilcelulosa* [Universidad de Oriente].
- Gillet, A., Lecomte, F., Hubert, P., Ducat, E., Evrard, B., & Piel, G. (2011). Skin penetration behaviour of liposomes as a function of their composition. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(1), 43-53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.01.011>
- Goad, N., & Gawkrödger, D. (2016). Ambient humidity and the skin: the impact of air humidity in healthy and diseased states. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(8), 1285-1294.
- Goldstein, D. S. (2003). Catecholamines and stress. *Endocrine regulations*, 37(2), 69-80.
- Gratieri, T., & Gelfuso, G. M. (2014). Overcoming hurdles in iontophoretic drug delivery: is skin the only barrier? In (Vol. 5, pp. 493-496): Taylor & Francis.
- Ha, E.-S., Lee, S.-K., Choi, D. H., Jeong, S. H., Hwang, S.-J., & Kim, M.-S. (2020). Application of diethylene glycol monoethyl ether in solubilization of poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50, 231-250.
- Hadgraft, J. (1999). Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 184(1), 1-6.
- Hadgraft, J., & Lane, M. E. (2016). Advanced topical formulations (ATF). *International journal of pharmaceutics*, 514(1), 52-57.
- Hamed, M., Kalita, D., Bartolo, M. E., & Jayanty, S. S. (2019). Capsaicinoids, polyphenols and antioxidant activities of *Capsicum annuum*: Comparative study of the effect of ripening stage and cooking methods. *Antioxidants*, 8(9), 364.
- Haro Tipantiza, W. V., & Montenegro Landívar, M. F. (2015). *Estudio de la composición fitoquímica de la oleorresina de aji rocoto (Capsicum pubescens) procedente de el Valle de Tumbaco*
- Hosmer, J., Reed, R., Bentley, M. V. L., Nornoo, A., & Lopes, L. B. (2009). Microemulsions containing medium-chain glycerides as transdermal delivery systems for hydrophilic and hydrophobic drugs. *AAPS PharmSciTech*, 10, 589-596.
- Hossain, L., Gomes, K. P., Safarpour, S., & Gibson, S. B. (2025). The microenvironment of secondary lymphedema. The key to finding effective treatments? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 167677.
- Hueber, F., Besnard, M., Schaefer, H., & Wepierre, J. (1994). Percutaneous absorption of estradiol and progesterone in normal and appendage-free skin of the

- hairless rat: lack of importance of nutritional blood flow. *Skin Pharmacology and Physiology*, 7(5), 245-256.
- Hwang, Y. P., Yun, H. J., Choi, J. H., Han, E. H., Kim, H. G., Song, G. Y., Kwon, K. i., Jeong, T. C., & Jeong, H. G. (2011). Suppression of EGF-induced tumor cell migration and matrix metalloproteinase-9 expression by capsaicin via the inhibition of EGFR-mediated FAK/Akt, PKC/Raf/ERK, p38 MAPK, and AP-1 signaling. *Molecular nutrition & food research*, 55(4), 594-605.
- Jang, L., Choi, J., Lee, S., & Lee, S. (2023). Protective effects of Capsicum fruits and their constituents on damage in TNF- $\alpha$ -stimulated human dermal fibroblasts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(7), 3701-3713.
- Jones, D. S., Woolfson, A. D., & Brown, A. F. (1997). Textural, viscoelastic and mucoadhesive properties of pharmaceutical gels composed of cellulose polymers. *International journal of pharmaceutics*, 151(2), 223-233.
- Kang, J. H., Tsuyoshi, G., Han, I. S., Kawada, T., Kim, Y. M., & Yu, R. (2010). Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity*, 18(4), 780-787.
- Karande, P., Jain, A., Ergun, K., Kispersky, V., & Mitragotri, S. (2005). Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(13), 4688-4693.
- Kaur, J., Singh, D. P., Kumar, V., Kaur, S., Bhunia, R. K., Kondepudi, K. K., Kuhad, A., & Bishnoi, M. (2023). Transient Receptor Potential (TRP) based polypharmacological combination stimulates energy expending phenotype to reverse HFD-induced obesity in mice. *Life Sciences*, 324, 121704.
