

Revisión

## Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas

### Biological effects of Vitamin C and its implication in the design of topical formulations

Brignone SG<sup>1</sup>, Ravetti S<sup>1</sup>, Palma SD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Villa María. Córdoba. Argentina

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina

\*Correspondencia: s.brignone@unc.edu.ar

Recibido: 11.12.20; aceptado: 24.12.20

**Resumen:** La vitamina C es un reconocido compuesto antioxidante natural, soluble en agua al que se le han reivindicado múltiples efectos y aplicaciones, tanto mediante su uso tópico como sistémico. Objetivos: Este trabajo de revisión considera sintetizar de una manera global, los datos actuales pertenecientes a las publicaciones sobre el empleo del ácido ascórbico haciendo foco, particularmente, a sus efectos sobre la piel. Método: Revisión sistemática de artículos sobre los usos clínicos y nuevos sistemas o configuraciones de la vitamina C para su llegada bioactiva a los confines de la piel. Resultados: La vitamina C es utilizada tópicamente en dermatología para tratar y/o prevenir los cambios asociados al fotoenvejecimiento, así como para el tratamiento de la hiperpigmentación, entre otras afecciones. Debido a su inestabilidad y la dificultad de la administración tópica, se describen algunas de las estrategias para formular vitamina C y el impacto en su estabilidad. Asimismo, se destaca el diseño y desarrollo de nuevos derivados de la vitamina C. Conclusiones: La vitamina C tiene las propiedades ideales de neutralizador de radicales libres (antioxidante) con numerosas aplicaciones en el campo cosmético y farmacéutico. Esta revisión describe algunas de las funciones de la vitamina C en la salud de la piel, los principales mecanismos de acción y sus aplicaciones clínicas. Por otro lado, resume las nuevas formas para su vehiculización y accionar sobre el tejido tegumentario.

**Abstract:** Vitamin C is a recognized natural antioxidant compound, soluble in water, which has multiple effects and applications, both for its topical and systemic use. Objectives: This work of review considers the synthesis in a global way of the current data belonging to the publications on the use of vitamin C, focusing particularly on its effects on skin. Method: Systematic review of articles on clinical uses and new systems or configurations of vitamin C for its bioactive arrival to the confines of the skin. Results: Vitamin C is used topically in dermatology to treat and prevent changes associated with photoaging, as well as for the treatment of hyperpigmentation, among other conditions. Due to its instability and the difficulty of topical administration, some of the strategies for formulating vitamin C and the impact on its stability are described. Also, the design and development of new vitamin C derivatives are described. Conclusions: Vitamin C has the ideal properties as free radical scavenger (antioxidant) with numerous applications in the cosmetic and pharmaceutical fields. This review describes some of the functions of vitamin C in skin health, the main mechanisms of action and its clinical applications. On the other hand, new forms of transmission and action on integumentary tissue are summarized.

**Palabras clave:** Vitamina C, Ácido ascórbico, Antioxidante, Administración tópica, Fotoprotección.  
**Keywords:** Vitamin C, Ascorbic acid, Antioxidant, Topical administration, Photoprotection.

### 1. Introducción

La piel es el límite entre nosotros y el mundo que nos rodea. Por ello, una de las funciones más relevantes de la piel es proporcionar una barrera frente a agentes, tanto biológicos (bacterias, virus y hongos), como físicos y químicos (rayos ultravioleta (UV), ozono, humo de cigarrillo, medicamentos, etc.) [1].

Además de estos alérgenos oxidativos externos, la piel está expuesta a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), generadas de forma endógena, y a otros radicales libres (RL) que son producidos por el metabolismo celular. Los RL son moléculas inestables que poseen uno o más electrones impares, que pueden dañar el ácido desoxirribonucleico (ADN), las membranas lipídicas y las estructuras proteicas, así como inducir el fotoenvejecimiento, degradar el colágeno y alterar la elastina [2, 3].

En respuesta a esto, la piel está equipada con un sistema de compuestos antioxidantes que pueden ser sintetizados por el cuerpo o proporcionados por la dieta [4].

Estos agentes antioxidantes intervienen en diferentes niveles del proceso oxidativo, ya sea capturando RL, capturando radicales peroxilipídicos, uniéndose a iones metálicos o eliminando el daño oxidativo de las biomoléculas.

Algunos ejemplos de estos antioxidantes se mencionan en las Tablas 1 y 2. Un dato no menor es que la concentración y actividad de estos compuestos es mayor en la epidermis que en la dermis. Esto podría explicarse porque la presión parcial de O<sub>2</sub> es mayor en las capas superficiales, lo que provoca estrés oxidativo y conduce a una disminución de antioxidantes [5].

A pesar de estas defensas innatas, el estrés oxidativo producido por el proceso normal de envejecimiento y el estrés ambiental pueden agotar las reservas protectoras de los agentes antioxidantes de la piel [6].

**Tabla 1.** Antioxidantes enzimáticos [4].

Enzimáticos
Superóxido dismutasa
Glutación peroxidasa
Catalasa
Glutación reductasa

**Tabla 2.** Antioxidantes no enzimáticos [4].

Solubles en agua	Solubles en grasa
Ácido ascórbico	Tocoferol
Glutación	Ubiquinol
Cisteína	Retinoides
Ácido lipoico	Carotenos
Ácido úrico	

Debido a esto, existe una tendencia muy fuerte a incorporar agentes antioxidantes tópicos en los productos para el cuidado de la piel, con el propósito de reponer las reservas naturales.

