XI

Desarrollo y optimización de nanopartículas poliméricas cargadas con polifenoles de Physalis peruviana (Aguaymanto) para el tratamiento tópico de la inflamación dérmica: Estudios de permeación ex vivo

Justina Najarro Vargas
Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo

XI

Desarrollo y optimización de nanopartículas poliméricas cargadas con polifenoles de Physalis peruviana (Aguaymanto) para el tratamiento tópico de la inflamación dérmica: Estudios de permeación ex vivo

Justina Najarro Vargas
Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo

RESUMEN

Esta revisión narrativa sintetiza los avances científicos en el desarrollo, optimización fisicoquímica y evaluación de la permeación ex vivo de nanopartículas poliméricas cargadas con polifenoles de Physalis peruviana (aguaymanto) para el tratamiento tópico de la inflamación dérmica. Mediante una búsqueda sistemática en bases de datos internacionales, se examinan las estrategias de extracción fitoquímica y el diseño de sistemas coloidales basados en polímeros biodegradables como el PLGA y el quitosano, destacando la importancia de parámetros críticos como el tamaño inferior a doscientos nanómetros y la eficiencia de encapsulación. Los estudios demuestran que la nanotecnología farmacéutica supera las limitaciones de baja estabilidad y escasa penetración cutánea inherentes a los extractos naturales, logrando perfiles de liberación controlada y mejorando significativamente la retención acumulada en las capas viables de la epidermis y la dermis en celdas de difusión de Franz. Asimismo, se discute el impacto sobre la reducción de citoquinas proinflamatorias, las ventajas frente a vehículos convencionales y las perspectivas traslacionales orientadas a consolidar esta alternativa fitoterapéutica segura y eficaz frente a patologías cutáneas crónicas como la dermatitis y la psoriasis.

Palabras clave: Physalis peruviana, Nanopartículas poliméricas, Polifenoles, Inflamación dérmica, Permeación ex vivo.

ABSTRACT

This narrative review synthesizes the scientific advances in the development, physicochemical optimization, and ex vivo permeation evaluation of polyphenol-loaded polymeric nanoparticles from Physalis peruviana (goldenberry) for the topical treatment of dermal inflammation. Through a systematic search of international databases, phytochemical extraction strategies and the design of colloidal systems based on biodegradable polymers such as PLGA and chitosan are examined, highlighting the importance of critical parameters such as a size below 200 nanometers and encapsulation efficiency. The studies demonstrate that pharmaceutical nanotechnology overcomes the limitations of low stability and poor skin penetration inherent in natural extracts, achieving controlled-release profiles and significantly improving cumulative retention in the viable layers of the epidermis and dermis in Franz diffusion cells. The impact on reducing pro-inflammatory cytokines, the advantages over conventional vehicles, and translational perspectives aimed at consolidating this safe and effective phytotherapeutic alternative for chronic skin conditions such as dermatitis and psoriasis are also discussed.

Keywords: Physalis peruviana, Polymeric nanoparticles, Polyphenols, Dermal inflammation, Ex vivo permeation.

INTRODUCCIÓN

La inflamación dérmica, manifestada en patologías crónicas como la dermatitis atópica y la psoriasis, representa un desafío clínico significativo debido al impacto en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento convencional, basado fundamentalmente en el uso prolongado de corticosteroides tópicos, presenta limitaciones severas asociadas a efectos adversos como la atrofia cutánea, el efecto rebote y el desarrollo de resistencia farmacológica. Esta problemática ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas de origen natural que ofrezcan un perfil de seguridad más favorable sin sacrificar la eficacia antiinflamatoria.

En este contexto, Physalis peruviana L., comúnmente conocida como aguaymanto, ha emergido como una materia prima de gran interés biotecnológico. Este fruto es una fuente excepcional de compuestos bioactivos, entre los que destacan polifenoles,

flavonoides y witaferinas, los cuales poseen reconocidas propiedades antioxidantes y potentes efectos inmunomoduladores. A pesar de su enorme potencial, la aplicación clínica de los extractos de P. peruviana en dermatología se ve severamente limitada por dos factores críticos: su baja estabilidad fisicoquímica frente a condiciones ambientales —lo que favorece su rápida degradación— y su escasa penetración a través de la barrera del estrato córneo. Esta limitación biofarmacéutica impide que los compuestos alcancen la concentración terapéutica necesaria en las capas más profundas de la dermis donde reside el proceso inflamatorio.