- Khafagi, A., El-Ghamery, A., Ghaly, O., & Ragab, O. (2018). Fruit and seed morphology of some species of Solanaceae. *Taeckholmia*, 38(1), 123-140.
- Kim, B., Cho, H.-E., Moon, S. H., Ahn, H.-J., Bae, S., Cho, H.-D., & An, S. (2020). Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomedical Dermatology*, 4, 1-12.
- Kim, H.-J., & Choi, Y.-E. (2019). Effects of Standing Aids on Lumbar Spine Posture and Muscle Activity in the Lumbar Spine and Hip during Prolonged Standing. *Journal of the Korean Society of Physical Medicine*, 14(2), 21-28.
- Kolosovych, I., Korolova, K., & Korolova, Z. (2024). The role of clinical and genealogical study in the examination of patients with chronic venous insufficiency.
- Korolova, K. O., & Teplyi, V. (2018). A genetic study of patients with chronic venous insufficiency based on clinical and genealogical method. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 14(1-2), 59-63.
- Krizanova, O., Babula, P., & Pacak, K. (2016). Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*, 19(4), 419-428.
- Kurhe, S. A., Bavaskar, K., & Jain, A. (2022). Transferosome: a vesicular transdermal delivery system for enhanced drug permeation.
- Kvetnansky, R., Ukropec, J., Laukova, M., Manz, B., Pacak, K., & Vargovic, P. (2012). Stress stimulates production of catecholamines in rat adipocytes. *Cellular and molecular neurobiology*, 32, 801-813.

- Landrum, O., Marcondes, L., Egharevba, T., & Gritsenko, K. (2023). Painful diabetic peripheral neuropathy of the feet: integrating prescription-strength capsaicin into office procedures. *Pain Management*, *13*(10), 613-626.
- Langevin, H. M., Storch, K. N., Cipolla, M. J., White, S. L., Buttolph, T. R., & Taatjes, D. J. (2006). Fibroblast spreading induced by connective tissue stretch involves intracellular redistribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ -actin. *Histochemistry and cell biology*, *125*, 487-495.
- Larenas, C., Yáñez, P., Balseca, D., & Rivadeneira, L. (2015). Características morfológicas y de concentración de capsaicina en cinco especies nativas del género *Capsicum* cultivadas en Ecuador. *LA GRANJA. Revista de Ciencias de la Vida*, *22*(2), 12-32.
- Latanowicz, K., Galarda, A., Majcher, M., Burzynska, A., & Goscianska, J. (2025). Optimizing Vitamin B12 Release from Cosmetic Formulations: The Synergy between Matrix Type and Active Ingredient Concentration. *Current Cosmetic Science*, *4*(1), E26667797361763.
- Lee, G. R., Shin, M. K., Yoon, D. J., Kim, A. R., Yu, R., Park, N. H., & Han, I. S. (2013). Topical application of capsaicin reduces visceral adipose fat by affecting adipokine levels in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*, *21*(1), 115-122.
- Leibaschoff, G. H. (1997). Cellulite (liposclerosis): etiology and treatment. *The American Journal of Cosmetic Surgery*, *14*(4), 395-401.
- Leibaschoff, G. H., Coll, L. R., & Desimone, J. G. (2001). Noninvasive assessment of the effectiveness of cellasene in patients with edematous fibrosclerotic panniculopathy (cellulitis): A double-blind prospective study. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*, *3*(4), 265-273.
- Lieberman, C., & Cohen, J. A. (1999). Surgical treatment of cellulite and its results. *The American Journal of Cosmetic Surgery*, *16*(4), 299-303.
- Lien, E. J., & Gaot, H. (1995). QSAR analysis of skin permeability of various drugs in man as compared to in vivo and in vitro studies in rodents. *Pharmaceutical research*, *12*, 583-587.
