

# Efecto de la temperatura y humedad sobre algunas propiedades fisicoquímicas de formulaciones tópicas con nanopartículas de plata y zinc

Effect of temperature and humidity on the physicochemical properties of topical formulations with silver and zinc nanoparticles

ISABEL ANDUEZA<sup>1\*</sup>, KARLA CALO<sup>1\*\*</sup>, MARÍA RODRÍGUEZ<sup>2\*\*\*</sup>, JIMMY CASTILLO<sup>3\*\*\*\*</sup>

## Resumen

En el desarrollo de productos farmacéuticos y cosméticos, es esencial identificar las posibles inestabilidades que se reflejan en cambios físicos, químicos y/o microbiológicos. Actualmente, en esta área de conocimiento, la nanotecnología ha introducido ingredientes activos metálicos como la plata y el zinc, con excelentes beneficios sobre la piel, una mayor eficacia y efecto más prolongado. Por ello, un grupo de investigadores sintetizaron estas nanopartículas y las incorporaron en dos novedosos productos de aplicación tópica para el mercado local (cremas reparadora y protectora). A las cremas desarrolladas se les evaluó el efecto de la temperatura y humedad sobre algunas de sus propiedades fisicoquímicas, durante 90 días. Los valores de densidad, pH y viscosidad permanecieron constantes bajo las especificaciones preestablecidas. La conductividad disminuye con el tiempo, probablemente debido a la reducción de la movilidad iónica dentro de la base emulsionada. Estos estudios preliminares abren el camino para continuar desarrollando formulaciones con nanomateriales metálicos que, por su versatilidad y alto valor agregado, contribuirán con potenciales aplicaciones terapéuticas y cosméticas.

**Palabras clave:** Nanopartículas metálicas, estabilidad, tecnología farmacéutica y cosmética, formulaciones tópicas.

## Abstract

In pharmaceutical and cosmetic products development is essential to identify the possible instabilities that be reflected in physical, chemical, and/or microbiological changes. Nowadays, in this area of knowledge, nanotechnology has introduced metals as active ingredients, such as silver and zinc, with excellent benefits on the skin, improved efficiency, and extended effects. For this reason, a group of researchers synthesized these nanoparticles and incorporated them into two topical products (restorative and protective creams) for the local market. The novel creams were evaluated. The study related to the effect of temperature and humidity on some of their physicochemical properties, for 90 days. Under these conditions, it was concluded that the values of density, pH, and viscosity, kept constant under the pre-established specifications. The reduction of the conductivity over time was due to the possible decrease of the ionic mobility under the emulsified base. These preliminary studies open the way to continue developing the formulation of metallic nanomaterials. Due to its flexibility and added value, this formulation will contribute to potential therapeutical and cosmetic applications.

**Keywords:** Metallic Nanoparticles, stability, pharmaceutical and cosmetic technology, topics formulation

- 
1. Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. 2. Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Universidad Central de Venezuela. 3. Laboratorio de Espectroscopia Láser, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Universidad Central de Venezuela.

Correspondencia: isabel.andueza@hotmail.es

ORCID: [0000-0002-1585-862X](https://orcid.org/0000-0002-1585-862X); [0000-0003-2985-9110](https://orcid.org/0000-0003-2985-9110); [0000-0002-7242-1109](https://orcid.org/0000-0002-7242-1109); [0000-0002-6038-1074](https://orcid.org/0000-0002-6038-1074)

## Introducción

Las nanopartículas (Nps) son sistemas capaces de controlar la velocidad de liberación de los ingredientes activos, y producir perfiles de liberación sostenidos. Se clasifican en función de diferentes variables, tales como, su naturaleza, su forma, su tamaño, su superficie y sus propiedades fisicoquímicas. Asimismo, es importante resaltar que el empleo de estas tecnologías como vehículos transportadores, realza características importantes en las formulaciones, entre las que se pueden señalar: mayor tolerancia, menor irritación tópica y una mejor penetración; a pesar de comprender que en los productos tópicos no debería existir una absorción sistémica de las moléculas activas, es interesante cierto grado de penetración en la piel con el objetivo de manifestar una mayor eficacia de las funciones terapéuticas. Igualmente, los nanotransportadores contribuyen con el aumento del tiempo de contacto sobre la piel, protección de aquellos componentes que puedan ser susceptibles a la oxidación o que puedan verse afectados por la humedad atmosférica, así como evitar interacciones físicas y químicas entre los ingredientes de una fórmula, por lo que le podría conferir una mayor estabilidad al producto (Verma y col., 2016, 2018).