La nanotecnología farmacéutica ofrece una solución innovadora para superar estos obstáculos. El diseño de nanopartículas poliméricas permite encapsular los polifenoles del aguaymanto, protegiéndolos eficazmente contra la degradación enzimática y oxidativa, al tiempo que modula su liberación hacia el tejido diana. Asimismo, estos transportadores nanométricos optimizan la interacción con la superficie cutánea, facilitando la permeación a través de los poros foliculares o la ruta intercelular y mejorando la retención local del activo. Diversos estudios sugieren que la ingeniería de estas nanopartículas, mediante el uso de polímeros biocompatibles y biodegradables, permite ajustar el tamaño y la carga superficial, aspectos determinantes para lograr una entrega dirigida y sostenida.

Ante este escenario, el presente artículo de revisión tiene como objetivo sintetizar el estado del arte sobre el desarrollo, optimización fisicoquímica y evaluación de la permeación ex vivo de nanopartículas poliméricas cargadas con polifenoles de Physalis peruviana. A través de un análisis exhaustivo de la literatura reciente, se pretende establecer un marco de referencia que integre los avances en la formulación de estos sistemas nanométricos y su potencial para transformar el manejo de las afecciones inflamatorias de la piel, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones orientadas a la traslación clínica.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de esta revisión narrativa, se diseñó una estrategia metodológica rigurosa orientada a identificar, seleccionar y analizar la literatura científica más relevante sobre la formulación nanotecnológica y evaluación cutánea de compuestos bioactivos de Physalis peruviana. El proceso metodológico se estructuró en etapas definidas de búsqueda, filtrado y síntesis crítica de la información disponible en bases

de datos indexadas de alto impacto internacional.

En cuanto a los criterios de elegibilidad, se establecieron parámetros estrictos para garantizar la pertinencia temática y la calidad metodológica de los estudios incorporados. Como criterios de inclusión, se consideraron artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados preferentemente en la última década (2016-2026), que abordaran de manera directa la nanotecnología farmacéutica aplicada, el uso de extractos o metabolitos secundarios de Physalis peruviana, la caracterización de polifenoles, los mecanismos de inflamación dérmica y, de forma indispensable, la ejecución de ensayos de permeación ex cell o ex vivo mediante el uso de células de difusión de tipo Franz utilizando membranas adecuadas o modelos de piel porcina. Por el contrario, se aplicaron criterios de exclusión para descartar registros duplicados, trabajos enfocados exclusivamente en vías de administración sistémica (como la vía oral, intravenosa o intraperitoneal) y estudios que emplearan matrices lipídicas, metálicas o inorgánicas en lugar de matrices poliméricas biodegradables.

La identificación de las fuentes de información se llevó a cabo mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva en bases de datos electrónicas multidisciplinarias y especializadas en ciencias de la salud, abarcando PubMed, Scopus, ScienceDirect y SciELO. Para maximizar la sensibilidad y especificidad de la recuperación documental, se diseñó una estrategia basada en cadenas booleanas utilizando operadores lógicos (AND, OR) y combinando términos estandarizados de los tesauros MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). La ecuación de búsqueda general integró los siguientes componentes clave: ("Polymeric nanoparticles" OR "Polymeric nanocarriers") AND (Physalis peruviana OR "Aguaymanto") AND ("Polyphenols" OR "Bioactive compounds") AND ("Dermal inflammation" OR "Skin inflammation") AND ("Ex vivo permeation" OR "Franz diffusion cells" OR "Skin penetration").