- Liu, M., Wen, J., & Sharma, M. (2020). Solid lipid nanoparticles for topical drug delivery: mechanisms, dosage form perspectives, and translational status. *Current pharmaceutical design*, *26*(27), 3203-3217.
- Lozoya, X., Navarro, V., García, M., & Zurita, M. (1992). *Solanum chrysotrichum* (Schldl.) a plant used in Mexico for the treatment of skin mycosis. *Journal of ethnopharmacology*, *36*(2), 127-132.
- Lukić, M., Pantelić, I., & Savić, S. D. (2021). Towards optimal pH of the skin and topical formulations: From the current state of the art to tailored products. *Cosmetics*, *8*(3), 69.
- Luo, X.-J., Peng, J., & Li, Y.-J. (2011). Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *European journal of pharmacology*, *650*(1), 1-7.
- Malang, S. D., Shambhavi, & Sahu, A. N. (2024). Transethosomal gel for enhancing transdermal delivery of natural therapeutics. *Nanomedicine*, *19*(21-22), 1801-1819.

- Manickam, B., Sreedharan, R., & Chidambaram, K. (2019). Drug/vehicle impacts and formulation centered stratagems for enhanced transdermal drug permeation, controlled release and safety: unparalleled past and recent innovations-an overview. *Current Drug Therapy*, 14(3), 192-209.
- Martínez, G. J., Arenas, P., & Barboza, G. (2007). Las Solanáceas en la etnobotánica médica de los tobas de la región del Chaco Central. *Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 6(5), 205-206.
- Mazioti, M. (2018). The potential role of endocrine disrupting chemicals in cellulite. *Medical Hypotheses*, 116, 132-135.
- Meuling, W. J., Franssen, A. C., Brouwer, D. H., & van Hemmen, J. J. (1997). The influence of skin moisture on the dermal absorption of propoxur in human volunteers: a consideration for biological monitoring practices. *Science of the total environment*, 199(1-2), 165-172.
- Milani, M., & Puviani, M. (2017). Clinical efficacy of a new hypertonic draining cream in the treatment of cellulite: a randomized, double blind rightvs-left placebo-controlled trial. *Clin Cosmet Dermatol*, 1, 1-3.
- Mitragotri, S. (2007). Temperature dependence of skin permeability to hydrophilic and hydrophobic solutes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(7), 1832-1839.
- Moghadam, S. H., Saliáj, E., Wettig, S. D., Dong, C., Ivanova, M. V., Huzil, J. T., & Foldvari, M. (2013). Effect of chemical permeation enhancers on stratum corneum barrier lipid organizational structure and interferon alpha permeability. *Molecular Pharmaceutics*, 10(6), 2248-2260.
- Morales-Soto, A., Gómez-Caravaca, A. M., García-Salas, P., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2013). High-performance liquid chromatography coupled to diode array and electrospray time-of-flight mass spectrometry detectors for a comprehensive characterization of phenolic and other polar compounds in three pepper (*Capsicum annum* L.) samples. *Food Research International*, 51(2), 977-984.
- Mortimer, P. S., & Levick, J. R. (2004). Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system. *Clinical Medicine*, 4(5), 448.
- Murthy, S. N. (2020). Approaches for delivery of drugs topically. In (Vol. 21, pp. 1-2): Springer.
- Musakhanian, J., Osborne, D. W., & Rodier, J.-D. (2024). Skin penetration and permeation properties of Transcutol® in complex formulations. *AAPS PharmSciTech*, 25(7), 201.
- Musielak, E., & Krajka-Kuźniak, V. (2024). Liposomes and Ethosomes: Comparative Potential in Enhancing Skin Permeability for Therapeutic and Cosmetic Applications. *Cosmetics*, 11(6), 191.
- Oborska, A. (2009). The Cellulite—Aetiology and Treatment. *SÖFW-Journal*, 135(6).
- Oesterheld. (2013). *Desarrollo de una formulación tópica en base a extractos de Capsicum spp. para el tratamiento del fibroedema geloide mucoso subcutáneo* Universidad de Concepción].