Actualmente, en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y cosméticos se han incorporado Nps rígidas de materiales inorgánicos, como metales, óxidos metálicos o de sílice (Raj y col., 2012; Antonio y col., 2014). Muchos de estos minerales son esenciales para el metabolismo adecuado del ser humano puesto que actúan en diversos procesos enzimáticos relacionados con la inmunidad

y cicatrización de la piel (Honeyman, 2011). Wang y col. (2020) encontraron que bajos niveles de elementos metálicos podrían estar involucrados en la patogénesis de las cicatrizaciones en lesiones cutáneas. Elementos como el zinc (Zn), cobre (Cu), calcio (Ca), hierro (Fe) y magnesio (Mg), están ampliamente involucrados en la síntesis de ADN, proteínas, proliferación celular y producción de colágeno, entre otros. Por otra parte, Nps metálicas (MNps) como plata (Ag), oro (Au), Zn y Cu han sido empleadas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades debido a sus propiedades antimicrobianas, ópticas, magnéticas, catalíticas y electrónicas (Marlin y col., 2015).

En cuanto a las propiedades antimicrobianas se refiere, algunos estudios han evaluado la eficacia de diversas cremas que contienen compuestos de Ag a bajas concentraciones, encontrando una mayor respuesta frente a una amplia gama de gérmenes al compararlas con otras cremas antisépticas, además de evidenciar un efecto más prolongado (Jung y col., 2008; Bala y col., 2011). La asociación de Ag con dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) ha demostrado una buena actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* y *Estafilococos epidermidis* (Bala y col., 2011), en este mismo sentido, la Ag bajo la forma de Nps, evidenció su capacidad de eliminar otros microorganismos tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, y *Candida albicans* (Bruniera y col., 2014; Marlin y col., 2015). Este metal también presenta propiedades cicatrizantes, por lo que se ha indicado en los tratamientos de úlceras venosas, úlceras en pacientes diabéticos y en heridas crónicas (Coutts y Sibbald, 2005; Belcaro y col., 2010). Igualmente, se está

empleando como antiinflamatorio y en el tratamiento de las quemaduras (Bhol y col., 2004; Jain y col., 2009). Desde el punto de vista dermatológico y cosmético se ha investigado que la síntesis de Nps de Ag con extractos naturales, presentaron actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, lo que podrían ser prometedoras candidatas en el desarrollo de productos para la protección solar, disminución del melasma y contra el acné (Lohani y col., 2014; Tyagi y col., 2016; Helmy y col., 2020). Los beneficios de este mineral impulsan al desarrollo de nuevos productos para la regeneración, protección y nutrición de la piel.

Otro de los materiales inorgánicos comúnmente empleado en los productos tópicos es el Zn. Presenta propiedades antimicrobianas, fotocatalíticas y foto-oxidativas (Ali y col., 2018). Su combinación con el colágeno favorece el efecto antimicrobiano debido a su resistencia a la apoptosis epitelial, a través de la protección contra las especies reactivas de oxígeno y posibles toxinas bacterianas, las cuales son inducidas muy probablemente por la síntesis de metalotioneína y proteínas ricas en sulfidrilos que tienen la capacidad de secuestrar radicales libres y de proteger el tejido dañado (Lin y col., 2019). Estudios experimentales muestran que las concentraciones de Zn en los márgenes de las heridas son 15–20% más altos que en el resto de la piel. También, se ha demostrado que la administración tópica de Zn reduce la fase inicial de la hemorragia en las heridas y promueve el crecimiento tanto de la piel dañada como de las vellosidades (Llatas y col., 2011). Este metal bajo la forma de óxido (ZnO) es empleado como regenerador de la piel, ya que acelera el proceso de cicatrización. Se puede encontrar en