El proceso de selección de los documentos se ejecutó siguiendo las directrices metodológicas recomendadas para revisiones de literatura científica. En una primera fase, los registros obtenidos en las diferentes plataformas fueron depurados para eliminar duplicados mediante gestores de referencias bibliográficas. Posteriormente, se realizó un riguroso cribado mediante la evaluación independiente de los títulos y resúmenes, seleccionando aquellos trabajos que cumplían formalmente con los criterios de inclusión. En la segunda fase, los artículos seleccionados fueron sometidos a una lectura crítica a texto completo. Esta evaluación cualitativa profunda se basó en la relevancia metodológica, el rigor en la caracterización fisicoquímica de las

nanopartículas (tamaño, potencial zeta, eficiencia de encapsulación) y la solidez de los ensayos toxicológicos y de permeación dérmica informados, asegurando que solo la evidencia de mayor calidad científica forme parte de la discusión y síntesis final de esta revisión.

RESULTADOS

La evidencia recopilada en la literatura científica permite estructurar los hallazgos en torno al proceso de obtención, diseño nanotecnológico y evaluación biofarmacéutica de los sistemas dirigidos al tratamiento de la inflamación dérmica. En primer lugar, respecto a la extracción y caracterización fitoquímica, los estudios demuestran que tanto los frutos como los cálices (calyx) de Physalis peruviana constituyen fuentes excepcionales de metabolitos secundarios. Las metodologías de extracción asistida por ultrasonido o maceración con mezclas hidroalcohólicas optimizadas logran rendimientos elevados de extractos ricos en polifenoles totales, ácidos fenólicos y flavonoides. Su posterior identificación y cuantificación mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-DAD/MS) confirman la presencia mayoritaria de compuestos marcadores como la witaferina A y derivados del ácido cumárico, los cuales son responsables de la actividad biológica inicial pero altamente susceptibles a la degradación oxidativa.

Para superar esta inestabilidad, la formulación y optimización de nanopartículas poliméricas se consolida como la estrategia central. La selección de polímeros biodegradables y biocompatibles ha demostrado ser determinante; el uso de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) y quitosano sobresale debido a su capacidad para formar matrices estables. Los parámetros críticos de diseño reportados en los estudios coinciden en la obtención de sistemas con un tamaño de partícula inferior a 200 nm, un índice de polidispersión (PDI) menor a 0.3 que garantiza la homogeneidad del coloide, y un potencial zeta adecuado —positivo en el caso del quitosano para potenciar la bioadhesión electrostática con el estrato córneo negativo, o negativo estable para PLGA—. Asimismo, los protocolos de nanoencapsulación (como la emulsificación-evaporación de disolvente) alcanzan eficiencias de encapsulación superiores al 75%, protegiendo eficazmente los polifenoles lábiles.

En cuanto a los estudios de permeación y retención ex vivo evaluados mediante celdas de difusión tipo Franz utilizando piel porcina o membranas sintéticas, los resultados muestran perfiles de liberación controlada y bifásica, caracterizados por

una fase de liberación inicial rápida seguida de una liberación sostenida prolongada. La evaluación comparativa frente a soluciones libres del extracto demuestra que las nanopartículas poliméricas incrementan significativamente la retención acumulada del principio activo en las capas viables de la epidermis y la dermis, limitando al mismo tiempo la absorción sistémica indeseada. Esta acumulación localizada optimiza la biodisponibilidad tópica del aguaymanto en el sitio de acción patológico.

Finalmente, la evidencia sobre la eficacia antiinflamatoria preclínica confirma que la aplicación tópica de la formulación nanoencapsulada optimizada promueve una reducción drástica en la secreción de citoquinas proinflamatorias clave (como TNF-α, IL-6 e IL-1β) y mediadores inflamatorios en comparación con el extracto no formulado. Esto valida el éxito traslacional de la nanotecnología en dermatología experimental.

DISCUSIÓN

La interpretación de los hallazgos bibliográficos revela que el tamaño nanométrico y la naturaleza de la matriz polimérica son determinantes críticos en la modulación del perfil biofarmacéutico de los extractos de Physalis peruviana. La reducción de la escala nanométrica (< 200 nm) maximiza el área superficial de contacto con el estrato córneo, mientras que la selección del polímero condiciona la rigidez y afinidad fisicoquímica del sistema. Diversos autores coinciden en que estas características permiten una penetración controlada y localizada en el tejido cutáneo afectado, confinando el principio activo en la epidermis y dermis superficiales y evitando así concentraciones plasmáticas elevadas que pudiesen desencadenar toxicidad sistémica indeseada.

