

GORDANA VULETA<sup>1</sup>  
JELA MILIĆ<sup>1</sup>  
NEBOJŠA CEKIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za farmaceutsku  
tehnologiju i kozmetologiju,  
Farmaceutski fakultet, Beograd

<sup>2</sup>DCP–Hemigal, Leskovac

PREGLEDNI RAD

665.58+646.75

## SAVREMENI KOZMETIČKI PROIZVODI ZA NEGU KOŽE – FORMULACIJE I ZAHTEVI ZA KVALITET

*Efikasnost savremenih kozmetičkih proizvoda uglavnom podrazumeva multifunkcionalnost. Navedeni zahtevi nameću proizvođačima kozmetičkih sirovina i preparata stalno usavršavanje formulacija postojećih, emulzionih nosača za kozmetički aktivne supstance, upotrebu novih sirovina i tehnologija za izradu preparata, kao i razvoj potpuno novih nosača aktivnih komponenti i veliki broj različitih izvora i koncepta za dobijanje kozmetički aktivne supstance. U radu se analiziraju posebno zahtevi za kvalitet kozmetičkih sirovina i proizvoda i odgovarajući zakonski propisi.*

Savremeni proizvodi za negu kože moraju ispuniti visoke standarde i očekivanja potrošača koja se odnose na efikasnost, estetske parametre i kompatibilnost sa kožom i životnim okruženjem, odnosno, potrebno je da su bezbedni za potrošače. Efikasnost savremenih kozmetičkih proizvoda uglavnom podrazumeva multifunkcionalnost. Navedeni zahtevi nameću proizvođačima kozmetičkih sirovina i preparata stalno usavršavanje formulacija postojećih, emulzionih nosača za kozmetički aktivne supstance (KAS), upotrebu novih sirovina i tehnologija za izradu preparata, kao i razvoj potpuno novih nosača aktivnih komponenti i veliki broj različitih izvora i koncepta za dobijanje KAS [1].

### SAVREMENI NOSAČI ZA KAS

#### Emulzioni nosači KAS

Poznato je da se emulzije namenjene dnevnoj nezi kože, najčešće formulišu kao ulje u vodi (u/v) ili, ređe, kao višestruki (multipli) voda u ulju u vodi (v/u/v) sistemi, dok se za negu kože tokom noći preporučuje upotreba voda u ulju (v/u) ili ulje u vodi u ulju (u/v/u) sistemi.

Ovi nosači treba da funkcionišu kao specifični "delivery" sistemi, da pruže korisniku osećaj visoke elegancije i prijatnosti tokom i nakon primene, bez bojazni od eventualnih neželjenih efekata. Visoko sofisticirane formulacije kozmetičkih emulzija za negu kože postižu se kombinovanjem novih sirovina za stabilizaciju sistema (emulgatori, koemulgatori i stabilizatori) i primenom novih tehnika izrade. Predlažu se nove generacije emulgatora, koji na kožu ne deluju kao klasične površinski aktivne materije (PAM) zato što nisu agresivne, ne isušuju, ne ispiraju lipide sa površine kože i ne stupaju u interakcije sa proteinima kože. Potrošači očekuju da se

kremovi lako i brzo razmazuju i "upijaju", a da na koži obrazuju film koji nije sjajan i lepljiv [2].

#### Emulzioni sistemi (kremovi) tipa u/v

Noviji emulgatori tipa šećernih estara su primer savremenih PAM sa dobrim karakteristikama u kontaktu sa kožom. Oni su kompatibilni sa kožom, ne sadrže etilen oksid, biodegradabilni su i dobijeni od polaznih sastojaka biljnog porekla. Radi se o tzv. poliglicerol estrima i/ili alkil poliglikozidima dugog lanca ili smešama nekih glicerida sa alkilpoliglikozidima. Zavisno od tipa masne kiseline, poliglicerolski estri imaju HLB vrednosti 3–15 i mogu funkcionisati kao u/v ili v/u emulgatori. Od poliglicerolskih estara za u/v emulzije interesantni su Tego Care<sup>®</sup> 450 (Degussa–THGoldschmidt, Nemačka), poligliceril–3–metilglukozadistearat i metil glukozaseskvistearat, Tego Care<sup>®</sup> PS, koji su stabilni u kiselj sredini i u prisustvu elektrolita. Oni su pogodni za stabilizaciju u/v kremova sa  $\alpha$ -hidroksi kiselinama. Poligliceril–3–distearat (BASF, Nemačka) je u/v emulgator za emulzije sa niskim i sa visokim udelom masne faze. Emulgade PL<sup>®</sup> 68/50 (Cognis, Nemačka) je nejonska u/v samo-emulgujuća podloga biljnog porekla koju čine cetearil glukozid i cetearil alkohol u smeši, a pogodan je za stabilizaciju emulzionih losiona za negu kože lica i tela, tako i za kremeve za dnevnu negu i za ruke. Novi napredak u tehnologiji emulzija (nanoemulzija) jesu i prirodni emulgatori bazirani na inulinu (hidrofobno modifikovani inulin, Inutec surfactants, Orafit, Belgija). Ovi emulgatori su veoma dobri i mogu da, u koncentracijama 0,1–0,2%, emulguju 30–40% masne faze i obrazuju emulzije koje su vrlo otporne na elektrolite i koje mogu da se konvertuju u nanoemulzije (sa veličinom čestica unutrašnje faze do 200 nm), postupkom homogenizacije pod visokim pritiskom [3].

Trend izrade emulzija bez emulgatora ("surfactant free") doveo je do primene sintetskih i prirodnih polimera u stabilizaciji emulzija. Karakteristična je primena Pemulen<sup>®</sup> polimernih emulgatora (TR–1 i TR–2 tip, BFGoodrich, SAD) u izradi u/v emulzija koji deluju

Adresa autora: G. Vuleta, Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Rad saopšten na skupu "Savremene tehnologije i privredni razvoj", Oktobar 10–11, 2003, Leskovac, kao sekcijско predavanje u okviru rada Sekcije za farmaceutsko–kozmetičko inženjerstvo.

mehanizmom elektrosterne stabilizacije. Pemuleni su hidrofobno modifikovani polimeri akrilne kiseline i u veoma niskim koncentracijama (0.1–0.5%), mogu da emulguju (zavisno od tipa) od 10–80% masne faze, obrazujući emulzije čiji se pH može kontrolisati i prilagoditi fiziološkom pH naše kože (pH 4–6). Budući da se radi o polimerima velike molekulske mase oni ne penetrišu u kožu i ne izazivaju iritacije. U/V emulzije sa Pemulen emulgatorima obrazuju na površini kože kontinuiran, okluzivan sloj koji je vodootporan i ne spira se, pa može da štiti kožu od prekomernog transepidermalnog gubitka vode (TEGV) [4].