productos tópicos para la dermatitis del pañal, irritación de la piel y heridas (Osmond y McCall, 2010; Aksoy y col., 2010; Honeyman, 2011). Nanofibras de quitosano/alcohol polivinílico/ZnO han evidenciado propiedades antibacterianas y antioxidantes para la cicatrización de heridas en pacientes diabéticos (Lin y col., 2019). En este mismo sentido, la combinación de Nps de Ag, ZnO y quitosano inhiben el crecimiento de hongos y bacterias (Mousavi y col., 2020). Además, se han incorporado Nps de ZnO en los filtros solares. Su fotoprotección se debe a la capacidad antioxidante de reemplazar las moléculas activas de la óxido-reducción en las proteínas y las membranas celulares (Rostan, 2002; Juárez-Rebollar y Méndez-Armenta, 2014). La asociación de estas Nps con las de  $\text{TiO}_2$ , le confiere a este tipo de formulación un aspecto más agradable, ya que evita el color blanquecino sobre la piel y disminuye la irritación (Wang y col., 2008; Smijs y Pavel, 2011).

Durante el desarrollo de un nuevo medicamento o cosmético resulta fundamental identificar posibles causas de inestabilidad, que pueden dar lugar a alteraciones físicas, químicas y/o microbiológicas en el producto final, dentro de ciertos parámetros específicos y por un tiempo determinado (Rodríguez y col., 2019).

Entre otros productos, las formulaciones tópicas sufren alteraciones dinámicas con el tiempo, que pueden afectar su calidad y efectividad. Estas modificaciones suelen estar mediadas por interacciones entre sus ingredientes, el sistema envase cierre y a su vez, ser potenciadas por diferentes factores del medio ambiente como la temperatura, la humedad, los gases atmosféricos y las radiaciones, entre otros. Esto conlleva a

evaluar sus características bajo ciertas condiciones de almacenamiento antes de ser introducido en el mercado y más aún, cuando se incorporan ingredientes activos novedosos de producción nacional como las MNps.

En función de lo anteriormente planteado, este trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto de la temperatura y humedad sobre algunas propiedades fisicoquímicas de dos cremas emulsificadas con Nps de Ag y Zn sintetizadas en el país, con posibles beneficios protectores o regeneradores sobre la piel.

## Materiales y métodos

### CREMAS REPARADORA Y PROTECTORA

Se prepararon tres lotes de los siguientes productos desarrollados:

#### Crema reparadora

Se elaboró una crema emulsificada de fase interna oleosa y fase externa acuosa (O/W), a la que se le incorporó Nps de Ag; Nps de ZnO; Quitosano y  $\text{TiO}_2$ . Los lotes fueron envasados en tarros de polipropileno opacos de 60g, con tapa de polietileno de alta densidad.

#### Crema protectora

Se elaboró una crema emulsificada O/W, a la que se le incorporó Nps de Ag; Quitosano y  $\text{TiO}_2$ . Los lotes fueron envasados en tarros de polipropileno opacos de 60g, con tapa de polietileno de alta densidad.

Las Nps de Ag y Zn fueron sintetizadas en el Laboratorio de Equilibrios en Solución ubicado en la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, Caracas.

### CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD

La evaluación fisicoquímica de las cremas se realizó bajo dos ambientes de temperatura y humedad relativa (HR) previamente estandarizados:

- La primera se llevó a cabo a  $30^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$  con  $70\%\pm 5\%$  HR, tomando en consideración las condiciones climáticas naturales de Venezuela clasificada como IVB.
- La segunda fue realizada a  $40^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$  con  $75\%\pm 5\%$  de HR, con el fin de acelerar la velocidad de degradación de los productos (ICH, 2003; WHO, 2009; WHO, 2018; Rodríguez y col., 2019).

Las determinaciones de las propiedades organolépticas, la gravedad específica, el pH, la conductividad y la viscosidad, se realizaron a los tiempos:  $t_0$  (48 horas),  $t_1$  (1 mes) y  $t_3$  (3 meses), posterior a su elaboración, evaluando cada lote por triplicado, a una temperatura de  $26^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ , siguiendo las metodologías que se describen a continuación:

#### 1. Determinación de las propiedades organolépticas.

Las propiedades organolépticas fueron determinadas de forma cualitativa por apreciación visual, evaluando el color, olor, textura y apariencia.