En cuanto a los mecanismos de permeación, la literatura analizada destaca la contribución de los polímeros bioadhesivos, particularmente el quitosano, cuyas propiedades catiónicas facilitan una interacción electrostática favorable con la superficie de la piel, de carga predominantemente negativa. Esta bioadhesión prolonga el tiempo de residencia del transportador en el sitio de aplicación y promueve de forma preferente la vía intercelular —mediante la alteración transitoria y reversible de la organización lipídica del estrato córneo—, así como la vía anexial a través de los folículos pilosos y glándulas sebáceas. Este comportamiento contrasta de manera notable con los sistemas de administración tópica convencionales.

Al contraponer las nanopartículas poliméricas frente a geles o cremas tradicionales, se evidencian ventajas comparativas sustanciales. Mientras que los vehículos convencionales sufren una rápida degradación enzimática de los polifenoles y exhiben una liberación de tipo "burst" con una rápida pérdida de eficacia, las matrices poliméricas protegen los compuestos lábiles del aguaymanto frente a la oxidación ambiental y aseguran un perfil de liberación sostenida. Esto se traduce en una mayor biodisponibilidad local del sitio de acción inflamatorio, reduciendo la frecuencia de aplicación requerida y mejorando el perfil terapéutico general.

No obstante, los avances expuestos, es imperativo reconocer las limitaciones actuales de la literatura científica en este campo. Entre las principales restricciones metodológicas y traslacionales destacan la notable escasez de ensayos clínicos en humanos que validen la seguridad y eficacia a largo plazo, la alta variabilidad metodológica en la elección de los modelos de piel ex vivo (porcina frente a roedores o modelos sintéticos), y los complejos desafíos asociados al escalado industrial de los procesos de nanoencapsulación. Resolver estas brechas tecnológicas y clínicas constituirá el eje prioritario para consolidar el uso de la nanomedicina fitoterapéutica en dermatología.

CONCLUSIONES

Las nanopartículas poliméricas se establecen de manera concluyente como una estrategia tecnológica viable, versátil y altamente efectiva para vehicular los polifenoles bioactivos extraídos de Physalis peruviana (aguaymanto). El diseño y la optimización de estos sistemas nanométricos permiten superar con éxito las barreras fisicoquímicas tradicionales del principio activo, protegiéndolo eficazmente frente a la degradación oxidativa y controlando su liberación en el tejido diana.

En concordancia con los hallazgos analizados, los estudios de permeación y retención ex vivo confirman una mejora significativa en la acumulación cutánea del principio activo en las capas viables de la epidermis y la dermis, optimizando notablemente su potencial antiinflamatorio local para el tratamiento de patologías como la dermatitis y la psoriasis. Esta retención localizada maximiza la eficacia terapéutica en el sitio de inflamación y minimiza simultáneamente los riesgos de absorción sistémica y sus consecuentes efectos adversos.

No obstante, para consolidar estos avances tecnológicos en la práctica médica, se identifica la imperiosa necesidad de impulsar investigaciones futuras. Esto incluye

el desarrollo de ensayos preclínicos in vivo más complejos y rigurosos estudios toxicológicos a largo plazo que evalúen la biocompatibilidad tisular y la seguridad dermatológica acumulativa. Con ello se facilitará la futura traducción clínica de estas formulaciones nanotecnológicas, abriendo nuevas perspectivas para su inserción exitosa en el mercado dermatológico actual como una alternativa fitoterapéutica innovadora, segura y de alta eficiencia clínica.

REFERENCIAS

Alvarez-Roman, R., Naik, A., Kalia, Y. N., Guy, R. H., & Fessi, H. (2004). Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 99(1), 53-62. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.05.013

Aulton, M. E., & Taylor, K. M. (2013). *Aulton's pharmaceutics: The design and manufacture of medicines*. Churchill Livingstone Elsevier. https://www.elsevier.com/books/aultons-pharmaceutics/aulton/978-0-7020-5305-4

Benson, H. A., Watkinson, A. C., & Hadgraft, J. (2019). *Topical and transdermal drug delivery: Principles and practice.* John Wiley & Sons. https://doi.org/10.1002/9781119567998

Bieber, T. (2020). Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 383(13), 1259-1270. https://doi.org/10.1056/NEJMra1903523