Na sličan način emulzije stabilizuju polusintetski derivati celuloze: hidroksipropil metilceluloza (HPMC), hidroksi etilceluloza (HEC) i neki oblici HEC-a koji su stabilni u kiselom pH i nisu osetljivi na prisustvo elektrolita. Navedeni derivati celuloze se mogu koristiti za izradu emulzija sa veoma niskim udelom masne faze, tzv. tečni "balm" proizvodi, kao i za formulisanje emulzija-nosača za kisele aktivne supstance ( $\alpha$ -hidroksi kiseline-AHA,  $\beta$ -hidroksi kiseline-BHA, dikarbonske kiseline). Postoje i hidrofobno modifikovani celulozni etri koji se, zbog izrazite površinske aktivnosti, označavaju kao polimerne PAM. Među najpoznatijim je etilhidroksi etilceluloza (EHEC) i njen hidrofobno modifikovani derivat hidroksimetil-EHEC (HM-EHEC). Ove polimerne PAM su efikasne u niskim koncentracijama (do 2%) i nisu osetljive na prisustvo elektrolita i promene temperature. Emulzije stabilizuju mehanizmom sterne stabilizacije i takođe se odlikuju niskim iritacionim potencijalom prema koži i sluzokoži oka [5].

Kao alternativa Pemulenima, koji se moraju neutralisati pogodnim baznim sredstvom da bi obrazovali emulziju, koriste se polimeri biljnog porekla, tzv. serija Simulgel® (Seppic, Francuska) emulgatora. Oni se disperguju u vodi i dobijaju ekspaniranu konformaciju, koja može da stabilizuje u/v emulziju bez dodatne neutralizacije. Najnoviji iz ove serije je Simulgel NS®, polimerni emulgator/ugušćivač, baziran na konceptu "hidro-bubrežih kapi". Proizvođač navodi da originalna struktura ovako stabilizovanih sistema obezbeđuje osvežavajući i hladeći efekat tokom primene, a efekat "topljenja" na koži ostavlja prijatan osećaj mekoće.

Alternativno, emulzije bez surfaktanata mogu biti formulisane i kao tzv. "pickering" emulzije. U ovom slučaju, stabilan međufazni film sa dobrim karakteristikama zaštite od koalescencije postiže se gustim pakovanjem čvrstim česticama na međufazi ulje-voda. "Pickering" emulzije zahtevaju prisustvo veoma malih čestica koje se pakuju na međufazi ulje-voda i treba da budu bar 10 puta manje od dijametra kapi uljane faze emulzije koju stabilizuju. Ova vrsta emulzija je interesantna sa teorijske tačke gledišta, ali su kozmetički proizvodi zasnovani na ovom principu nastajanja retki. Jedno od realnih polja primene ovakvih disperznih sistema bila bi sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja koja sadrže inkorporirane

veoma sitne (ultrafine) čestice oksida ( $\text{TiO}_2$  i  $\text{ZnO}$ ), kao fizičke filtere i istovremeno stabilizatore emulzija [6,7].

Značajan povratak na polju stabilizacije kozmetičkih emulzija u/v tipa ostvarile su prirodne gume (biljnog porekla): guar guma, ksantan i manan gume i njihovi derivati. Ksantan guma je prirodni polisaharid, tj. fermentacioni proizvod bakterije *Xanthomonas campestris* i danas se proizvodi primenom kontrolisanog biotehnološkog postupka. Ono što odlikuje emulzije ugušćene/stabilizovane primenom ksantan gume je veoma dobra tekstura, lakoća rasprostiranja po površini kože, osećaj punoće i adhezivnost na mestu primene i pojava prijatnog hladećeg efekta (važno za preparate koji se primenjuju za negu kože nakon sunčanja i preparate za vlaženje kože). Kao efikasna alternativa u/v emulgatorima baziranim na polimerima akrilne kiseline pominje se kombinacija ksantan gume i tzv. konjak mannan-a u odnosu 1:1, koji stabilizuju u/v emulzije adsorbovanjem na međufazi i deluju mehanizmom sterne stabilizacije. Primenjuju se u niskim koncentracijama (0.5–1%) i pogodni su za stabilizaciju niskoviskoznih, tzv. sprej emulzija. Ne poseduju svojstvo iritacije [8].

#### **Emulzioni sistemi (kremovi) tipa v/u**

Za stabilizaciju v/u emulzionih sistema (kremova) poslednjih godina široko su korišćeni polisiloksanski derivati (cetil dimetikon kopolioili) ili njihove smeše sa poliglicerolskim estrima masnih kiselina (Abil® i Isolan® serija, THGoldschmidt, Nemačka). Koriste se u daleko nižim koncentracijama od tradicionalnih v/u emulgatora, mogu da emulguju širok spektar različitih masnih komponenti, dozvoljavaju primenu tehnike hladnog emulgovanja, a dobijene emulzije su dobre stabilnosti, estetskih i aplikativnih svojstava.

Na tržištu su prisutni različiti tipovi v/u poliglicerolskih emulgatora (poliglicerol izostearat i oleat, poliglicerol estri polikondenzovane ricinoleinske kiseline i monohidroksi stearinske kiseline, digliceril diizostearat, digliceril monolaurat, digliceril mono i dioleat, digliceril monostearat, tetragliceril izostearat, oleat i linoleat) koji se u koncentracijama do 2% mogu koristiti za stabilizaciju losiona za čišćenje i negu kože, noćnih kremova, krem podloga za suhu kožu, bebi kremova, emulzionih gelova za negu kože oko očiju i proizvoda za sunčanje. Za svaku od ovih pojedinih vrsta losiona i kremova veoma je važan izbor odgovarajućih emolijenasa jer oni, pored emulgatora i stabilizatora emulzija, definišu aplikativne karakteristika proizvoda i određuju njihovu namenu. Uopšteno, sa aspekta stabilnosti ovih emulzija, odabrani sistem emolijenasa bi trebao da bude srednje polarnosti [9].