- OISHI, H., USHIO, Y., NARAHARA, K., & TAKEHARA, M. (1976). Effect of vehicles on percutaneous absorption. I. Characterization of oily vehicles by percutaneous

- absorption and trans-epidermal water loss test. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 24(8), 1765-1773.
- Osborne, D. W., & Musakhanian, J. (2018). Skin penetration and permeation properties of Transcutol®—neat or diluted mixtures. *AAPS PharmSciTech*, 19, 3512-3533.
- Osseiran, S., Cruz, J. D., Jeong, S., Wang, H., Fthenakis, C., & Evans, C. L. (2018). Characterizing stratum corneum structure, barrier function, and chemical content of human skin with coherent Raman scattering imaging. *Biomedical optics express*, 9(12), 6425-6443.
- Otto, A., Du Plessis, J., & Wiechers, J. (2009). Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *International journal of cosmetic science*, 31(1), 1-19.
- Palac, Z., Engesland, A., Flaten, G. E., Škalko-Basnet, N., Filipović-Grčić, J., & Vanić, Ž. (2014). Liposomes for (trans) dermal drug delivery: the skin-PVPA as a novel in vitro stratum corneum model in formulation development. *Journal of liposome research*, 24(4), 313-322.
- Panda, P., Mohanty, T., & Mohapatra, R. (2025). Advancements in Transdermal Drug Delivery Systems: Harnessing the Potential of Macromolecular Assisted Permeation Enhancement and Novel Techniques. *AAPS PharmSciTech*, 26(1), 29.
- Park, J., Lee, H., Lim, G.-S., Kim, N., Kim, D., & Kim, Y.-C. (2019). Enhanced transdermal drug delivery by sonophoresis and simultaneous application of sonophoresis and iontophoresis. *AAPS PharmSciTech*, 20, 1-7.
- Parmar, J., Aslam, M., & Standfield, N. (2006). Calf muscle pump failure in lower limb lymphoedema. *Phlebology*, 21(2), 96-99.
- Patel, D. K., Kesharwani, R., & Kumar, V. (2019). Lipid Nanoparticle Topical and Transdermal Delivery: A Review on Production, Penetration Mechanism to Skin. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 9(4).
- Pawar, K. R., Smith, F., Kolli, C. S., & Babu, R. J. (2013). Effect of lipophilicity on microneedle-mediated iontophoretic transdermal delivery across human skin in vitro. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(10), 3784-3791.
- Pereira de Godoy, J. M., Pereira de Godoy, H. J., Pereira de Godoy, A. C., & Guerreiro Godoy, M. d. F. (2019). Subclinical systemic lymphedema in patients with obesity and lipedema. *Clinical Practice*, 16(s1).
- Phatale, V., Vaiphei, K. K., Jha, S., Patil, D., Agrawal, M., & Alexander, A. (2022). Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *Journal of controlled release*, 351, 361-380.
- Pilarski, K., Kucharski, A., Makuch, R., Chrościcka, A., Gała, K., Czajka, A., Lenard, P., Michalska, S., Dewicka, M., & Wawrzyniak, A. M. (2024). Capsaicin in Pain Management A Spicy Solution to Chronic and Neuropathic Pain. *Quality in Sport*, 20, 53267-53267.
- Piotrowska, A., Czerwińska-Ledwig, O., Stefańska, M., Pałka, T., Maciejczyk, M., Bujas, P., Bawelski, M., Ridan, T., Żychowska, M., & Sadowska-Krępa, E. (2022). Changes in skin microcirculation resulting from vibration therapy in women

- with cellulite. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3385.
- Potts, R. O., & Guy, R. H. (1992). Predicting skin permeability. *Pharmaceutical research*, 9, 663-669.
- Pouillot, A., Dayan, N., Polla, A. S., Polla, L. L., & Polla, B. S. (2008). The stratum corneum: a double paradox. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 7(2), 143-148.
- Pozzo, A. D., & Pastori, N. (1996). Percutaneous absorption of parabens from cosmetic formulations. *International journal of cosmetic science*, 18(2), 57-66.
