

Nuevos despigmentantes cutáneos (II). Diacetil boldina

Las nuevas moléculas despigmentantes retardan el proceso de la síntesis de melaninas, lo que proporciona una tonalidad más clara y luminosa a la epidermis. Por este motivo, también se están incluyendo en otros tipos de cosméticos como, por ejemplo, cremas de día, tratamientos antifatiga, preparados antienviejimiento, etc.

A continuación analizaremos la molécula despigmentante diacetil boldina, que tiene las siguientes características:

- Es una molécula semisintética obtenida a partir de plantas. Su estructura se muestra en la figura 1.
- Se comercializa en solución oleosa, valorada al 0,1% (INCI: caprylic/capric triglyceride, diacetyl boldine)¹.
- La dosis de uso recomendada es del 4%, que equivale a 40 ppm de principio activo.

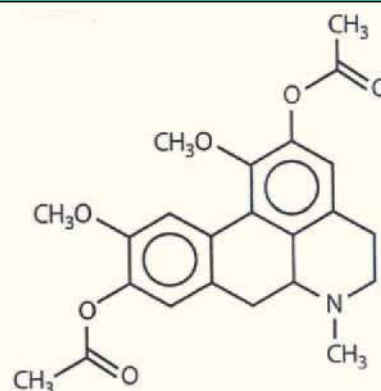
Mecanismo de acción

Diacetil boldina (DAB) es un antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos y un regulador del flujo de Ca^{2+} en melanocitos y queratinocitos. Como resultado final, DAB produce la estabilización de la enzima tirosinasa en su forma inactiva, no fosforilada. Conviene destacar que este mecanismo de acción es poco habitual entre las sustancias despigmentantes, ya que la enzima tirosinasa no resulta directamente inhibida por competición, sino que permanece estabilizada en su forma inactiva.

Fundamento del mecanismo de acción²

Está demostrado que el nivel intracelular de Ca^{2+} causa respuestas en las células y modula las enzimas implicadas en procesos que activan otros mensajeros intra o extracelulares. Por ejemplo, hay estudios que demuestran que la radiación UV causa que se duplique el nivel de Ca^{2+} intracelular. Se ha comprobado que Ca^{2+} aumenta la eficacia de la fijación de la hormona α -MSH (o melanotropina) sobre sus receptores, y que interviene en la respuesta a esta estimulación por activación de

Fig. 1. Fórmula estructural de diacetil boldina.



la adenilciclase y de la pretilosinasa presente en las membranas de los melanosomas. Pero el descubrimiento más importante ha permitido saber que el bloqueo de los receptores α - y β -adrenérgicos con antagonistas inhibe la respuesta de los melanóforos al ión Ca^{2+} . Estos hallazgos muestran la estrecha relación que hay entre las variaciones de los niveles de Ca^{2+} intracelular y las respuestas celulares a la estimulación de los receptores de membrana alfaadrenérgicos y a α -MSH. La vía alfaadrenérgica se ha estudiado con detalle, ya que afecta a los dos tipos de células que intervienen en el proceso de melanogenia: los melanocitos y los queratinocitos.

Investigaciones recientes indican la presencia de 7.000 receptores betaadrenérgicos y 4.000 receptores alfaadrenérgicos en la superficie de cada melanocito cuando están en contacto con queratinocitos bien diferenciados. Estos queratinocitos secretan catecolaminas —adrenalina es la más importante— que regulan la homeostasis de Ca^{2+} y la melanogenia. Las catecolaminas producen un aumento del inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol y la consiguiente activación de la tirosinasa proteincinasa (PKC)-dependiente. Se ha comprobado que el número de receptores alfaadrenérgicos expresados sobre el melanocito depende del flujo de entrada de Ca^{2+} en la célula y de la cantidad de catecolaminas secretadas por los queratinocitos (fig. 2).

La importancia de la ruta adrenérgica queda de manifiesto con estudios que obtienen una inhibición del 90% en la actividad de la tirosinasa de melanocitos humanos tras la exposición a un antagonista alfaadrenérgico. Sorprendentemente, esta inhibición no se debe a la competición por el sustrato o a una menor biosíntesis de la enzima, ya que las concentraciones de ARN_m y enzima permanecen constantes en presencia de antagonista alfaadrenérgico, sino que la causa el bloqueo de la cascada fosfolipasa C/IP3/PKC (fig. 3). En efecto, PKC requiere Ca^{2+} para fosforilar la tirosinasa inactiva y convertirla en enzima activa, y los antagonistas α_1 bloquean esta etapa mediante la regulación de la entrada de Ca^{2+} . En consecuencia, la modificación de los niveles de Ca^{2+} altera la regulación de la tirosinasa, que permanece en su forma inactiva en la membrana de los melanosomas.