#### 2. Determinación de la gravedad específica.

Para la gravedad específica se empleó un picnómetro de vidrio para muestras semisólidas y una balanza analítica marca Ohaus modelo Pioneer TM, siguiendo la metodología descrita en la USP 36 capítulo 841 (USP 36, 2013).

### 3. Determinación del pH.

Las cremas fueron previamente dispersadas con agua destilada hasta una concentración de 2% p/p. Se utilizó un medidor de pH marca Corning Scientific Instruments Modelo 5, con un electrodo estándar combinado Ag/AgCl Orion 9104BN, de acuerdo con el método establecido en la USP 36 capítulo 791 (USP 36, 2013).

### 4. Determinación de la conductividad.

Las MNps poseen carga superficial, por lo que incorporadas en las formulaciones podrían tener la capacidad de conducir la corriente eléctrica. Para evaluar el comportamiento dieléctrico en función del tiempo, se elaboraron dispersiones acuosas de las cremas al 2% p/p y se procedieron a medirlas en un conductímetro Thermo Electrón, modelo Orion 4-Star. Los resultados fueron expresados en microSiemens/centímetro ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) (Vila Jato, 2001; Rodríguez y col., 2019).

### 5. Determinación de la viscosidad.

Este parámetro se determinó en un viscosímetro rotacional, Visco-Star Plus L, utilizando la aguja L4 a una velocidad de 10 r.p.m. y  $26^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ . Los valores de viscosidad de las cremas fueron expresados en miliPascal.segundos (mPa.seg) (Marriott, 2002).

Las determinaciones de todos los parámetros fisicoquímicos evaluados fueron comparadas estadísticamente, aplicando la prueba de t de comparación de promedios en muestras independientes, con un 95% de exactitud (Mendenhall y col., 2010).

## Resultados y discusión

En el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y cosméticos se deben considerar estudios que evalúen bajo ciertas condiciones de almacenamiento y tomando en cuenta los ingredientes de la fórmula y el envase primario definitivo, los posibles cambios en las propiedades fisicoquímicas a lo largo del tiempo, de tal manera de predecir su comportamiento antes de su comercialización. Esto permite garantizar durante un determinado período, las mismas propiedades y características que poseían al momento de su fabricación (Ortega, 2007; USP 36, 2013).

Al someter las cremas reparadora y protectora a diferentes temperaturas y humedades, se hallaron los siguientes resultados:

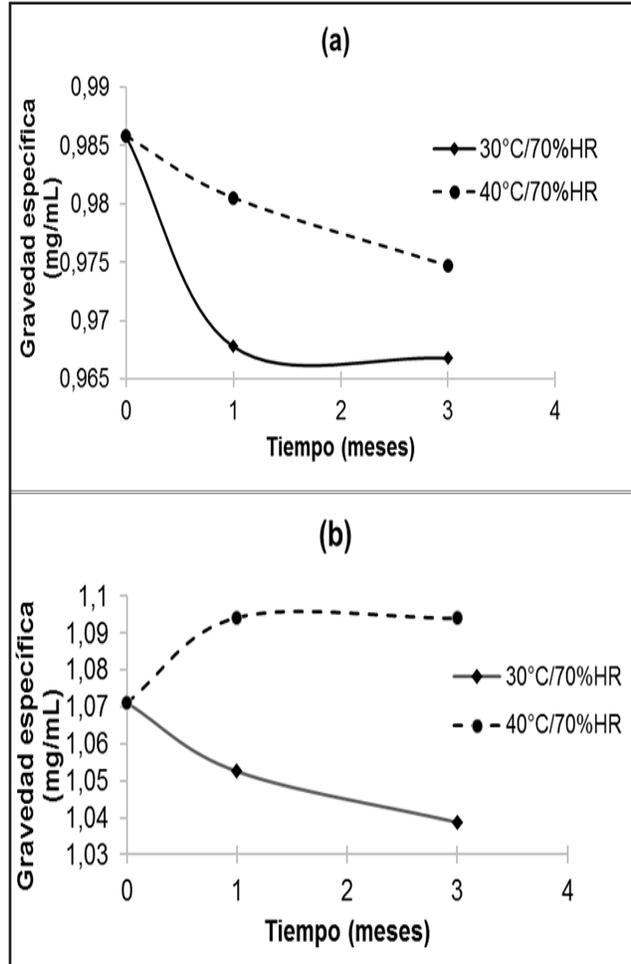
### 1. Determinación de las propiedades organolépticas.