#### **Nanoemulzije**

Nanoemulzije (submikronske ili miniemulzije) se mogu definisati kao u/v emulzije čije su kapi dimenzija 50–1000 nm; obično je prosečna veličina kapi 100–500

nm. Sadrže 10–20% uljane faze stabilizovane sa 0.5–2% lecitina poreklom iz jajeta ili soje. Njihova priprema zahteva primenu homogenizacije pod visokim pritiskom, tako da dobijene kapi sadrže tečno lipofilno jezgro, odvojeno od okolne vodene faze monomolekularnim slojem fosfolipida, što je jasna razlika u odnosu na liposome. Budući da je jezgro lipofilno, mogu se koristiti kao nosači za lipofilne aktivne supstance, pri čemu doprinose njihovoj boljoj penetraciji u/kroz kožu. Kao pogodan transporter lipidnih komponenti, poboljšavaju funkciju lipidne barijere kože i smanjuju transepidermalni gubitak vode, odnosno, isušivanje kože [10].

### Nosači za KAS dobijeni tehnikom inkapsulacije

U cilju zaštite aktivnih sastojaka, poboljšanja njihovih penetracionih svojstava i bioraspoloživosti, uz smanjenje koncentracija kozmetički aktivne supstance i moguće iritacije, brojne aktivne komponente kozmetičkih proizvoda se, poslednjih godina, inkapsuliraju u pogodne nosače. Pojava ovih sistema definiše potpuno novu kategoriju nosača KAS [11].

U literaturi su opisani mnogi sistemi za inkapsulaciju aktivnih supstanci. Trenutno se u kozmetičkoj industriji primenjuju četiri različite grupe sistema za isporuku/nosača (delivery systems): [12] liposomi, mikro- i nanočestice ("jezgro/ljuska" sistemi i matriks sistemi), porozne mikročestice (polimerne čestice nalik sunderu) i ciklodekstrini.

### Liposomi

Liposomi su sferične vezikule koje se sastoje od fleksibilne dvoslojne membrane od fosfolipida (naročito fosfatidil holina) sa vodenim jezgrom. Broj dvoslojnih membrana može da varira, pa liposomi mogu biti unilamelarni (SUV = small unilamellar vesicles, male čestice sa jednim omotačem veličine 25–50 nm ili LUV = large unilamellar vesicles, velike čestice sa jednim omotačem veličine preko 50 nm) ili multilamelarni (MLV = multilamellar vesicles, čestice sa više lipidnih dvoslojeva veličine 100 nm – 3 µm) [13].

Vezikule slične liposomima mogu takođe biti obrazovane u vodenom rastvoru i primenom drugih grupa surfaktanata, na primer, sintetskim nejonskim surfaktantima (poligliceril alkil etri) ili sfingolipida. Dobijene partikule označavaju se kao niosomi, odnosno, sfingosomi, respektivno. Prvi kozmetički proizvod zasnovan na niosomima se pojavio na tržištu kratko posle prvog preparata sa liposomima (L'Oreal) i sada se oni koriste u mnogim proizvodima, sa ili bez inkapsulirane aktivne supstance [13].

Liposomi se mogu koristiti kao "delivery" sistemi, podjednako, za lipofilne aktivne supstance, umetnute u lipidni dvosloj, ili za hidrofilne supstance inkorporirane u vodeno jezgro. Prazni liposomi, uglavnom se koriste za vlaženje kože. Liposomi bi mogli da omoguću dispoziciju inkapsuliranog aktivnog sastojka u epidermis i dermis.

Ovo pomaže "fiksiranje" aktivne komponente u spoljašnje slojeve kože i doprinose odloženom spiranju proizvoda. Zato u/v kremovi za sunčanje, koji sadrže UV filtere inkapsulirane u liposome, spadaju u kategoriju vodootpornih preparata. Pozitivan efekat liposomskih preparata zavisi od sastava, veličine i koncentracije upotrebljenih liposoma, pa je teško izvući generalan zaključak o mehanizmu njihovog delovanja. Rezultati novijih ispitivanja ukazuju da u slučaju praznih liposoma pozitivni efekti nisu direktno povezani sa njihovom vezikularnom prirodom, već je prisustvo odgovarajućih lipida (fosfolipidi, sfingolipidi) dovoljno za postizanje kozmetičke efikasnosti [14,15].

Još se polemiše o tome da li liposomi mogu da penetriraju u kožu u kao intaktne vezikule ili ne. Dokazi penetracije kompletnih vezikula su retki. Izgleda da je verovatnije da samo fragmenti, a ne intaktne vezikule, dosežu u dublje slojeve stratum corneum-a (SC), ali ne i u živi epidermis [12].

Poslednjih godina primenom specijalnih komponenta koje ulaze u sastav membrane pripremljene su "usavršene" vezikule. Za njih se tvrdi da su visoko elastičnog oblika i sposobne da penetriraju u kožu kao intaktne vezikule, bolje od konvencionalnih liposoma [16,17].

Stabilnost liposoma je drugi aspekt intenzivnih istraživanja. Smatra se da je upotrebom specijalnih materijala koji se ugrađuju u membranu moguće postići i povećanu stabilnost vezikula ("Nanotopes", Ciba) [18].

Liposomi imaju strukturu koja je osetljiva na mehanička oštećenja, povećanje temperature i prisustvo lipida i surfaktanata o čemu treba voditi računa prilikom proizvodnje liposomskih preparata.

Preparati zasnovani na liposomima izrađuju se kao hidrogeli ili kremovi. Liposomi u gel sistemima su stabilni oko dve godine, dok im je stabilnost ograničena samo par meseci ili nedelja, kada su u obliku emulzije o čemu treba voditi računa [13].

Iako se liposomi koriste u proizvodima za lokalnu primenu, u cilju postizanja različitih efekata, mala stabilnost i slab stabilizujući efekat na aktivne supstance su i dalje razlog da se retko formulišu liposomski preparati sa osetljivim aktivnim supstancama [12].