La vitamina C (VitC, ácido ascórbico) es un carbohidrato simple de bajo peso molecular que es esencial para el cuerpo en virtud de su efecto antioxidante.

Los seres humanos y otros primates obtienen VitC solo de su dieta, ya que no tienen la capacidad de sintetizar por ausencia de la enzima que cataliza el paso final de su biosíntesis (L-glucono-gamma lactona oxidasa) [7, 8].

Estos antecedentes, junto con el aumento de la esperanza de vida y la glorificación de la juventud y la belleza física son el motivo fundamental de las aplicaciones de la VitC en el campo cosmético y farmacéutico.

El objetivo de este trabajo de revisión consiste en describir el modo de acción y las aplicaciones

clínicas más relevantes de la VitC, haciendo énfasis en sus efectos sobre la piel. Asimismo, se plantea resumir de manera general las principales estrategias de vehiculización de la VitC y de síntesis de derivados para lograr superar la inestabilidad y la dificultad de la administración tópica.

### Método

Se realizó una revisión sistemática de artículos en las bases de datos PubMed, Miley, Scopus y Science Direct, siendo las fechas consultadas entre el año 2000 hasta la actualidad. Los criterios de búsqueda o palabras claves seleccionadas han sido: “vitamina C y piel”, “fotoenvejecimiento”, “ácido ascórbico” y “antioxidantes” entre otras. Los trabajos recuperados se han revisado, y de ellos se ha seleccionado aquella información de mayor actualidad y relevancia. Las figuras y tablas han sido elaboradas por los autores.

### Resultados y discusión

#### 1. La piel

Para la comprensión de los conocimientos actuales sobre los efectos en la piel de la VitC es esencial conocer primero el órgano cutáneo, sus funciones y su conformación histológica.

La piel constituye la capa límite exterior entre el ser humano y el medio ambiente, y en este lugar actúa como barrera de agentes patógenos y oxidativos. Asimismo, la piel tiene otras funciones relevantes, entre las que se incluyen: la sensibilidad dada por las terminaciones nerviosas, la termorregulación, la excreción y absorción de sustancias y la síntesis de vitamina D [1].

El sistema tegumentario representa aproximadamente el 16% del peso de una persona y cubre una superficie de 2 m<sup>2</sup> de nuestro cuerpo, considerándose por estos motivos, el órgano más grande presente en el ser humano. Además, es un órgano dinámico que se encuentra en constante cambio. Es capaz de reflejar alteraciones internas y reaccionar a variaciones externas, siendo el lugar donde aparecen los primeros signos visibles de envejecimiento [5].

Básicamente, la piel se divide en dos capas que, de superficie a profundidad, se denominan

epidermis y dermis. Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis, que a pesar de cumplir funciones importantes, no suele considerarse una capa fundamental de la piel.

La epidermis, la capa más externa, es la principal barrera de permeabilidad. También proporciona protección contra los rayos UV y realiza funciones inmunes debido a la presencia de células presentadoras de antígenos (células de Langerhans) [1]. Está compuesta por un epitelio policapa queratinizante dividido en cuatro segmentos diferentes según el estado de diferenciación de las células residentes: la capa basal (CB), la capa espinosa (CE), la capa granular (CG) y el estrato córneo (EC) [9].

La segunda es la dermis, que es una capa más profunda que actúa como soporte de la epidermis y le da apoyo nutricional, mientras que es la encargada de darle fuerza y elasticidad a la piel. La capa dérmica está formada por los estratos papilar y reticular. Asimismo está compuesta por proteínas complejas (fibras de colágeno y elastina) y presenta una gran diversidad de células (fibroblastos, células endoteliales, nerviosas y dendríticas, entre otras) [5, 10].

Por último, la hipodermis, que se encuentra debajo de la dermis. La misma está formada por tejido conectivo que tiene fibras para unirse tanto a la dermis como a los tejidos subyacentes. También contiene la mayor fuente de vasos y nervios. Las funciones inherentes de este tejido están relacionadas con el aislamiento térmico y mecánico y con la reserva de energía del cuerpo [1].

Hay solo unos pocos informes sobre los niveles de ácido ascórbico en la piel y, por lo general, no coinciden. A pesar de ello, se ha podido determinar que el contenido de VitC en mg por 100 g de peso fresco en el músculo esquelético es aproximadamente 4, en el hígado entre 10 y 16 [11], en el cerebro entre 13 y 15 [12], en la dermis entre 3 y 13 y en la epidermis entre 6 y 64 [12-14]. Por otro lado, también se sabe que la VitC se transporta a las células desde los vasos sanguíneos presentes en la capa dérmica.

La absorción de VitC en el intestino está limitada por un mecanismo de transporte activo. Por lo tanto, se absorbe una cantidad finita del compuesto natural a pesar de que se administre altas dosis por vía oral [15, 16].

En consecuencia, la única vía que puede proporcionar una fuente de VitC para la piel es la vía tópica o local [15-17]. Esto demuestra el motivo por el cual se utiliza la VitC como ingrediente en numerosos productos cosméticos para proteger y rejuvenecer la piel.

La deficiencia de VitC se denomina escorbuto y solo ocurre cuando se lo ha eliminado de la dieta por un período de uno a tres meses y la reserva del organismo cae por debajo de 350 mg, alcanzando concentraciones plasmáticas inferiores a 17  $\mu$ M [18].