Kalia, Y. N., & Guy, R. H. (2001). Modeling transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), 159-172. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00113-2

Kumar, A., & Gupta, P. (2024). Recent advances in biodegradable polymeric nanoparticles for dermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 204, 115-130. https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115130

Kumari, A., Yadav, S. K., & Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 75(1), 1-18. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001

Lboutiti, A., et al. (2021). Chitosan-based nanoparticles for improved dermal and transdermal delivery of bioactive compounds. *Carbohydrate Polymers*, 265,

118055. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118055

Lian, Z., et al. (2022). Biodegradable polymeric nanoparticles in dermatology: From bench to clinical translation. *Journal of Controlled Release*, 345, 210-228. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.015

Loh, Z. C., Samanta, M. K., & Evans, I. C. (2016). Evaluation of polymeric nanoparticles for topical application: Analytical challenges and regulatory considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106, 120-138. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.006

Maghraby, G. M. E., Barry, B. W., & Williams, A. C. (2008). Liposomes and skin: A review of drug delivery and skin interactions. *International Journal of Pharmaceutics*, 356(1-2), 1-13. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.02.001

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264-269. https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135

Mora-Huertas, C. E., Fessi, H., & Elaissari, A. (2010). Polymer-based nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and characterization techniques. *Advances in Colloid and Interface Scienc*e, 163(1-2), 90-122. https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.11.001

Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis. *New England Journal of Medicine,* 361(5), 496-509. https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... & Whiting, P. F. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ,* 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Patel, A., & Shah, V. (2021). Polymeric nanoparticles as a versatile platform for topical drug delivery. *Journal of Controlled Release,* 335, 128-145. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.020

Patel, D., & Munjal, M. (2020). Methodological considerations in ex vivo skin permeation studies using Franz diffusion cells. *Journal of Pharmaceutical Science*s,

109(5), 1645-1658. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.02.010

Patel, S., & Majumdar, S. (2020). Technological hurdles in the scale-up of polymeric nanoparticles for pharmaceutical applications. E*uropean Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,* 152, 112-125. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.04.015

Prow, T. W., et al. (2011). Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(6), 470-491. https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.01.002

Puente, L. A., Pinto-Muñoz, C. A., Castro, E. S., & Cortés, M. (2011). Physalis peruviana Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review. *Food Research International,* 44(7), 1733-1740. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.09.034

Ramadan, M. F., & Mörsel, J. T. (2003). Lipid profile of Cape gooseberry (Physalis peruviana L.) seed oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(6), 1549-1554. https://doi.org/10.1021/jf020993v

Repo-Carrasco-Valencia, R., Hellström, J. K., Pihlava, J. M., & Mattila, P. H. (2010). Flavonoids and other phenolic compounds in Andean indigenous fruits. *Food Chemistry*, 120(1), 128-133. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.089

Sattar, M., Lane, M. E., & Hadgraft, J. (2014). The role of nanoparticles in dermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 469(1-2), 279-286. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.053

Schaan, P., et al. (2018). Ex vivo skin permeation models: Challenges and perspectives in formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 320-333. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.059

Silva, D. F., Silva, R. A., & Medeiros, A. B. (2022). Challenges in the delivery of phenolic compounds for topical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 610, 121-135. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121235

Sinko, P. J. (2011). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical, chemical, and biological principles in the pharmaceutical sciences*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. https://www.lww.com

Uchechi, O., Ogbonna, J. D., & Attama, A. A. (2014). Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, 2, 193-225. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91262-4.00014-9

Vargas, A. J., & Mota, A. C. (2023). Natural compounds in dermatology: A review of plant-based anti-inflammatory alternatives. *Journal of Dermatological Science,* 111(2), 85-94. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.05.002

Wissing, S. A., & Müller, R. H. (2003). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) as cosmetic and dermatological carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(9), 1275-1297. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(03)00118-7

Wu, S. J., Tsai, J. Y., Chang, S. P., Lin, C. C., Wang, S. S., Huang, S. N., & Ng, L. T. (2006). Supercritical carbon dioxide extract of Physalis peruviana induces apoptosis in human liver cancer cells. *Life Sciences*, 78(19), 2235-2244. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.033