Cada una de las cremas evaluadas se presentaron como emulsiones suaves, con color, olor y fluidez característico que permanecieron constantes durante los tres meses de estudio.

### 2. Determinación de la gravedad específica.

La determinación de la gravedad específica permite realizar la selección adecuada de los envases y establecer los parámetros de llenado en las líneas de producción, tomando en consideración la magnitud referida de la cantidad de masa contenida en un determinado volumen del producto.

Al evaluar estos resultados desde el punto de vista estadístico, se pudo observar que las dos cremas tuvieron ciertas variaciones durante el período de estudio, sin embargo, estas medidas se mantuvieron dentro del rango previamente establecido (0,900 – 1,150 g/mL) (Figura 1).



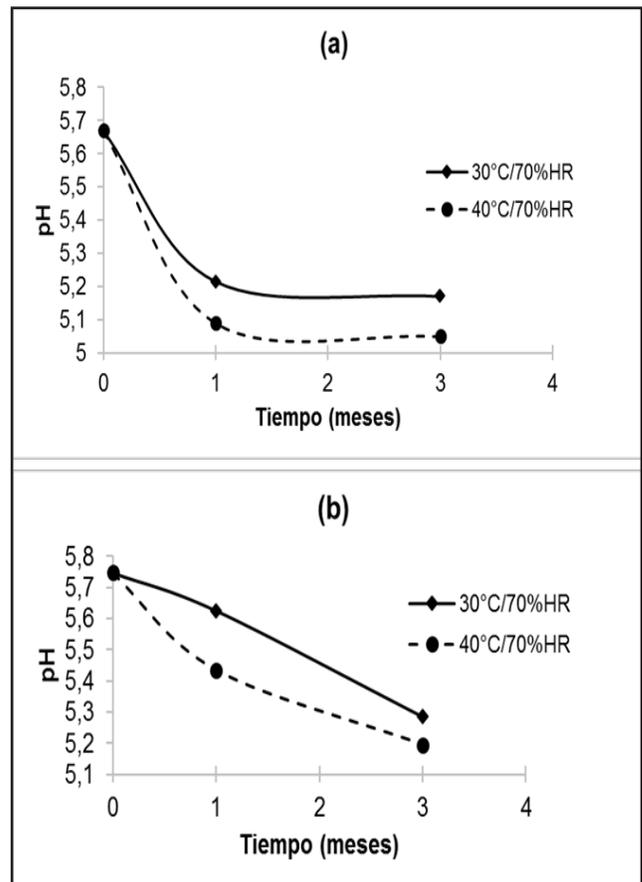
**Figura 1.** Gravedad específica de: (a) crema reparadora y (b) crema protectora sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad en función al tiempo, determinada a  $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

### 3. Determinación del pH.

El pH es un factor importante para mantener tanto la estructura como la funcionalidad del estrato córneo en la piel, cualquier pequeño cambio que lo modifique de forma importante y lo aleja

del pH natural, influye negativamente en el mecanismo de reparación celular (Rodríguez y col., 2019; Lukić y col., 2021). En ese mismo sentido, variaciones en el pH catalizan las reacciones degradativas que podrían modificar las especificaciones predeterminadas de las formulaciones en estudio.