Pruebas de eficacia

Diversos estudios¹ demuestran la actividad de diacetil boldina en concentración de 40 ppm.

Pruebas *in vitro*

El test sobre líneas de melanocitos B16 muestra una clara inhibición de la tirosinasa (-53%) y la disminución de la cantidad de melanina (-70%). Además, el test sobre melanocitos humanos da como resultado la disminución de la síntesis de melanina (-51%). Este resultado indica que DAB es hasta 30 veces más activa que el ácido kójico.

Pruebas *ex vivo*

Sobre piel reconstituida demuestran una disminución considerable de la pigmentación epidérmica

Pruebas *in vivo*

Se han realizado con un grupo de 20 voluntarios asiáticos, que aplicaron una crema con 40 ppm DAB, 2 veces/día, durante 2 meses. La medición de la claridad mediante cromimetría indica que, al final del estudio, se produce un aumento estadísticamente significativo de la claridad de la piel. Asimismo, la medición del índice de melanina mediante mexametría muestra una disminución significativa en este parámetro. Por otra parte, en el test de autoevaluación realizado por los voluntarios se obtienen resultados muy satisfactorios, ya que perciben la piel más clara (+71%), la atenuación de las zonas hiperpigmentadas (+54%), un as-

Fig. 2. El flujo de Ca^{2+} regula la diferenciación de los queratinocitos, la liberación de catecolaminas y la síntesis de receptores adrenérgicos en los melanocitos².

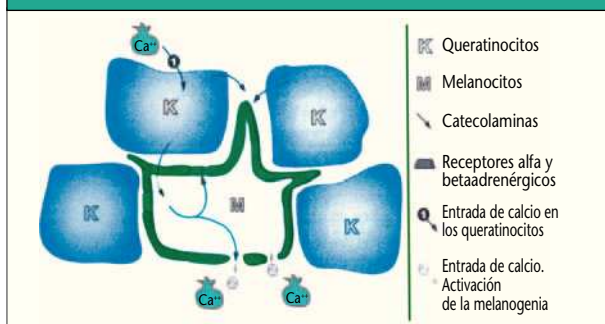
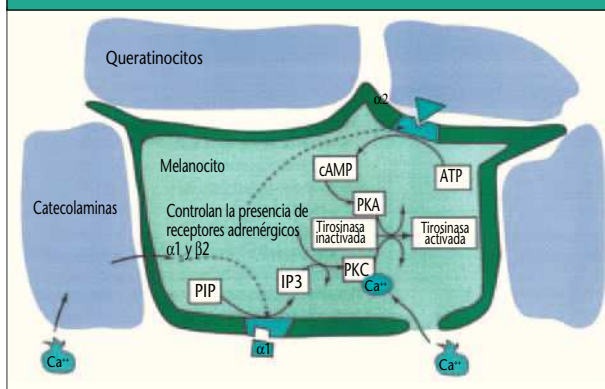


Fig. 3. Cascada fosfolipasa C/IP3/PKC.



pecto más uniforme (+65%) y mayor luminosidad (+74%) de la piel.

Un segundo estudio se ha realizado sobre 22 voluntarios caucásicos de $58 \pm 7,8$ años, con medición del índice de melanina en el léntigo senil. Los resultados obtenidos en el dorso de la mano tratada con crema que contiene DAB (40 ppm) se comparan con los obtenidos en la mano no tratada. El estudio muestra una significativa disminución del 23,4% en el índice de melanina de la piel. ■

Bibliografía

1. Información comercial de Lumiskin Sederma (Rpte. Croda).
2. Mas-Chamberlin C, Perchard O, Leroux R, et al. Di-acetyl-nor-aporphines: novel molecules and novel mechanism to inhibit melanogenesis. SÖFW-Journal. 2004;130:2-10..

M. TERESA ALCALDE y ALFONSO DEL POZO

UNIDAD DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA. BARCELONA.