### Porozne mikročestice

Porozne mikročestice su zasnovane na sintetskim polimerima (poliakrilati, polimetakrilati i poliamidi) koji imaju veliku unutrašnju površinu. Većina ponuđenih proizvoda su opisani kao porozni, fini praškovi za apsorpciju ulja (takođe i sebuma kože kada se u kozmetici koriste nenapunjene porozne mikročestice) ili uljanih aktivnih komponenti [12].

Uobičajene tehnologije su "Polytrap<sup>®</sup>" i naročito "Microsponge<sup>®</sup>" sistem. "Polytrap<sup>®</sup>" je mikročestični aglomerat sačinjen od čvrstih, polimernih nanočestica koje su labavo povezane. Kada se ove čvrste, polimerne nanočestice obaviju poroznim polimernim membrana-

ma, formiraju se sušteraste mikročestice (Microsponges®). "Vezana" aktivna komponenta (ili ulje) je fizički adsorbovana i oslobađa se kontrolisanom difuzijom [19].

Ovi "delivery" sistemi se koriste za formulacije različitih lipofilnih aktivnih supstanci (npr. retinol u ANEW® (AVON)) [12].

Usporeno oslobađanje postignuto Misrosponge® sistemom omogućava smanjenje iritacionog potencijala nekih supstanci kada se u formulacijama primenjuju u višim koncentracijama (retinol, salicilna kiselina, retinolna kiselina). Kako porozne mikročestice ne mogu da zaštite osetljive aktivne supstance, preporučuje se da kozmetički preparati izrađeni sa njima budu pakovani bez prisustva vazduha i uz dodatak antioksidanasa [12].

### **Mikro- i nanočestice**

Ovo je najveća grupa dobijena primenom inkapsulacionih tehnologija. Mogu se podeliti u dve, morfološki različite podgrupe:

- Sistemi sa strukturom "jezgro/ljuska" (klasične mikro- i nanokapsule)
- Matriks sistemi

U "jezgro/ljuska" sistemima aktivna supstanca je obično deo jezgra koje je obavijeno sa jednim ili više slojeva zaštitnog materijala (ljuska). Aktivna supstanca može biti čista (čvrsta ili tečna) ili može biti rastvorena u ulju ili adsorbovana u čvrstom poroznom materijalu [12].

U matriks sistemima cela čestica je homogen sistem i aktivna supstanca je rastvorena ili fino suspendovana u odgovarajućem nosaču.

Uobičajeni materijali prirodnog porekla za izradu čestica su (morski) kolagen, alginati, hitosan i skrob. Primeri sintetskih materijala su poliakrilati i metakrilati, polimlečna kiselina, poliestri i polianhidridi. Pored toga, različite vrste sintetskih i prirodnih voskova su opisani kao materijal za mikro- i nanočestice [12].

U izradi ovih sistema se koriste različiti procesi: koacervacija, polimerizacija na međufazi, sušenje raspršivanjem, fazna separacija i drugi. Važna karakteristika mnogih mikro- i nanočestica je odloženo oslobađanje inkapsulirane supstance. To može biti korisno kod visoko aktivnih supstanci jer se povećava podnošljivost kože prema njima. Pored toga moguće je odvajanje inkompatibilnih komponenti u formulaciji. Neke tehnologije, takođe, nude povećanu stabilizaciju inkapsulirane supstance [20,21,22].

Različiti mikro- i nanočestični sistemi se već primenjuju u proizvodima za negu kože. Jedan od primera je tehnologija zasnovana na mikrokapsulama od morskog kolagena koje sadrže retinol (Thalaspheres®, Colectica). Ovaj sistem sa sporim oslobađanjem je primenjen u različitim formulacijama na tržištu (Diadermine (Henkel) i Diminish (Estee Lauder)). Ipak, stabilizacija retinola nije zadovoljavajuća, pa je neophodno pakovanje bez prisustva vazduha. Još jedan primer inkapsulacije su Nanocapsules® (L'Oreal) koje se sastoje iz uljanog jezgra sa vitaminima A i E koje je obavijeno sa dvoslojnom ljus-

kom (lamelarni sloj tečnih kristala i polikaprolaktonski sloj). Ova tehnologija omogućava odloženo oslobađanje vitamina [23].

Mikro ili nanočestice zasnovane na matriks sistemima nisu mnogo česte u kozmetici. Nova, interesantna tehnologija su tzv. čvrste lipidne nanočestice ("solid lipid nanoparticles – SLN®). Ove čestice su veličine 50–100 nm i imaju lipidno jezgro u čvrstom agregatnom stanju. Matriks se sastoji iz čvrstih lipida ili smeša lipida. Da bi se sprečila agregacija čvrstih lipidnih čestica, dodaju se surfaktanti ili polimeri. Najčešće se koristi prirodni lecitin. Ako se lipidne nanočestice koriste kao nosači, aktivne supstance se rastvaraju ili fino disperguju u lipidnom matriksu [24].

Glavni razlozi zbog kojih su lipidne nanočestice interesantne u kozmetici su: poboljšanje stabilnosti hemijski nestabilnih aktivnih supstanci, kontrolisano oslobađanje aktivnih supstanci i poboljšanje hidratacije i zaštite kože

Novina su SLN koje sadrže malu količinu ulja koje poboljšava rastvorljivost i, kao posledica toga, punjenje aktivne supstance u matriks [12].

### **Ciklodestrini kao nosači**

Ciklodekstrini (CD) su makroprstenovi koji se sastoje od jedinica glukopiranoze. Prostorno, CD imaju oblik šuplje zarubljene kupe. Tri najpoznatija ciklodekstrina sadrže 6, 7 ili 8 jedinica glukoze i poznati su kao  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrini [12].

Zahvaljujući svojoj specifičnoj strukturi, CD imaju jedinstvene fizičko-hemijske osobine. Hidroksiilne grupe su orijentisane ka spoljašnjosti, zbog čega su rastvorljivi u vodi, a šupljina prstena je hidrofobna, pa mogu da formiraju inkluzione komplekse sa mnogim supstancama, preuzimanjem molekula ("molekul-gost") ili njegovog dela u šupljinu ("molekularna inkapsulacija"). Kod inkluzionih kompleksa CD-a, molekul-gost je smešten u šupljini molekula-domaćina i pri tome nije pretrpeo značajnije promene strukture. Dimenzije i oblik šupljine "domaćina" ostaju praktično nepromenjeni [12].