- Puglia, C., & Bonina, F. (2012). Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(4), 429-441.
- Puviani, M., Tovecci, F., & Milani, M. (2018). A two-center, assessor-blinded, prospective trial evaluating the efficacy of a novel hypertonic draining cream for cellulite reduction: A Clinical and instrumental (Antera 3D CS) assessment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(3), 448-453.
- Quatresooz, P., Xhaufaire-Uhoda, E., Piérard-Franchimont, C., & Piérard, G. (2006). Cellulite histopathology and related mechanobiology. *International journal of cosmetic science*, 28(3), 207-210.
- Rains, C., & Bryson, H. M. (1995). Topical capsaicin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs & aging*, 7, 317-328.
- Rastogi, V., & Yadav, P. (2012). Transdermal drug delivery system: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 6(3).
- Rawlings, A. (2006). Cellulite and its treatment. *International journal of cosmetic science*, 28(3), 175-190.
- Reid, S. (2011). Hormonal responses to stress| catecholamines.
- Reinehr, C. P. H., de Mattos Milman, L., & Campos, V. (2021). Understanding Skin and Drug Delivery. *Drug Delivery in Dermatology: Fundamental and Practical Applications*, 1-10.
- Revenko, O., Pavlovskiy, Y., Savytska, M., Yashchenko, A., Kovalyshyn, V., Chelpanova, I., Varyvoda, O., & Zayachkivska, O. (2021). Hydrogen sulfide prevents mesenteric adipose tissue damage, endothelial dysfunction, and redox imbalance from high fructose diet-induced injury in aged rats. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 693100.
- Rumsfield, J. A., & West, D. P. (1991). Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *Dicp*, 25(4), 381-387.
- Sadick, N. S., Goldman, M. P., Liu, G., Shusterman, N. H., McLane, M. P., Hurley, D., & Young, V. L. (2019). Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of edematous fibrosclerotic panniculopathy (cellulite): a randomized trial. *Dermatologic Surgery*, 45(8), 1047-1056.
- Sagrafena, I., Morin, M., Paraskevopoulos, G., Nilsson, E. J., Hrdinová, I., Kováčik, A., Björklund, S., & Vávrová, K. (2024). Structure and function of skin barrier lipids: Effects of hydration and natural moisturizers in vitro. *Biophysical Journal*, 123(22), 3951-3963.

- Sahin, K., Orhan, C., Tuzcu, M., Sahin, N., Ozdemir, O., & Juturu, V. (2017). Ingested capsaicinoids can prevent low-fat–high-carbohydrate diet and high-fat diet-induced obesity by regulating the NADPH oxidase and Nrf2 pathways. *Journal of Inflammation Research*, 161-168.
- Sahoo, L. (2020). Nanostructured lipid carrier (NLC)—a promising drug delivery for transdermal application. *J Pharm Sci Res*, 12(4), 475-487.
- Saidin, N. M., Anuar, N. K., Tin Wui, W., Meor Mohd Affandi, M. M. R., & Wan Engah, W. R. (2021). Skin barrier modulation by *Hibiscus rosa-sinensis* L. mucilage for transdermal drug delivery. *Polymer Bulletin*, 1-17.
- Saito, T., Unno, N., Yamamoto, N., Inuzuka, K., Tanaka, H., Sano, M., Sugisawa, R., Katahashi, K., & Konno, H. (2015). Low lymphatic pumping pressure in the legs is associated with leg edema and lower quality of life in healthy volunteers. *Lymphatic research and biology*, 13(2), 154-159.
- Sallam, M. A., Motawaa, A. M., & Mortada, S. M. (2015). An insight on human skin penetration of diflunisal: lipogel versus hydrogel microemulsion. *Drug development and industrial pharmacy*, 41(1), 141-147.
- Sandor, T. (2004). Pathomechanism of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Acta Physiologica Hungarica*, 91(2), 131-145.
- Sandoval, B. (2003). Fibroedema gelóide subcutáneo: qué conocemos de esta entidad clínica? *Folia Dermatol*, 14(1), 38-42.