## 2. Mecanismo de acción, ingesta diaria recomendada y fuentes de suministro de la vitamina C

La VitC es el antioxidante natural no enzimático más abundante y normalmente soluble en agua en el tejido humano. VitC existe en dos enantiómeros: ácido L y D-ascórbico. Sin embargo, el enantiómero L del ácido ascórbico es la forma bioactiva (Figura 1), que tiene más afinidad por las proteínas transportadoras de la VitC [17, 19, 20].

Un alto porcentaje de plantas y animales sintetizan esta vitamina in vivo a partir de glucosa. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los humanos carecen de esta capacidad y deben adquirirla de la dieta [7, 8]

La VitC se encuentra predominantemente en forma de anión ascorbato y, en menor medida, como radical ascorbilo y ácido deshidroascórbico (Figura 2). Estas dos últimas moléculas son generadas por dos oxidaciones reversibles consecutivas del anión ascorbato [21].

El anión ascorbato es estable a pH ácido, sin embargo, se oxida a pH básico o neutro y en presencia de oxígeno o metales pesados como hierro y cobre genera al radical ascorbilo y ácido deshidroascórbico al recibir uno o dos electrones, respectivamente [8].

La hidrólisis del anión deshidroascorbato genera ácido 2,3-Dicetogulónico, que se disocia en ácido oxálico y diferentes compuestos de 4 carbonos (Figura 2) [8, 22].

Desde el punto de vista físico-químico la VitC es un ácido orgánico débil con un peso molecular de

176,12 g/mol, una molécula hidrófila, compuesta de seis carbonos, similar a la glucosa [23].

Es una molécula inestable que se degrada fácilmente por cambios de temperatura, exposición a la luz, condiciones aeróbicas (oxígeno), álcalis, cobre y metales pesados [24, 26].

Estos problemas de estabilidad conducen a una rápida oxidación de la vitamina cuando se expone al medio ambiente, perdiendo su eficacia y alterando sus propiedades.

Para la extracción o incorporación de la VitC en formulaciones tópicas se recomienda el uso de ácido acético y etanol. El agua también se reporta en la literatura como un medio para solubilizar esta vitamina [27].

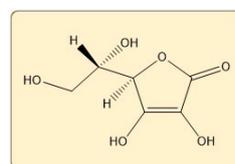


Figura 1. Enantiómero L del ácido ascórbico.

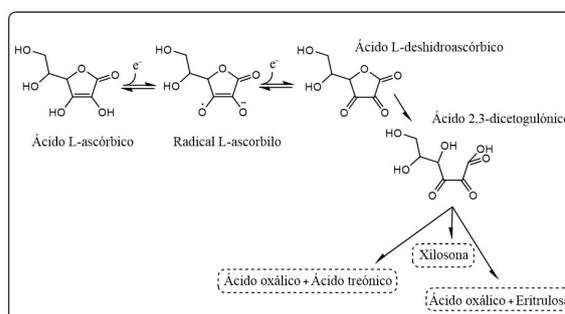


Figura 2. Metabolismo de la vitamina C.

En la actualidad, la ingesta diaria recomendada (IDR) de VitC varía ligeramente entre países, con diferentes recomendaciones definidas según grupo de edad, sexo y pertenencia a un grupo de riesgo (consumidor de tabaco y/o alcohol, ancianos institucionalizados, etc.). El promedio recomendado de VitC es de 60 mg/día, aunque estos requerimientos aumentan con la edad. Los hombres suelen necesitar mayores ingestas (90 mg/día) que las mujeres (75 mg/día). Sin embargo, las mujeres embarazadas y lactantes requieren una IDR mayor de 85 mg/día y 120 mg/día respectivamente. Por último, las personas en riesgo como los fumadores necesitan 35 mg/día más de VitC que las personas que no fuman [28].

Al abordar las recomendaciones para la ingesta de VitC, también es necesario describir su disponibilidad a partir de fuentes exógenas. Los seres humanos generalmente consumen VitC por vía oral con una posterior absorción y distribución gastrointestinal. Las fuentes naturales de VitC se encuentran en los alimentos [29].

Esencialmente se encuentra en frutas, verduras y legumbres que constituyen el 86% de la contribución total [30].

Las fuentes de frutas ricas incluyen melón, toronja, kiwi, mango, naranja, fresas, mandarina, sandía, entre otras. Además, los jugos de frutas que contienen abundante VitC incluyen jugos de toronja y naranja.

Algunos ejemplos de fuentes vegetales ricas en VitC incluyen espárragos, brócoli, coles de Bruselas, repollo, coliflor, pimientos (rojos o verdes), plátanos, papas y tomates [29].

Una dieta normal aporta las cantidades imprescindibles para cubrir nuestras necesidades diarias. El consumo de 5 porciones de frutas y verduras al día proporciona una cantidad superior a 60 mg/día [30].

Existen numerosas variables que afectan el contenido de VitC de fuentes naturales. Entre los más importantes se encuentran la temporada de cosecha, la duración del transporte al mercado, el período de almacenamiento y las prácticas de cocción.

Por otro lado, VitC está disponible como suplemento en comprimidos y en polvo en muchas dosis. El VitC se incluye en muchas formulaciones multivitamínicas que se venden colectivamente como un suplemento “antioxidante”.