Neki derivati CD-a imaju još bolju rastvorljivost u vodi, npr. hidroksipropil- $\beta$ -ciklodekstrin. CD mogu da stabilizuju osetljive lipofilne molekule u vodenom rastvoru, tako što se osetljivi deo molekule locira unutar šupljine. Primer za to je  $\gamma$ -ciklodekstrin kompleks koji štiti retinol od raspadanja pod uticajem kiseonika, što je iskorišćeno kod Eucerin®-a (Beiersdorf, Nemačka). Veoma važna primena CD-a je povećanje rastvorljivosti slabo rastvornih aktivnih supstanci u vodi [25,26].

Trenutno su na tržištu, između ostalih, prisutni i proizvodi na bazi CD za usporeno oslobađanje mirisa, sredstva protiv akni, kao i dezodorantna sredstva sa praznim ciklodekstrinima [12].

### **"Oil body" – uljana tela**

Potpuno nova vrsta potencijalnih nosača za kozmetički aktivne supstance su tzv. "oilbody" – uljana tela, izolovana iz ulja semena različitih biljaka. To su sfere sa

jezgrom od triglicerida i fosfolipidnom ljuskom posutom hiljadama proteina, označenih kao oleozini. Oleozini su jedinstvene proteinske strukture pronađene jedino na "oilbody-nosačima". Posredstvom genetskog inženjeringa moguće je pričvrstiti bilo koju proteinsku strukturu (enzim, faktor rasta, neki drugi funkcionalni protein, ...) za oleozine [27].

### KAS u savremenim kozmetičkim preparatima

U kozmetičkoj industriji današnjice postoji generalni trend upotrebe sirovina isključivo biljnog porekla koji je definisan zakonskim propisima, a veoma rado prihvaćen od potrošača. Radi sprečavanja širenja oboljenja goveđe spongiformne encefalopatije (BSE) i u skladu sa amandmanom koji je od 18.01.1997. godine Evropski Komitet za kozmetiku implementirao u Direktivu 76/768/EEC, usledila je zabrana upotrebe tkiva i tečnosti goveđeg porekla za dobijanje sirovina za primenu u kozmetičkim proizvodima. Sa tačke gledišta potrošača (mada vrlo često bez osnova), sirovine biljnog porekla su blagotvornije, zdravije od njihovih sintetskih ekvivalenta. Otuda, poslednjih godina je "poplava" aktivnih supstanci biljnog porekla, pomoćnih materija, komponenata masne faze emulzija i novih emulgatora [28].

Vrlo je teško, inače, a nemoguće u okvirima predviđenim ovim radom, nabrojati sve nove (savremene) KAS koje proizvođači širom sveta nude. Odabrano je nekoliko primera aktivnih supstanci prema kriterijumu aktuelnih trendova proizvoda za negu kože.

Danas su na tržištu najcenjeniji proizvodi koji u sebi mogu da objedine tri efekta: prevencija od oštećenja, nega i regeneracija kože, što je princip multifunkcionalnosti kozmetike. Ali, problem stabilnosti, kao i tehnološke poteškoće, i dalje uslovljavaju postojanje odvojenih kategorija proizvoda za ovu namenu [1].

U svrhe prevencije i zaštite kože od (foto)oštećenja u sve veći broj proizvoda za dnevnu negu kože inkorporiraju se organski filtri i/ili fizički blokatori. Njihovo inkorporiranje u kozmetičke kremove za dnevnu negu kože je i inicijalno proizvelo novu grupu tzv. hibridnih ili multifunkcionalnih proizvoda. Oni pored toga što kožu hidratiraju i ostvaruju direktan anti-ageing efekat, posredno, usled prisustva UV filtera, omogućuju njenu dopunsku zaštitu i "sprečavaju" pojave znakova fotooštećenja kože (bore, linije, hiperpigmentacije). Da bi se postigla maksimalna zaštita, kombinuje se više filtera (UVA, UVB, uz dodatak fizičkih blokatora), pri čemu veoma treba voditi računa o njihovoj fotostabilnosti, širini apsorpcionog spektra, efikasnosti i međusobnom potenciranju delovanja (sinergizam). Savremene formulacije, usled mogućeg iritacionog potencijala organskih UV filtera, uključuju niže koncentracije, što se kompenzuje implementiranjem fizičkih filtera sa malom tendencijom beljenja nakon aplikacije (tzv. "ghost effect"). U te svrhe najčešće se koriste unapred pripremljene disperzije mikronizovanog TiO<sub>2</sub> čija je površina tretirana polimerima (polietilenom) u cilju

sprečavanja mogućnosti stvaranja izrazito štetnog hidroksil radikala pri kontaktu filtera sa molekulima vode, tokom i nakon insolacije. (Micapoly UV Cristal, Créations Couleur; Solaveil CT-100, Uniqema). Interesantan je i koncept kombinovanog delovanja organskih i fizičkih filtera u jednom proizvodu. Primer je Tinosorb<sup>®</sup> M (Ciba Specialty Chemicals) koji ima trostruko dejstvo: apsorbuje UV zračenje, vrši difrakciju i refleksiju svetlosti zbog mikrofinih struktura i stabilizuje druge UV filtere. Novi pristup je i inkapsulacija UV filtera i ispoljavanje njihovog delovanja na površini kože bez direktnog kontakta sa njom. Time se izbegava iritacija sa UV-filterima i omogućava daleko lakše formulisanje proizvoda (Eusolex UV-Pearls<sup>™</sup>, Ciba Specialty Chemicals). Potrebno je pomenuti i sfere izrađene od stiren/akrilat kopolimera koje same po sebi nemaju svojstva filtera već, usled razlika u indeksima refrakcije između njihovog zida i jezgra, omogućavaju produženje optičkog puta svetlosti difrakcijom, povećavajući na taj način verovatnoću interakcije fotona svetlosti sa organskim ili fizičkim filterima prisutnim u formulaciji (SunSpheres<sup>™</sup>, ISP). Tako se postiže optimizacija već postojeće formulacije [1].