- Santos, F. d. (2019). Ferramentas da cosmetologia e da estética para o tratamento do fibro edema gelóide: revisão atual da literatura. *Estética e Bem Estar-Tubarão*.
- Sarango-Granda, P., Espinoza, L. C., Díaz-Garrido, N., Alvarado, H., Rodríguez-Lagunas, M. J., Baldomá, L., & Calpena, A. (2022). Effect of penetration enhancers and safety on the transdermal delivery of apremilast in skin. *Pharmaceutics*, 14(5), 1011.
- Scelsi, R., Scelsi, L., Cortinovis, R., & Poggi, P. (1994). Morphological changes of dermal blood and lymphatic vessels in chronic venous insufficiency of the leg. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 13(4), 308-311.
- Schafer, N., Balwierz, R., Biernat, P., Ochędzan-Siodłak, W., & Lipok, J. (2023). Natural ingredients of transdermal drug delivery systems as permeation enhancers of active substances through the stratum corneum. *Molecular Pharmaceutics*, 20(7), 3278-3297.
- Serra, R., Buffone, G., de Franciscis, A., Mastrangelo, D., Molinari, V., Montemurro, R., & de Franciscis, S. (2012). A genetic study of chronic venous insufficiency. *Annals of vascular surgery*, 26(5), 636-642.
- Shabaraya, A. (2021). A REVIEW ON ETHOSOMES: A PROMISING NOVEL VESICULAR CARRIER FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY. <https://consensus.app/papers/a-review-on-ethosomes-a-promising-novel-vesicular-carrier-shabaraya/52cb2f7b9df050c6b32d39b0f35cbb9d/>
- Shallwani, S. M., Hodgson, P., & Towers, A. (2020). Examining obesity in lymphedema: A retrospective study of 178 new patients with suspected lymphedema at a Canadian hospital-based clinic. *Physiotherapy Canada*, 72(1), 18-25.

- Shawesh, A., Kallioinen, S., Antikainen, O., & Yliruusi, J. (2002). Influence of storage time and temperature on the stability of indomethacin Pluronic F-127 gels. *Die Pharmazie*, 57(10), 690-694.
- Shin, S.-S., & Yoo, W.-G. (2024). The difference in the relationship of spinal sagittal alignment between individuals with flat lumbar and normal lordosis posture based on global and regional angles. *Technology and Health Care*, 32(1), 19-30.
- Silva, C. L., Topgaard, D., Kocherbitov, V., Sousa, J., Pais, A. A., & Sparr, E. (2007). Stratum corneum hydration: phase transformations and mobility in stratum corneum, extracted lipids and isolated corneocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1768(11), 2647-2659.
- Sindhu, R. K., Chitkara, M., Kaur, G., Jaiswal, P., Kalra, A., Singh, I., & Sriamornsak, P. (2017). Skin penetration enhancer's in transdermal drug delivery systems. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10(6), 1809-1815.
- Singh, S., Mazumder, R., Padhi, S., Mishra, R., & Kumar, V. (2024). Unlocking Skin Barriers: Applications and Properties of Natural Permeation Enhancers. *Journal of Natural Remedies*, 2599-2624.
- Sousa, A., Palmeira-de-Oliveira, A., Morgado, M., Martinez-de-Oliveira, J., & Palmeira-de-Oliveira, R. (2016). DI-066 Permeation enhancers: Excipients to be considered in topical formulations with systemic adverse effects. In: British Medical Journal Publishing Group.
- Sricharoen, P., Lamaiphan, N., Patthawaro, P., Limchoowong, N., Techawongstien, S., & Chanthai, S. (2017). Phytochemicals in Capsicum oleoresin from different varieties of hot chilli peppers with their antidiabetic and antioxidant activities due to some phenolic compounds. *Ultrasonics Sonochemistry*, 38, 629-639.
- Stahl, J. (2015). Dermal and Transdermal Formulations: How They Can Affect the Active Compound. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects*, 209-220.