### 3. Vitamina C como agente multifuncional

La VitC es uno de los antioxidantes más potentes de la piel. Neutraliza el estrés oxidativo mediante un proceso de transferencia y/o donación de electrones reduciendo los efectos de los rayos solares y colabora en procesos de inflamación y cicatrización. A continuación, resumimos las principales funciones del VitC a nivel del tejido cutáneo.

#### a. Protección contra el fotoenvejecimiento.

El envejecimiento se caracteriza por el deterioro funcional de los tejidos a lo largo del tiempo, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a las enfermedades y la muerte. En la piel, el envejecimiento puede ser causado por agentes tanto intrínsecos (factores genéticos) como extrínsecos (luz UV, el tabaquismo y contaminación ambiental) [31]. La exposición total, denominada como exposoma [32] produce pérdida de elasticidad, atrofia de la piel, prominencia vascular y arrugas [7, 33, 34].

En particular, el fotoenvejecimiento explica la mayoría de los síntomas del envejecimiento acelerado observados en la piel expuesta a los rayos UV del sol [35].

La consecuencia de esta exposición prolongada es el agotamiento de micronutrientes y/o vitaminas en la piel [36]. Por otro lado, la exposición regular a contaminantes ambientales promueve, a largo plazo, la inducción de la señalización del fenotipo secretor asociado a la senescencia donde las células no pueden dividirse a pesar de ser metabólicamente activas. Además, se asume que la exposición a la luz UV, el ozono y los gases de escape de diesel promueven el desarrollo/exacerbación de trastornos inflamatorios de la piel como la psoriasis y la dermatitis atópica [37-39]

Todas estas manifestaciones fisiológicas reflejadas en la piel se basan en el desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad del sistema tegumentario para decodificar rápidamente reactivos intermedios o reparar el daño resultante [7].

Específicamente, el principio del fotoenvejecimiento se produce a través del ácido transurocánico, un subproducto de la filagrina presente en la piel. Este subproducto actúa como cromóforo para los fotones de los rayos solares generando la formación de oxígeno singlete que conduce a la formación de ROS y RL [40-42].

Las ROS inducidas por UV desencadenan una regulación positiva de factores como el factor nuclear B y la proteína de activación 1 (AP-1), por otro lado, genera una regulación negativa

del factor de crecimiento transformante  $\beta$ . En conjunto, estas proteasas producen un aumento de las metaloproteinasas de la matriz (MPM), lo que resulta en una degradación del colágeno [43, 44].

Los RL son moléculas altamente tóxicas e inestables que pueden dañar el ADN, las proteínas y las membranas celulares [45].

Como se mencionó anteriormente, VitC actúa neutralizando el estrés oxidativo a través de un proceso de transferencia/donación de electrones [46-48].

VitC es capaz no solo de reducir especies inestables de radicales de oxígeno, sino también de nitrógeno y azufre [49].

Los estudios en animales muestran que la aplicación tópica de VitC antes de la exposición a los rayos UVB reduce las arrugas de la piel en ratones [50] y protege de lesiones fototóxica de los rayos UVB y UVA en diferentes modelos de animales [51, 52].

Por su parte, diversos estudios en humanos han demostrado mejoras significativas en las evaluaciones clínicas y estudio de la histología de la piel fotoenvejecida luego de la aplicación diaria de VitC a diferentes concentraciones [11, 17, 53-55]. Estos antecedentes plantean la idea de que la VitC podría usarse tópicamente para la prevención y corrección del envejecimiento de la piel humana [48].

b. Protección contra la inmunosupresión inducida por rayos UV.

La acción de la VitC como cofactor de un gran número de enzimas biosintéticas y reguladoras de genes juega un papel clave en sus efectos inmunomoduladores. La VitC estimula la migración de neutrófilos al sitio de la infección, mejora la fagocitosis y la generación de oxidantes y la destrucción de microbios. Asimismo, mejora la apoptosis de los neutrófilos y el aclaramiento de los macrófagos y disminuye la necrosis de neutrófilos [56].

Por otro lado, se ha demostrado que las soluciones tópicas que contienen VitC previenen la reducción de las células de Langerhans por los rayos UV [57].

En base a estos antecedentes, se puede decir que la VitC es necesaria para que el sistema inmunológico genere y mantenga una respuesta adecuada frente a agentes extraños.

c. Protección contra la fotocarcinogénesis.

La fotocarcinogénesis está desencadenada por mutaciones del dímero de timina y por eritemas inducidos por UV. Además, las ROS inducidas por rayos UV inducen mutaciones en el gen p53, que afectan la reparación del ADN dañado e inducen un proceso de muerte celular programada (apoptosis) [58]. En trabajos de investigación, la aplicación de VitC tópica ha demostrado que reduce el eritema inducido por los rayos UVB en un 52% y la formación de células apoptóticas por quemaduras solares entre un 40% y un 60% [59]. Además, se ha demostrado que las soluciones que contienen VitC reducen los dímeros de timina inducidos por los rayos UV, lo que potencialmente reduce el riesgo de la fotocarcinogénesis [60].

d. Síntesis de colágeno.

El colágeno comprende el 70% de la piel y es destruido por las ROS. Según diferentes investigaciones, la VitC estimula la biosíntesis de colágeno en cultivos de fibroblastos a través de un aumento de la transcripción de genes y de la estabilización de las transcripciones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del colágeno tipo I y III [61-63].

Además, reduce la producción de metaloproteinasas, responsables de la degradación del colágeno [64]. De la misma manera, estimula la síntesis de ceramidas a partir de queratinocitos, contribuyendo a una barrera lipídica competente en la epidermis [65] y, lo que es más importante, sirve como cofactor para prolil y lisil hidroxilasa, enzimas clave que reticulan y estabilizan las fibras de colágeno [66].

e. Cicatrización.