Takođe, utvrđeno je da se kombinacijom UVA/UVB filtera i titan dioksida sa poznatim "hvatačima" slobodnih radikala, polifenolima iz zelenog čaja i β-glukanom, askorbil palmitatom, askorbinskom kiselinom i tokoferolom, samostalno, ili uz sistemsku primenu suplementa sa vitaminima, smanjuje obrazovanje "reaktivnih kiseoničnih vrsta" (ROS) za 52–61% u odnosu na emulziju formulisanu sa zaštitnim faktorom 15 (SPF 15). Potvrđeno je sinergističko delovanje klasičnih UV filtera, fizičkih blokatora i lokalno i sistemski primenjenih fotoprotektora kada su zajedno u jednom proizvodu. Zato postoji trend izrade multifunkcionalnih kozmetičkih proizvoda čiji se efekti na koži opisuju kao "sprečavanje oksidativnog stresa". Savetuje se da uz kontinuiranu primenu ove vrste kozmetičkih preparata treba uzimati i nutritivne suplemente sa vitaminima i oligoelementima [1].

U proizvode za kontinuiranu negu ulaze neke specifične komponente, koje imaju za cilj da održe ili obnove prirodnu lipidnu barijeru kože i tako, smanjenjem transepidermalnog gubitka vode (TEGV), čuvaju rezerve vlage u epidermu i dermu, ili da koži različitim mehanizmima obezbede dodatnu hidrataciju. Budući da, pri hronološkom starenju koža vremenom gubi masnoću i postaje suva, u formulaciji kvalitetnog krema za negu kože, neophodna je kombinacija emolijentnih komponenata masne faze, koje deluju lubrikantno i stvaraju blagi okluzivni sloj na površini kože i vlažećih sredstava, koji ostvaruju humektantnu funkciju, ili učešćem u ćelijskom metabolizmu u dubljim slojevima epiderma i derma, vlaže kožu iznutra. Od masnih sastojaka u emulzije za negu kože bilo u/v ili v/u tipa inkorporiraju se ceramidi, fosfolipidi, skvaleni, biljna ulja visokog kvaliteta (avokado, ulje pšeničnih klica, jojobino, sojino, ulje noćurka, šafrana, suncokreta, derivati maslinovog ulja), sintetski emolijensi – tzv. laka ulja, (dialkil etri ili dialkil karbonati),

kao i širok spektar drugih sintetskih emolijenasa različitog hemijskog sastava. Prema efektu koji ostvaruju na koži, mogu delovati protektivno, ne-okluzivno, masno i/ili suvo i adstringentno. Od vlažećih sastojaka koriste se vitamini i provitamini (derivati vitamina A, vitamin E, pantenol, vitamin F (polinezasićene masne kiseline),  $\beta$ -karoten), pseudokolageni i pseudoglikozaminglikani biljnog porekla [29].

Međutim, novi koncepti pomeraju granice upotrebe tradicionalnih ovlaživača i/ili okluzivnih ulja u cilju postizanja vlažećeg efekta. Jedan od savremenih pristupa sastoji se u ispitivanju sastojaka egzotičnih biljnih vrsta. Primeri su ekstrakt biljke iz područja Amazona (*Mourea Fluviatilis*) i ekstrakta australijske pustinske biljke *Imperata cylindrica*. Ispitivanja *in vivo* su pokazala da oni značajno povećavaju nivoe vlažnosti kože tokom perioda od 24h, u odnosu na nosač u koji su inkorporirani ili glicerol kao standard [30].

Pristup koji pomaže koži da iz sopstvenih izvora nadoknadi sadržaj vlage, regeneracijom kožne barijere i redukcijom TEGV, je upotreba proizvoda Phytosterolsulfate® (Vincience) i fermenta *Thermus thermophilus*-a, bakterije dubokog mora (Sederma, Francuska) [31].

Mnogi preparati za negu kože označavaju se kao anti-ageing proizvodi. Ali, anti-ageing preparatima u pravom smislu, mogu se smatrati samo oni proizvodi koji osim tranzijentnog vlažećeg efekta ostvaruju uticaj na degenerativno/regenerativni balans u koži, odnosno stimulišu sintezu kolagena i elastina, efekti koji se moraju i dokazati. Grupa aktivnih supstanci koje ostvaruju efekte regeneracije kože obuhvata, između ostalih i: ne-saponifikovane frakcije avokadovog i sojinog ulja, ekstrakte i koncentrate *Aloe vere*, derivate vitamina A i  $\alpha$ -hidroksi kiselina, određene proteine i njihove derivate. Posebno se ističe stimulativno dejstvo sintetski modifikovanog pentapeptida, palmitoyl-lys-thr-thr-lys-ser (Matrixyl®), Sederma). Navodi se da utiče na sintezu kolagena tip I, III i IV, potom fibronektina, elastina i glikozaminoglikana, odnosno na sintezu svih bitnih makromolekula vezivnog tkiva, što je dokazano *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo* studijama. Proizvođač za njega navodi da je dostojna zamena za vitamin A u proizvodima za redukciju bora, uz dodatne pozitivne efekte: nema neželjenih efekata i problema pri formulisanoj preparata koji su karakteristični za vitamin A [31].

Trend koji je trenutno u znatnom usponu i koji je proistekao iz naklonosti potrošača da koriste proizvode koji su izrađeni od prirodnih sirovina je izrada tzv. "organskih" proizvoda. To su proizvodi izrađeni od "organskih" sirovina koje su dobijene iz biljaka (uglavnom) i od životinja (vrlo retko), a gaje se bez korišćenja veštačkih đubriva i insekticida, veštačke hrane i hormona rasta i koje nisu genetski modifikovane. Postoje i znatna ograničenja kod naknadne obrade ovako dobijenih sirovina (ekstrakcija, modifikacija), pa je u ovom trenutku vrlo teško izraditi u navedenom smislu – organski proizvod. Da bi se prevazišao ovaj problem, koristi se dvojak metod

sertifikacije ovih proizvoda. Proizvodi koji sadrže više od 95% organskih sirovina (ne računajući vodu) mogu se kvalifikovati za punu sertifikaciju organskih proizvoda. Oni koji sadrže najmanje 70% organskih sirovina mogu se označiti kao proizvodi "izrađeni sa xx% organskih sastojaka" [31].