- Stockert, J. C., Blázquez-Castro, A., Cañete, M., Horobin, R. W., & Villanueva, Á. (2012). MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. *Acta histochemica*, 114(8), 785-796.
- Strati, F., Neubert, R. H., Opálka, L., Kerth, A., & Brezesinski, G. (2021). Non-ionic surfactants as innovative skin penetration enhancers: Insight in the mechanism of interaction with simple 2D stratum corneum model system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 157, 105620.
- Suehiro, K., Mizumoto, Y., Morikage, N., Harada, T., Samura, M., Nagase, T., Takeuchi, Y., Mizoguchi, T., Suzuki, R., & Kurazumi, H. (2022). Hardness sensed by skin palpation in legs with lymphedema is predominantly correlated with dermal thickening. *Lymphatic research and biology*, 20(4), 368-375.
- Suhonen, T. M., Bouwstra, J. A., & Urtti, A. (1999). Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *Journal of controlled release*, 59(2), 149-161.

- Sylvester, P. W. (2011). Optimization of the tetrazolium dye (MTT) colorimetric assay for cellular growth and viability. *Drug Design and Discovery: Methods and Protocols*, 157-168.
- Tashiro, Y., Sami, M., Shichibe, S., Kato, Y., Hayakawa, E., & Itoh, K. (2001). Effect of lipophilicity on in vivo iontophoretic delivery. II. Beta-blockers. *Biol Pharm Bull*, 24(6), 671-677. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.671>
- Teklehaimanot, Y. (2024). Nanotechnology-enhanced controlled release systems in topical therapeutics. *Precision Nanomedicine*, 7(4), 1365-1385.
- Testa, B., Crivori, P., Reist, M., & Carrupt, P.-A. (2000). The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 19, 179-211.
- Thomas, J., Kuppuswamy, S., Sahib, A. A., Benedict, A., & George, E. (2017). A review on emulgel as a current trend in topical drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Res*, 9(3), 273-281.
- Thomas, S. E., & Laycock, H. (2020). The use of high dose topical capsaicin in the management of peripheral neuropathy: narrative review and local experience. *British Journal of Pain*, 14(2), 133-140.
- Toutou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B., & Eliaz, M. (2000). Ethosomes—novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *Journal of controlled release*, 65(3), 403-418.
- Tsai, J. C., Sheu, H. M., Hung, P. L., & Cheng, C. L. (2001). Effect of barrier disruption by acetone treatment on the permeability of compounds with various lipophilicities: implications for the permeability of compromised skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(9), 1242-1254.
- Uarrota, V. G., Maraschin, M., de Bairo, A. d. F. M., & Pedreschi, R. (2021). Factors affecting the capsaicinoid profile of hot peppers and biological activity of their non-pungent analogs (Capsinoids) present in sweet peppers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(4), 649-665.
- Van Meerloo, J., Kaspers, G. J., & Cloos, J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Cancer cell culture: methods and protocols*, 237-245.
- Vargovic, P., Ukropec, J., Laukova, M., Kurdiova, T., Balaz, M., Manz, B., Ukropcova, B., & Kvetnansky, R. (2013). Repeated immobilization stress induces catecholamine production in rat mesenteric adipocytes. *Stress*, 16(3), 340-352.
- Wahua, C., Okoli, B., & Edwin-Wosu, N. (2014). Morphological, anatomical, cytological and phytochemical studies on *Capsicum annum* Linn.(Solanaceae). *European Journal of Experimental Biology*, 4(1), 464-471.
- Wahua, C., Okoli, B., & Sam, S. (2013). Comparative morphological, anatomical, cytological and phytochemical studies on *Capsicum frutescens* Linn. and *Capsicum annum* Linn.(Solanaceae). *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 4(1), 1-11.
- Wahua, C., & Sam, S. (2013). Comparative chemotaxonomic investigations on *Physalis angulata* Linn. and *Physalis micrantha* Linn.(Solanaceae). *Asian journal of applied sciences*, 1(5).