Debido a que la VitC es un estabilizador del colágeno, actuando como cofactor de varias enzimas (como por ejemplo la lisil hidroxilasa y la prolil hidroxilasa), se puede decir que es un componente crítico para la cicatrización de heridas [67].

Se ha recomendado VitC en el tratamiento previo y posterior en pacientes sometidos a rejuvenecimiento cutáneo con láser demostrando una disminución del grado y duración del eritema inducido por el láser CO2 [68].

Por otro lado, se ha evidenciado una mejora en la cicatrización de heridas en ratones diabéticos luego de ser tratados con una película constituida por celulosa, VitC y propóleo [69].

f. Reabastecedor de vitamina E.

La vitamina E (VitE) es un antioxidante lipofílico asociado a la protección de las membranas celulares contra el estrés oxidativo y en la conservación de la red de colágeno en la piel. Al igual que la VitC, sus niveles se reducen rápidamente después de la exposición a los rayos UV [70].

Los estudios muestran que la VitC participa en la reducción de VitE oxidada [71], permitiendo su regeneración en tejidos. Esto evidencia la necesidad de ambos micronutrientes en la piel [72].

Por otro lado, numerosos trabajos de investigación han encontrado que aunque las VitE y VitC funcionan solas como antioxidantes, actúan mejor en esta capacidad cuando se usan de manera conjunta [55].

g. Efecto antipigmentario.

Por vía tópica, la VitC es eficaz en el tratamiento de la hiperpigmentación, el melasma y las manchas solares [73]. Específicamente, el AA interactúa con los iones de cobre en el sitio activo de la enzima tirosinasa, inhibiendo así la acción de la enzima. La tirosinasa es la principal enzima responsable de convertir la tirosina en melanina, lo que reduce la formación de melanina, que es el principal pigmento responsable del color de la piel [74].

Un estudio clínico en 40 pacientes examinó el efecto de una formulación tópica que contiene VitC al 25% y un potenciador de la penetración químico. Los resultados informaron una disminución significativa en la pigmentación causada por el melasma

después de 16 semanas de haberse aplicado el tratamiento [75].

h. Otras aplicaciones.

Además de las funciones mencionadas anteriormente, se ha evidenciado que la VitC, a nivel sistémico, actúa tanto en la epigenética como en la síntesis de inmunoglobulinas, en la producción de interferón y en factores reguladores tumorales. Los estudios también discuten su eficacia como pro-oxidante en las células cancerosas, su papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los tratamientos para la infertilidad masculina [49].

Aunque décadas de trabajo se han centrado en la aplicación tópica de antioxidantes para aliviar y/o prevenir las afecciones mencionadas anteriormente, se cree que la intervención tópica por sí sola no es suficiente para tratar estas alteraciones cutáneas, por lo que un enfoque de dos vertientes (tópico y oral) permitiría optimizar la protección antioxidante VitC contra el desarrollo/exacerbación del envejecimiento prematuro causado por la luz solar [5].

#### 4. Formulaciones tópicas y derivados de la vitamina C.

El pH o temperaturas elevadas, la presencia de oxígeno disuelto y las cantidades catalíticas de iones metálicos son factores que aumentan la velocidad de degradación de la VitC [76].

Los primeros productos contenían sólo el enantiómero L del ácido ascórbico. Estas formulaciones a menudo se vuelven amarillas debido a la formación de ácido dehidroascórbico, producto de la oxidación de la VitC que se forma después de la exposición al aire.

Para una penetración óptima de la barrera epidérmica, las formulaciones acuosas de VitC deben tener un pH por debajo del pKa (4,2).

Para solucionar estos continuos inconvenientes se han puesto a consideración algunas estrategias como la encapsulación, el uso de pH bajo, el envasado en ausencia de oxígeno e inclusión de electrolitos y otros antioxidantes [77-79].

Las formulaciones convencionales para mejorar la eficacia y estabilidad de VitC se han formulado en

sistemas anhidros, en solución o en otros sistemas como emulsiones, microemulsiones y emulsiones múltiples O/W/O (Aceite/Agua/Aceite) [80]. Con el mismo objetivo, se han descrito un abanico de opciones muy heterogéneas de sistemas de administración basados en nano/micropartículas y nuevas formulaciones cosméticas para aplicaciones tópicas. Algunos ejemplos de estas aplicaciones van desde liposomas cargados negativamente [81], liposomas de fosfatidilcolina [82], liposomas recubiertos de pectina [83] hasta niosomas [84], sistemas de nanopartículas en gel [85], micropartículas de lípidos sólidos [86], entre otros.

Ante la inestabilidad de la VitC, la industria cosmética recurrió también a derivados más estables y fáciles de formular, como palmitato de ascorbilo [87, 88], tetraisopalmitato de ascorbilo [89, 90], ascorbil fosfato de magnesio [91, 92], ascorbil fosfato de sodio [93, 94], ascorbil glucósido [95, 96] y alcanosatos de ácido 6-O-ascórbico [97, 98].

## 5. Conclusiones

La VitC ha sido ampliamente estudiada y aplicada como tratamiento para el escorbuto y en las últimas décadas como antioxidante y cofactor en la síntesis de colágeno. Sin embargo, los estudios muestran que la VitC es una molécula versátil que se puede utilizar en muchos campos de la ciencia.