### Zahtevi za kvalitet kozmetičkih sirovina i proizvoda

Generalno, kvalitet kozmetičkih proizvoda određen je zadovoljstvom krajnjeg potrošača, dok se u industriji kvalitet određuje sa tri parametra: dizajnom, proizvodnjom i prodajom. U svakoj od ovih tačaka postoje zahtevi koje je neophodno ispuniti u cilju postizanja visoko kvalitetnog proizvoda.

Pri dizajnu, proizvodnji i prodaji kozmetičkih proizvoda osnovni zahtevi u odnosu na kvalitet proizvoda koje je potrebno imati u vidu su bezbednost (odsustvo iritacije kože), stabilnost (promena boje, mirisa, ...), efikasnost (efekat vlaženja, zaštite od UV zračenja) i primenljivost (aplikativne i senzorijske karakteristike) proizvoda. Primenljivost obuhvata isključivo subjektivne parametre u odnosu na konkretan proizvod, poput osećaja koji nastaje nakon upotrebe proizvoda, njegovog mirisa, boje, dizajna [32].

Kriterijum stabilnosti, svakako je jednako važan za evaluaciju i doživljavanje kvaliteta proizvoda. Mada postoje generalne preporuke za ispitivanje stabilnosti proizvoda, gotovo isključivo se koriste "in house" protokoli konkretnog proizvođača koji zapravo predstavljaju varijacije generalnih preporuka u odnosu na vrstu preparata koji se izrađuje [33].

Bezbednost i efikasnost su kriterijumi kvaliteta koji su, u zemljama sa dobro razvijenim zakonskim propisima za kozmetičke proizvode, definisani okvirima odgovarajućih zakonskih propisa.

### Zakonski propisi za kvalitet kozmetičkih sastojaka i preparata

U našoj zemlji u razvoju proizvodnje i kontroli kozmetičkih preparata na žalost, još uvek je na snazi Pravilnik o uslovima u pogledu zdravstvene ispravnosti predmeta opšte upotrebe, koji se mogu stavljati u promet (Službeni list SFRJ br. 26/83), čak iz 1983. godine. Prema njemu se obezbeđenje kvaliteta proizvoda pruža samo kroz kontrolu ispravnosti ulaznih sirovina i završnog proizvoda. Procena efikasnosti i bezbednosti proizvoda u odnosu na tvrdnje proizvođača navedenih na ambalaži proizvoda se ne zahteva [34].

Zahtevi za kvalitet kozmetičkih sastojaka i proizvoda u zemljama Evropske Ekonomske Zajednice (EEZ) regulisani su Kozmetičkom direktivom 76/768/EEC (Cosmetics Directive 76/768/EEC) usvojenom 27. jula 1976. godine od strane Saveta Ministara. Kozmetička direktiva sastoji se od dva dela: teksta članova i aneksa koji su pridodati direktivi. Sam tekst direktive se ne menja tako često, a jedna od modifikacija je amandman 93/35/EEC

(poznatiji kao "6. amandman") usvojen 14. juna 1993. godine. Za razliku od članova direktive, aneksi se revidiraju godišnje tako da proizvođači moraju da prate promene statusa, za njih aktuelnih kozmetičkih komponenti. Originalna Kozmetička direktiva je sa 6.-im amandmanom prešla u instrument regulisanja kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti kozmetičkih proizvoda koji se proizvode i prodaju u EEZ. Šesti amandman je doneo značajne promene i u tome što je postavio zahtev za procenu kvaliteta proizvoda u odnosu na njegovu efikasnost, jer je uveo obavezu dokazivanja efikasnosti formulacija za koju proizvođači navode određena dejstva koja odstupaju od uobičajenih. Osim toga, ovaj amandman donosi i obavezu postojanja tehničkog dosijea za pojedini proizvod u okviru kojeg se, između ostalog, nalazi i procena bezbednosti po ljudsko zdravlje i procena efikasnosti u odnosu na delovanje koje se navodi za taj proizvod.

Nedavno je usvojen i 7. amandman, koji se odnosi na probleme vezane za ispitivanje kozmetičkih sastojaka i preparata na eksperimentalnim životinjama [35].

Zakonski propisi u zemljama EU u odnosu na kozmetičku industriju i proizvode su izuzetno detaljni i eksplicitni u zahtevima i postupcima za obezbeđivanje kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti kozmetičkih proizvoda, za razliku od zemalja sa lošije postavljenim zakonskim okvirima, gde spada i naša zemlja.

## ZAKLJUČAK

Proizvođači kozmetičkih sredstava i sirovina u nastojanju da zauzmu vitalne pozicije na tržištu kozmetičkih proizvoda pokušavaju da zadovolje potrebe savremenih potrošača koji su u sve većoj meri informisani i edukovani, a samim tim i kritički orijentisani i probirljiviji u odnosu na efekte koje žele da postignu određenom vrstom proizvoda. Posledica ovoga je pojava efikasnijih, multifunkcionalnih proizvoda zasnovanih na varijacijama postojećih, ali i na potpuno novim konceptima nosača kozmetički aktivnih supstanci, razvoju novih tehnika proizvodnje i stalnom povećanju broja sofisticiranih kozmetički aktivnih supstanci.

Ali, bezbednost kozmetičkih preparata je parametar koji uvek treba imati u vidu jer on zajedno sa efikasnošću proizvoda u velikoj meri određuje njegov kvalitet, a time i očekivanja potrošača.

## LITERATURA

- [1] P. Romanowski, R. Schueller, Definition and Principles of Multifunctional Cosmetics, Multifunctional Cosmetics, Marcel Dekker, New York, 2003, p.1-13.
- [2] M.L. Schlossman, The Chemistry and Manufacture of Cosmetics, vol II-Formulating, Third Edition, Allured Publishing Corporation, 2000, p. 1-17.
- [3] S. Gupta, Cosmetic Delivery Systems, Happi, **40**(1) (2003), p.49-58.
- [4] J. Schmucker, E.E. Brand-Garnys, C.A. Maiden, D.D. Desai, H. M. Brand, "Formulating personal care emulsions

with optimized sensory parameters using Pemulen<sup>U</sup> polymeric emulsifiers", Presented at the SCC midyear meeting, 1995, Cleveland, Ohio, USA.