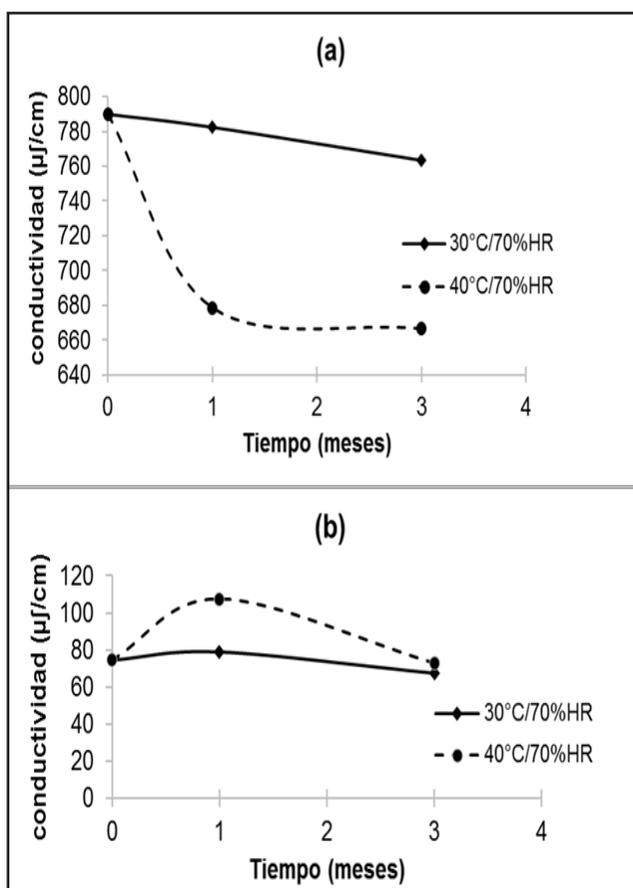
Los valores de pH obtenidos para la crema reparadora y protectora se encontraron dentro del rango natural de la piel, el cual oscila entre 4,6 y 5,8 y por lo que serían compatibles fisiológicamente en estos tejidos (Andueza y col., 2014) (Figura 2).



**Figura 2.** Valores de pH de: (a) crema reparadora y (b) crema protectora sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad en función al tiempo, determinada a  $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

#### 4. Determinación de la conductividad.

En la Figura 3 se observa que la crema reparadora presenta valores de conductividad considerablemente superiores debido a la combinación de las cargas superficiales de las dos MNps incorporadas (Ag y ZnO). Por otra parte, ambas cremas mostraron una disminución de la conductividad con tendencia a permanecer constante en el tiempo. Esta modificación en las propiedades dieléctricas sugiere una interacción de las Nps con algunos de los componentes de la base, disminuyendo la movilidad de su carga superficial libre en la fase acuosa de la emulsión (Naghdi y col., 2018). Sin embargo, es necesario continuar evaluando este comportamiento por más tiempo.

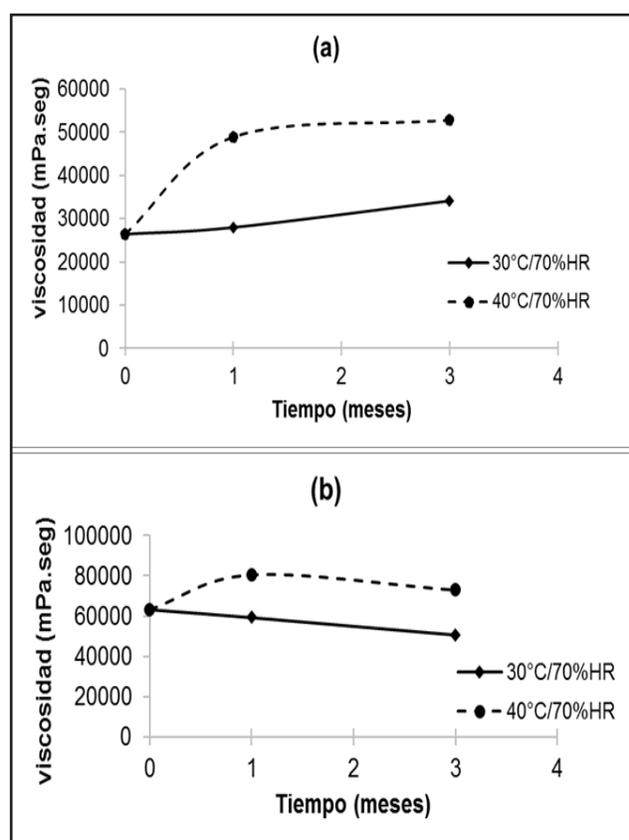


**Figura 3.** Valores de conductividad de: (a) crema reparadora y (b) crema protectora sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad en función al tiempo, determinada a  $26^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .

#### 5. Determinación de la viscosidad.

Establecer las especificaciones de la viscosidad, es de gran importancia en la calidad y estabilidad de los productos, en la selección del envase, así como la percepción sensorial por parte del consumidor (Andueza y col., 2014).

En la Figura 4 se puede apreciar que los valores de la crema protectora tienden a disminuir sin representar una diferencia estadísticamente significativa, mientras que, en la crema reparadora, los valores tienden a aumentar sin observarse una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se puede afirmar que este parámetro se mantiene prácticamente constante en función del tiempo y bajo las condiciones establecidas del estudio.



**Figura 4.** Valores de viscosidad a 10 rpm de: (a) crema reparadora y (b) crema protectora sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad en función al tiempo, determinada a  $26^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .

## Conclusión

Estos estudios preliminares con ingredientes activos de producción nacional abren el camino para continuar desarrollando formulaciones con MNPs que, por su versatilidad y alto valor agregado, son una alternativa innovadora que contribuirán con la introducción de nuevos productos tópicos de aplicación terapéutica y cosmética, siempre bajo la premisa de ser efectivos, seguros, convenientes y estables.

## Agradecimiento

Agradecemos al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto. N° 202000020.

## Referencias bibliográficas

- Aksoy B, Atakan N, Aksoy HM, Tezel GG, Renda N, Ozkara HA, et al. 2010. Effectiveness of topical zinc oxide application on hypertrophic scar development in rabbits. *Burns* 36(7):1027–35.
- Ali A, Phull A, Zia M. 2018. Elemental zinc to zinc nanoparticles: is ZnO NPs crucial for life? Synthesis, toxicological, and environmental concerns. *Nanotechnology Rev.* 7(5):413–441.
- Andueza I, Cabrera A, Padilla A. 2014. Evaluación del comportamiento reológico y pH de una crema exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (*Theobroma cacao*) nacional. *Rev Fac Farm UCV* 77 (1 y 2): 40–45.
- Antonio JR, Antônio CR, Cardeal IL, Ballavenuto JM, Oliveira JR. 2014. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol* 89(1):126–136.
- Bala T, Armstrong G, Laffir F, Thornton R. 2011. Titania-silver and alumina-silver composite nanoparticles: novel, versatile synthesis, reaction mechanism and potential antimicrobial application. *J Colloid Interface Sci* 356(2):395–403.
- Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, et al. 2010. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. *Panminerva Med* 52(2 Suppl 1):37–42.
- Bhol KC, Alroy J, Schechter PJ. 2004. Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model. *Clin Exp Dermatol* 29(3):282–7.
- Bruniera JF, Silva-Sousa YT, Lara MG, Pitondo-Silva A, Marcaccini AM, Miranda CE. 2014. Development of intracanal formulation containing silver nanoparticles. *Braz Dent J* 25(4):302–6.
- Coutts P, Sibbald RG. 2005. The effect of a silver containing Hydrofiber dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J* 2(4):348–56.
- Helmy A, El-Shazly M, Seleem A, Abdelmohsen U, Salem M. 2020. The synergistic effect of biosynthesized silver nanoparticles from a combined extract of parsley, corn silk, and gum arabic: in vivo antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. *Mater Res Express* 7:025002.
- Honeyman J. Cosmécuticos de origen mineral. 2011. *Rev Chilena Dermatol* 27(2):263–267.
- ICH. 2003. The International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Inglaterra 4–20.
- Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. 2009. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Mol Pharm* 6(5):1388–401.
- Juárez-Rebollar D, Méndez-Armenta M. 2014. Aspectos funcionales de la metalotioneina en el sistema nervioso central. *Arch Neurocienc* 19:34–41.
- Jung B, Lim Y, Kim J, Young Jeong J, Hwan Ha T. 2008. Cosmetic pigment composition containing gold or silver nanoparticles. Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Patente Europea EP1909745A1:16–04.
- Lin C, Lee M, Chi M, Chen C, Lin H. 2019. Preparation of Zinc Oxide Nanoparticles Containing Spray and Barrier Films for Potential Photoprotection on Wound Healing. *ACS Omega* 4:1801–1809.
- Llatas F, Fernández V, Sánchis P. 2011. Protección y tratamiento piel periulceral: óxido de zinc, película barrera, eosina al 2%. *Enfermería Dermatológica* 13-14: 46–50.
- Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N. 2014.

- Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol* 22: 2014:843687.
- Lukić M, Pantelić I, Savić SD. 2021. Towards Optimal pH of the Skin and Topical Formulations: From the Current State of the Art to Tailored Products. *Cosmetics*. 8:69.
- Marriott C. 2002. *Rheology En: Aulton ME (ed). The Science of dosage form design. 2da ed. Elsevier Limited. London. Pp. 41–54.*
- Marslin G, Selvakesavan RK, Franklin G, Sarmiento B, Dias AC. 2015. Antimicrobial activity of cream incorporated with silver nanoparticles biosynthesized from *Withania somnifera*. *Int J Nanomedicine* 22; 10:5955–5963.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. 2010. *Introducción a la probabilidad estadística. Cap. 10 y 12. 13º ed. Cengage Learning: USA pp. 395–400, 424–430, 488–490.*
- Mousavi SA, Ghotaslou R, Khorramdel A, Akbarzadeh A, Aeinfar A. 2020. Antibacterial and antifungal impacts of combined silver, zinc oxide, and chitosan nanoparticles within tissue conditioners of complete dentures *in vitro*. *Irish J Med Sci* 189(4):1343–1350.
- Naghdi S, Rhee K, Hui D, Park S. 2018. A Review of Conductive Metal Nanomaterials as Conductive, Transparent, and Flexible Coatings, Thin Films, and Conductive Fillers: Different Deposition Methods and Applications. *Coatings* 8(8):278.
- Ortega A. 2007. Actualización de normas de estabilidad de productos farmacéuticos. *Rev Fac Farm* 70 (1): 17–21.
- Osmond MJ, McCall MJ. 2010. Zinc oxide nanoparticles in modern sunscreens: an analysis of potential exposure and hazard. *Nanotoxicology* 4(1):15–41.
- Raj S, Jose S, Sumod US, Sabitha M. 2012. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *J Pharm Bioallied Sci* 4(3):186–193.
- Rodríguez G, Vieira M, Andueza I. 2019. Evaluación de la estabilidad de un exfoliante facial ecológico con *Passiflora edulis*. *Rev Fac Farm* 82 (1 y 2): 02–10.
- Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. 2002. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 41(9):606–11.
- Smijs TG, Pavel S. 2011. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl* 4(1): 95–112.
- Tyagi N, Srivastava SK, Arora S, Omar Y, Ijaz ZM, Al-Ghadhban A, et al. 2016. Comparative analysis of the relative potential of silver, zinc oxide and titanium-dioxide nanoparticles against UVB-induced DNA damage for the prevention of skin carcinogenesis. *Cancer Lett* 383(1):53–61.
- USP 36. 2013. *The United States Pharmacopeia. NF 31. The National Formulary. USA: The United States Pharmacopeial Convention. pp: 377–380, 384–385, 454–454, 1032–1034.*
- Verma A, Singh N, Gautam SP, Devi R, Singh L. 2016. Cosmeceuticals: Acclaiming its most fascinating position in personal care industry. *Indian Res J Pharm Sci* 3(1): 506–518.
- Verma D, Kaul S, Gulati N, Nagaich U, Mukherjee S. 2018. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *J Pharm* 2: 1–19.
- Vila Jato J. *Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Volumen 1. Madrid. Editorial Síntesis S.A.; 2001. p. 208–316.*
- Wang B, Feng W, Wang M, Wang T, Gu Y, Zhu M, et al. 2008. Acute toxicological impact of nano- and submicroscaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J Nanoparticle Res* 10(2): 263–276.
- Wang Q, Miao M, Qin Z, Li B, Niu X. 2020. Lower metal element levels in hypertrophic scars: A potential mechanism of aberrant cicatrix hyperplasia. *Med Sci Monit* 26: e925202.
- WHO. World Health Organization. 2009. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series N° 953. 12:87–130.
- WHO. World Health Organization. 2018. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series N° 1010. 309–351.

---

Recibido: 01/09/2021  
Aceptado: 17/09/2021