Por vía tópica, la VitC es eficaz para la prevención del fotodaño cutáneo y el envejecimiento de la piel causado por los rayos UV. Además, es utilizada en el tratamiento de la hiperpigmentación, de la fotocarcinogénesis y de la inmunosupresión generada por los rayos solares. Por otro lado, participa en la síntesis del colágeno, la restitución de la VitE y la cicatrización de heridas.

## Referencias bibliográficas

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition. New York: McGraw-Hill; 2008. 654 p.
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol. 1956;11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
3. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photo-protection: A critical review. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):1013-24. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009

A nivel sistémico, la VitC actúa en la epigenética como en la síntesis de inmunoglobulinas, en la producción de interferón y en factores reguladores de tumores. Los estudios también discuten su eficacia como pro-oxidante en las células cancerosas, su papel en las enfermedades neurodegenerativas y en los tratamientos para la infertilidad masculina.

A pesar de esto, la inestabilidad de la VitC y su carácter hidrófilo siempre han limitado su empleo. En los últimos años, se han desarrollado algunos sistemas de administración (nano/micropartículas, liposomas, emulsiones, coageles los cuales se pueden definir como estructuras de cristal líquido formadas por la autoagregación de derivados alquílicos de la VitC, etc.) que parecen superar estas limitaciones mediante una mejor vehiculización de la VitC. Además, los estudios realizados han permitido un mejor conocimiento de esta molécula, lo que se ha traducido en el desarrollo de derivados más estables con diferentes propiedades químicas.

Por lo tanto, es posible concluir que aunque la utilización de VitC mediante aplicación tópica sigue siendo un desafío, no debemos perder de vista los nuevos avances que buscan desarrollar formulaciones más estables y permeables para lograr resultados más prometedores.

## Agradecimientos

Se agradece a la Universidad Nacional de Córdoba, a la Universidad Nacional de Villa María y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

4. Mariaca CJ, Zapata M, Uribe P. Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2016;24(3):162-73.
5. Woodby B, Penta K, Pecorelli A, Lila MA, Valacchi G. Skin health from the inside out. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2020;11:235-54. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051722
6. Oresajo C, Pinnell S. Review of photodamage and oxidative stress and protection provided by topical antioxidants. *Eur Dermatol.* 2011;5(1):32-5.
7. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical vitamin C and the skin: mechanisms of action and clinical applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(7):14-7.
8. Lohmann W, Winzenburg J. Structure of ascorbic acid and its biological function: V. transport of ascorbate and isoascorbate across artificial membranes as studied by the spin label technique. *Z Naturforsch C Biosci.* 1983;38(11-12):923-5. doi: 10.1515/znc-1983-11-1207
9. Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:S3-S17. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00121-7. PMID: 12460712
10. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients.* 2017;9(8):866. doi: 10.3390/nu9080866
11. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(10):1355-62. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01042-0.
12. Schaus R. The vitamin C content of human pituitary, cerebral cortex, heart, and skeletal muscle and its relation to age. *Am J Clin Nutr.* 1957;5(1):39-41. doi: 10.1093/ajcn/5.1.39.
13. Kirk JE. Variations with age in the tissue content of vitamins and hormones. En: Harris RS, Wool IG, editores. *Vitamins & Hormones*, vol. 20. Academic Press; 1962. p. 67-139.
14. Rhie G, Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5):1212-7. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01469.x.
15. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):143-6. doi: 10.4103/2229-5178.110593
16. Talakoub L, Neuhaus IM, Yu SS. Cosmeceuticals. En: Alam M, Gladstone HB, Tung RC, editores. *Cosmetic dermatology*. Vol. 1. Gurgaon: Saunders Elsevier; 2009. p. 13-4.
17. Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photo damaged skin topography. *AOHNS.* 1999;125(10):1091-8. doi:10.1001/archotol.125.10.1091
18. Levine M, Wang J, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *PNAS USA.* 2001;98(17):9842-6. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.171318198>
19. Colven RM, Pinnell SR. Topical vitamin C in aging. *Clin Dermatol.* 1996;14(2):227-34. doi: 10.1016/0738-081x(95)00158-c.
20. Ravetti S, Clemente C, Brignone S, Hergert L, Allemandi D, Palma S. Ascorbic Acid in Skin Health. *Cosmetics.* 2019;6(58):1-8.
21. Tóth SZ, Lőrincz T, Szarka A. Concentration does matter: the beneficial and potentially harmful effects of ascorbate in humans and plants. *Antioxid Redox Sign.* 2018;29(15): 1516-33. doi: 10.1089/ars.2017.7125.
22. Nemet I, Monnier VM. Vitamin C degradation products and pathways in the human lens. *J Biol Chem.* 2011;286(43):37128-36. doi: 10.1074/jbc.M111.245100
23. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):143-6. doi: 10.4103/2229-5178.110593
24. Dalcin KB, Schaffazick SR, Guterres SS. Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: aplicações e