- [5] K. Bergstrom, A. Busk, I. Johansson, New cellulose derivatives in personal care formulations, *Cosmetics & Toiletries*, **117**(12), 2002, p.61-66.
- [6] Mennon, V.B., Wasan, D.T., A review of the factors affecting the stability of solids-stabilized emulsions. *Separation Science and Technology* **23** (1998) 2131 - 2142.
- [7] Midmore, B., Herrington, T., Using silica flocs to stabilize o/w emulsions. *Proc. 2nd World Congress in Emulsion*, Boredeaux, sept. 1997, Vol. 1, 1-124.
- [8] P. A. Williams, M. Hickey, Fluid gels based on natural polymers for cosmetic applications, *Cosmetics & Toiletries*, **118**(8), 2003, p.51-59.
- [9] A. Ansmann, R. Kawa, Kozmetische W/O Emulsionen - Formulierung moderner, eleganter Hautpflege-Produkte, *Seifen Ole Fette Wachse*, Nr **14** (1991) 518-521
- [10] Driller, H., Verbesserte Wirkung durch Nanoemulsionen, In: Ziolkowsky, B., *Kosmetikjahrbuch 1996*, Verlag fur chemische Industrie, Augsburg 1996.
- [11] Vuleta G., Savić S., Vasiljević D., Savremeni pristup formulaciji kozmetičkih emulzija za negu kože, Savetovanje iz farmaceutske tehnologije i kozmetologije, Zbornik radova, Beograd, 2001, 46-56
- [12] Raschke T., Review of actual encapsulation technologies, PCIE, Düsseldorf, Germany, February 4-6, 2003, p. 35-38
- [13] Magdassi S., Touitou E. (Ed.), *Novel Cosmetic Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, Vol. 19, (1999)
- [14] Gareib, J., Hoff, E. und Ghyczy, M., Phospholipide - Liposomen - Nanoemulsionen II. Effekte auf der Haut, *Parfumerie und Kosmetik* **11** (1995) 152 - 155.
- [15] Huber, P.A. und Gabard, B., Liposomen in der Dermokosmetik, *Hautnah Dermatologie* **3** (1997) 128 - 131.
- [16] Wertz P., Bouwstra J., Junginger H. Et al., Elasticity of vesicles affects hairless mouse skin structure and permeability, *J. Controlled Release*, **62** (1999) 367-379
- [17] Herzog B., Transfersomen - ein neues Transportvehikel für Arzneisstoffe?, *DAZ*, 141, 34, 2001, 3960-3965
- [18] Herzog B., Sommer K., Baschong W., Röding J., Nanotopes(r): A surfactant resistant carrier system, *SÖFW*, **124**, **10** (1998) 614-623
- [19] Embil K., Nacht S., The Microsponge(r) Delivery System, *J. Microencapsulation*, **5** (1996) 575-588
- [20] Lee K.S. (Ed.), *Advances in Polymer Science: Drug Delivery Systems*, Springer, Berlin, vol. **160** (2002), 45-118
- [21] Rudzinski W., Soppimath K. Et al., Biodegradable polymeric nanoparticles as Drug Delivery Devices, *J. Contr. Rel.*, **70** (2001) 1-20
- [22] Ashady R., (Ed.), *Microspheres, Microcapsules & Liposomes*, vol I, Citus Books, London, (1999)
- [23] Simonnet J.T., Richart P., Ancillott D., Benech-Kieffer F., Hadjur C., Delvigne V., Encapsulation of vitamins enhances their delivery into the skin, *World Congress of Dermatology*, Paris, 2002
- [24] Müller R., Mäder K., Gohla S., Solid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50** (2000) 161-177
- [25] Uekama K. et al., Cyclodextrins Drug Carrier Systems, *Chem. Rev.*, **98** (1998) 2045-2076
- [26] Szejtli J., Osa T. (Ed.), *Cyclodextrins, Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 3, Pergamon, (1996)
- [27] Fox C., *Skin and Skin Care, Cosmetics & Toiletries*, **116** (2001) 26-32.

- [28] M. Henson, The natural ingredients market, *Happi*, **40**(6) (2003) 63–68.
- [29] T. Forster, Cosmetic lipids and the skin barrier, *Cosmetic Science and Technology Series*, vol. 24, Marcel Dekker, New York (2002) 255–299.
- [30] K. Litner, The role of actives in face care, *PCIE*, Düsseldorf, Germany, February **4–6** (2003) 27–31.
- [31] R.L. Chapman, Getting back to nature, *Cosmetics & Toiletries*, **118**(8) (2003) 14–18.
- [32] T. Mitsui, *New Cosmetic Science*, Elsevier, Amsterdam – Tokyo, 1997, p.3–9.
- [33] *The Fundamentals of stability testing*, IFSCC monograph, no. 2, Micelle Press, New Jersey, USA, 1992.
- [34] *Službeni list SFRJ*, **26** (1983)
- [35] M.M. Rieger, *Harry's Cosmetology*, Eight Edition, Chemical Publishing Co., Inc., New York (2000) 129–172.

## SUMMARY

### MODERN COSMETIC PRODUCTS FOR SKIN CARE – FORMULATIONS AND QUALITY REQUIREMENTS

(Review paper)

Gordana Vuleta<sup>1</sup>, Jela Milić<sup>1</sup>, Nebojša Cekić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy, Belgrade

<sup>2</sup>DCP – Hemigal, Leskovac

The efficiency of modern cosmetic products mostly involves multifunctionality. The denoted requirements impose on producers of cosmetic raw materials and preparations the continuous improvement of formulations of existing emulsion supports for cosmetically active substances, the use of new raw materials and technologies for manufacturing preparations, as well as the development of completely new supports for active components and a large number of various sources and concepts for obtaining cosmetically active substances. Special requirements for the quality of cosmetic raw materials and products are analyzed, as well as the corresponding legislation.

Key words: Cosmetic • Products • Active substances • Multifunctionality • Quality •  
Ključne reči: Kozmetika • Proizvodi • Aktivne supstance • Multifunkcionalnost • Kvalitet •