- Watanabe, T., Kawada, T., & Iwai, K. (1987). Enhancement by capsaicin of energy metabolism in rats through secretion of catecholamine from adrenal medulla. *Agricultural and biological chemistry*, 51(1), 75-79.
- Watanabe, T., Kawada, T., Kurosawa, M., Sato, A., & Iwai, K. (1988). Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 255(1), E23-E27.
- Westcott, G. P., Emont, M. P., Gulko, A., Zhou, Z., Kim, C., Varma, G., Tsai, L. L., O'Donnell, E., Loureiro, Z. Y., & Liang, W. (2025). Single-nuclear transcriptomics of lymphedema-associated adipose reveals a pro-lymphangiogenic stromal cell population. *bioRxiv*, 2025.2002. 2018.638907.
- Wester, R. C., & Maibach, H. I. (2001). In vivo methods for percutaneous absorption measurements. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, 20(4), 411-422.
- Wohlrab, J., Klapperstück, T., Reinhardt, H.-W., & Albrecht, M. (2010). Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23(6), 298-305.
- Wollina, U., Abdel-Naser, M. B., & Mani, R. (2006). A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. *The international journal of lower extremity wounds*, 5(3), 169-180.
- Wu, Q., Bai, P., Guo, H., Guo, M. S., Xia, Y., Xia, Y., Gao, X., Wang, X., Wu, J., & Dong, T. T. (2022). Capsaicin, a phytochemical from chili pepper, alleviates the ultraviolet irradiation-induced decline of collagen in dermal fibroblast via blocking the generation of reactive oxygen species. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 872912.
- Xie, Z. Q., Li, H. X., Hou, X. J., Huang, M. Y., Zhu, Z. M., Wei, L. X., & Tang, C. X. (2022). Capsaicin suppresses hepatocarcinogenesis by inhibiting the stemness of hepatic progenitor cells via SIRT1/SOX2 signaling pathway. *Cancer Medicine*, 11(22), 4283-4296.
- Yang, D., Chen, M., Sun, Y., Jin, Y., Lu, C., Pan, X., Quan, G., & Wu, C. (2021). Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases. *Acta Biomaterialia*, 121, 119-133.
- Yasin, M., Li, L., Donovan-Mak, M., Chen, Z.-H., & Panchal, S. K. (2023). Capsicum waste as a sustainable source of capsaicinoids for metabolic diseases. *Foods*, 12(4), 907.
- Yazdani, M., & Chen, E. (1995). The effect of diethylene glycol monoethyl ether as a vehicle for topical delivery of ivermectin. *Veterinary research communications*, 19, 309-319.
- Yıldırım, Y., İnce, İ., Gümüştas, B., Vardar, Ö., Yakar, N., Munjaković, H., Özdemir, G., & Emingil, G. (2023). Development of doxycycline and atorvastatin-loaded chitosan nanoparticles for local delivery in periodontal disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 82, 104322.

- Yu, F., Tonnis, K., Kasting, G. B., & Jaworska, J. (2021). Computer simulation of skin permeability of hydrophobic and hydrophilic chemicals–influence of follicular pathway. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *110*(5), 2149-2156.
- Yu, Y.-Q., Yang, X., Wu, X.-F., & Fan, Y.-B. (2021). Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *9*, 646554.
- Yuan, Y., Arcucci, V., Levy, S. M., & Achen, M. G. (2019). Modulation of immunity by lymphatic dysfunction in lymphedema. *Frontiers in immunology*, *10*, 76.
- Zhang, L., Wang, J., Chi, H., & Wang, S. (2016). Local anesthetic lidocaine delivery system: chitosan and hyaluronic acid-modified layer-by-layer lipid nanoparticles. *Drug Delivery*, *23*(9), 3529-3537.
- Zoabi, A., Touitou, E., & Margulis, K. (2021). Recent advances in nanomaterials for dermal and transdermal applications. *Colloids and Interfaces*, *5*(1), 18.

## 8 Anexos

Anexo 1: Fotos de placas Petri con los resultados de los análisis microbiológicos. S: Sabourud. T: Tripticasa