- estabilidade [Internet]. Caderno de farmácia. 2003;19(2):69-79. [consultado 15 Nov 2020] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10183/19751>
25. Janda K, Kasprzak M, Wolska J. Vitamin C-structure, properties, occurrence and functions. *Pomeranian J Life Sci.* 2015;61(4):419-25.
  26. Pielesz A, Biniś D, Bobiński R, Sarna E, Paluch J, Waksmańska W. The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A.* 2017;185(5):279-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.055>
  27. Aristizábal-Alzate CE. Determinación numérica de la solubilidad de la vitamina C en diferentes solventes, para la extracción selectiva o para la incorporación en formulaciones orientadas al cuidado, bienestar y salud de la piel. *Dyna.* 2016;83(199):191-7.
  28. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 2000. doi: 10.17226/9810
  29. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1):18-35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272
  30. Valdés F. Vitamina C. *Actas dermo-sifiliográficas.* 2006;97(9):557-68. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73466-4
  31. Vierkotter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermato-Endocrinology.* 2012;4(3):227-31. doi: 10.4161/derm.19858.
  32. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847-50. doi: 10.1158/1055-9965
  33. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(Suppl. 2):s12-16.
  34. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, Ahmad H, Uitto J. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* 2002;11(5):398-405. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2002.110502.x>
  35. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of the skin. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, editores. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine.* 6th ed., New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1386-98.
  36. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(47):17589-94. doi: 10.1073/pnas.0608757103
  37. Krämer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D, Behrendt H, Kuhlbusch T, Hochadel M, Wichmann HE, Heinrich J; GINIplus and LISApplus study groups. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci.* 2009;56(2):99-105. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.07.014.
  38. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy.* 1996;51:532-9.
  39. Xu Z, Xu X, Zhong M, Hotchkiss IP, Lewandowski RP, Wagner JG, Bramble LA, Yang Y, Wang A, Harkema JR, Lippmann M, Rajagopalan S, Chen LC, Sun Q. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Part Fibre Toxicol.* 2011;8:20. doi: 10.1186/1743-8977-8-20.
  40. Tyrrell RM. Solar ultraviolet A radiation: an oxidizing skin carcinogen that activates heme oxygenase-1. *Antioxid Redox Sign.* 2004;6(5):835-40. doi: 10.1089/ars.2004.6.835
  41. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;860479. doi: 10.1155/2014/860479

42. Hanson KM, Simon JD. Epidermal transurocanic acid and the UV-A-induced photoaging of the skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(18):10576-8. doi: 10.1073/pnas.95.18.10576.
43. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature*. 1996;379 (6563):335-9. doi: 10.1038/379335a0
44. Fuks KB, Woodby B, Valacchi G. Skin damage by tropospheric ozone. *Hautarzt*. 2019;70(3):163-8. doi: 10.1007/s00105-019-4361-4.
45. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013-24. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.009.
46. Farris PK. Cosmeceuticals: vitamin C. En: Draealos ZD, Dover JS, Alam M, editores: *Cosmeceuticals. Procedures in Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. New York: Saunders Elsevier; 2009. p. 51-6.
47. Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, Wang Y, Levine M. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001;27(2):137-42. doi: 10.1046/j.1524-4725.2001.00264.x
48. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Photoaging. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(2):95-102.
49. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *NBM*. 2020;24:102117. doi: 10.1016/j.nano.2019.102117
50. Bissett DL, Chatterjee R, Hannon DP. Photoprotective effect of superoxide-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1990;7(2):56-62.
51. Darr D, Dunston S, Faust H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Vener*. 1996;76:264-8. doi:10.2340/0001555576264268
52. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992;127:247-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x>
53. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg*. 2002;28(3):231-6. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01129.x
54. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nusgens B, Richard A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs placebo. *Exp Dermatol*. 2003;12(3):237-44. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00008.x
55. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):866-74. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.425>
56. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
57. Matsui MS, Hsia A, Miller JD, Hanneman K, Scull H, Cooper KD, Baron E. Non-sunscreen photoprotection: antioxidants add value to a sunscreen. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):56-9. doi: <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.14>
58. Meplan C, Richard MJ, Hainaut P. Redox signaling and transition metals in the control of the p53 pathway. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(1):25-33. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00297-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00297-X)
59. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992;127:247-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x>
60. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):418-25. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.004

61. Peterkofsky B. The effect of ascorbic acid on collagen polypeptide synthesis and proline hydroxylation during the growth of cultured fibroblasts. *Arch Biochem Biophys.* 1972;152(1):318-28. doi: 10.1016/0003-9861(72)90221-4
62. Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1994; 103(2):228-32. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12393187.
63. Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age-related response of human dermal fibroblasts to L-ascorbic acid: study of type I and III collagen synthesis. *Compt Rendus Acad Sci III Sci Vie.* 1996;319(12):1127-32.
64. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, Richard A, Creidi P, Lapière CM. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):853-9. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01362.x
65. Ponec M, Weerheim A, Kempenaar J, Mulder A, Gooris GS, Bouwstra J, Mommaas AM. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):348-55. doi: 10.1111/1523-1747.ep12336024
66. Oresajo C, Stephens T, Hino PD, Law RM, Yatskayer M, Foltis P, Pillai S, Pinnell SR. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7(4):290-7. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00408.x
67. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Caref.* 2015;4(3):119-36. doi: 10.1089/wound.2013.0485
68. Alster TS, West TB. Effect of topical vitamin C on postoperative carbon dioxide laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg.* 1998;24(3):331-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04163.x
69. Voss GT, Gularte MS, Vogt AG, Giongo JL, Vaucher RA, Echenique JV, Fajardo AR. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing. *Int J Pharm.* 2018;552(1-2):340-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.009>
70. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1013-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.009>
71. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007;20:314-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00145.x>
72. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993;71(9):725-31. doi: <https://doi.org/10.1139/y93-109>
73. Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosm Dermatol.* 2012;11:310-7. doi:<https://doi.org/10.1111/jocd.12006>
74. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M, Hearing VJ. Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):751-61. doi: 10.1038/sj.jid.5700683
75. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, Kim J W, Park SW. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(2):74-81. doi: 10.2310/7750.2008.07092
76. Tsao CS, Young MA. A stabilized ascorbic acid solution. *Med Sci Res.* 1996;24(7):473-5.
77. Yang JH, Lee SY, Han YS, Park KC, Choy JH. Efficient transdermal penetration and improved stability of L-ascorbic acid. *Bull Korean Chem Soc.* 2003;24(4):499-503. doi: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2003.24.4.499>
78. Lee JS, Kim JW, Han SH, Chang IS, Kang HH, Lee OS, Oh SG, Suh KD. The stabilization of L-ascorbic acid in aqueous solution and water-in-oil-in-water double emulsion by controlling pH and electrolyte concentration. *J Cosm Sci.* 2004;55:1-12. doi: [https://doi.org/10.1111/j.0142-5463.2004.00223\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.0142-5463.2004.00223_1.x)
79. Sheraz MA, Ahmed S, Ahmad I, Vaid FHM, Iqbal K. Formulation and stability of ascorbic acid in topical preparations. *Sys Rev Pharm.* 2011;2(2):86-90. doi: 10.4103/0975-8453.86296

80. Humbert P, Louvrier L, Saas P, Viennet C. Vitamin C, aged skin, skin health. En: LeBlanc JG, editor. Vitamin C - an Update on Current Uses and Functions. London: IntechOpen; 2018. p. 51.
81. Maione-Silva L, Gava de Castro E, Leite T, Ramos E, Cleres L, Santana BA, Campos M, Martins E. Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Sci Rep.* 2019;9:522. doi: 10.1038/s41598-018-36682-9
82. Serrano G, Almudéver P, Serrano JM, Milara J, Torrens A, Expósito I, Cortijo J. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:591-9. doi: 10.2147/CCID.S90781
83. Zhou W, Liu W, Zou L, Liu W, Liu C, Liang R, Chen J. Storage stability and skin permeation of vitamin C liposomes improved by pectin coating. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;117:330-7. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.036
84. Apridamayanti P, Listiyana N, Desnita R. Formulation vitamin C using niosomes system span 80 in gel for increase stability and penetration in vitro. *Int J Pharmtech Res.* 2016;9(2):81-8.
85. Duarah S, Durai RD, Narayanan VB. Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. *Drug Deliv Transl Res.* 2017;7(5):750-60. doi: 10.1007/s13346-017-0398-z
86. Gu C, Hu C, Ma C, Fang Q, Xing T, Xia Q. Development and characterization of solid lipid microparticles containing vitamin C for topical and cosmetic use. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2016;118(7):1093-103. doi: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500373>
87. Perricone NV. The photoprotective and anti-inflammatory effects of topical ascorbyl palmitate. *J Dermatol.* 1993;1(1):5-10.
88. Moribe K, Limwikrant W, Higashi K, Yamamoto K. Drug nanoparticle formulation using ascorbic acid derivatives. *J Drug Deliv.* 2011;8:138929. doi:10.1155/2011/138929
89. Ochiai Y, Kaburagi S, Obayashi K, Ujiie N, Hashimoto S, Okano Y, Masaki H, Ichihashi M, Sakurai H. A new lipophilic pro-vitamin C, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid (VC-IP), prevents UV-induced skin pigmentation through its anti-oxidative properties. *J Dermatol Sci.* 2006;44(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.07.001>
90. Campos PM, Gianeti MD, Camargo FB Jr, Gaspar LR Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;82(3):580-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.08.009>
91. Kobayashi S, Takehana M, Itoh S, Ogata E. Protective effect of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate against skin damage induced by UVB irradiation. *Photochem Photobiol.* 1996;64(1):224-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb02447.x>
92. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M, Murata T, Ohnuma T, Quigley J, Dorsky A, Bucks D, Blanock K. Inhibitory effect of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(1):29-33. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90830-0
93. Špiclin P, Homar M, Zupančič-Valant A, Gašperlina M. Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J Pharm.* 2003;256(1-2):65-73. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00063-2
94. Nursal FK, Sumirtapura YC, Kartasasmita RE, Rahma H, Suciati T. Development and evaluation of sodium ascorbyl phosphate nanoemulsion for transcutaneous delivery. *Research J Pharm Tech.* 2020;13(7):3086-92. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00547.8
95. Hakozaiki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Tech.* 2006;12(2):105-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0909-752X.2006.00186.x>
96. Huang WY, Lee PC, Huang LK, Lu LP, Liao WC. Stability studies of ascorbic acid 2-glucoside in cosmetic lotion using surface response methodology. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2013;23(6):1583-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.111>

97. Palma S, Manzo R, Nostro PL, Allemandi D. Nanostructures from alkyl vitamin C derivatives (ASC<sub>n</sub>): properties and potential platform for drug delivery. *Int J Pharm.* 2007;345(1-2):26-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.09.014>
98. Palma S, Manzo R, Allemandi D, Fratoni L, Lo Nostro P. Coagels from ascorbic acid derivatives. *Langmuir.* 2002;18(24):9219-24. doi:<https://doi.org/10.1021/la026042d>

Este trabajo debe ser citado como:

Brignone SG, Ravetti S, Palma SD. Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):169-82.