



## Polimeri

---

Saša Baumgartner

Kozmetični izdelki 1



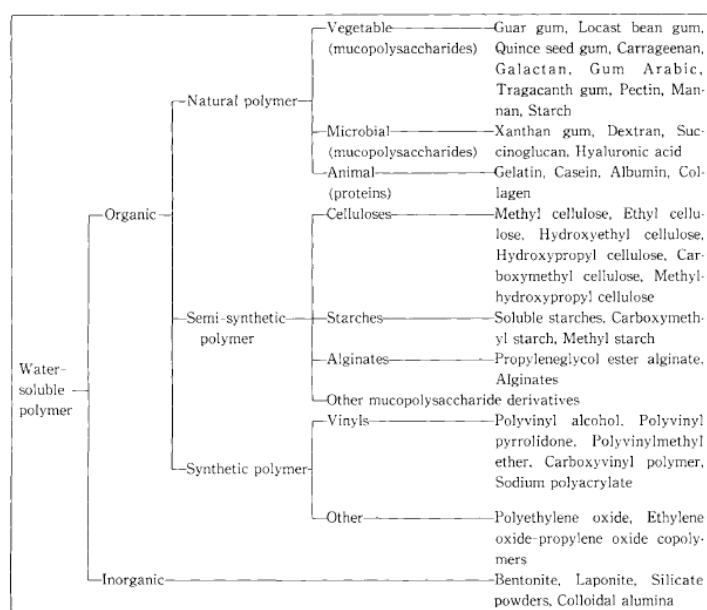
## Vsebina

---

- Definicija
- Razdelitev
- Fizikalne značilnosti polimerov
- Polimeri kot zgoščevala
- Hidrogeli
- Vrste polimerov

## Definicija

- Polimeri so spojine z visoko molekulsko maso, sestavljeni iz monomernih enot, enakih ali različnih, ki so med seboj povezane s kovalentnimi vezmi
- Polimere kot izhodne snovi v kozmetiki, razvrščamo predvsem glede na namen uporabe:
  - Zgoščevala
  - Tvorilci filmov
  - Vlažilci
  - Površinsko aktivne snovi
  - "Filerji"



## Razdelitev polimerov glede na izvor

---

- Naravni
  - alginska kislina
  - želatina
  - kolagen
  - elastin
  - karagenan
  - ksantan
  - guar gumi
- Sintezni
  - polivinilpirolidon – PVP
  - polivinilalkohol – PVA
  - polietilenglikol – PEG
  - Karbomeri
  - silikoni,...
- Polsintezni
  - derivati celuloze (HEC, HPMC, HPC, CMC NaCMC,...)
  - hitosan
  - hidrolizirani proteini
  - hidrolizirani proteini - PVP

## Razdelitev polimerov – glede na razporeditev monomerov

---

- Homopolimeri (enake monomerne enote: AAAAAA)
- Kopolimeri
  - Naključno razporejeni: AAABBAAAAABBBBBBAB...
  - Alternirajoče razporejeni: ABABABABA...
  - Blokkopolimeri (monomeri so v blokih): AAAAAABBBBBBBBAAAABBBB.....
- Glede na urejenost
  - Linerani
  - Razvejani
  - Premreženi (ionsko, kovalentno)
  - Graftpolimeri (na polimerno verigo iz monomernih enot ene vrste pripeta ena ali več polimernih verig polimera druge vrste)

1) homopolimer  
2) kopolimer z naključno razporeditvijo enot  
3) blokkopolimer  
4) alternirajoči kopolimer

A) Linearna struktura  
B) Razvejana struktura  
C) Premrežena struktura

graftpolimer

## Razdelitev polimerov

---

**Ionogenost**

- Ionogeni
  - Kationski (hitosan)
  - Anionski (Karboksimetilceluloza)
  - Amfiionski (želatina)
- Neionogeni (hidroksipropilmetilceluloza)

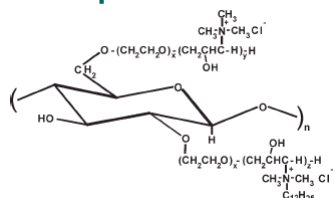
○ Fizikalne lastnosti

- Topnost
- Nabrekanje
- Viskoznost
- Termično obnašanje

○ Uporabnost

- **Zgoščevala**
- **Tvorilci gelov**
- Vlažilci
- Tvorilci filmov pri kozmetiki za lase
- .....

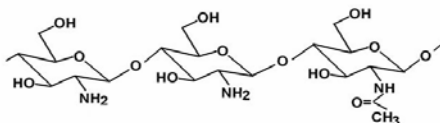
## Uporaba



Kationski polimer za povečanje oprijemljivosti produkta na površino

Tvorilec filma

**Kvarterniziran derivat hidrosietilceluloze s kationsko substituentu (trimetilaminom in dimetilavril aminom)**

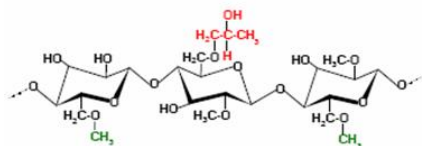


### Hitosan

Zgoščevalo

Tvorilec gela

Ob dodatku PCA tudi vlažilec

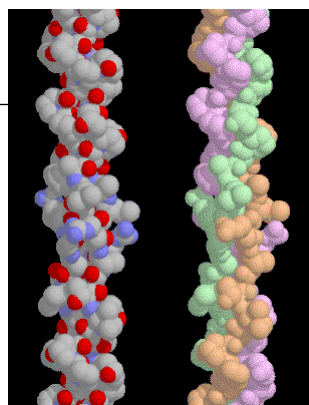
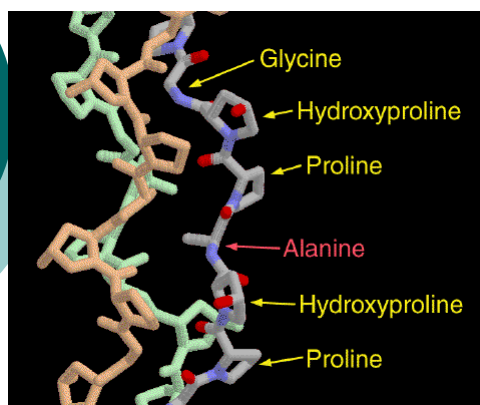


### Hidroksipropilmetilceluloza

Zgoščevalo

Tvorilec gela

Stabilizator emulzij



Kolagen v obliki trojne vijačnice, netopen polimer

Za kozmetične izdelke pripravijo hidrolizat kolagena (kemijska ali encimska hidroliza), ki pa je sestavljen iz prostih aminokislin in manjših fragmentov kolagena in je vodotopna sestavina

Uporaba: kozmetični izdelki za lase, vir aminokislin za poškodovane lase, tvorilci filmov, vlažilci, dajejo koži mehak otip,

## Primer kompleksnih sinteznih polimerov

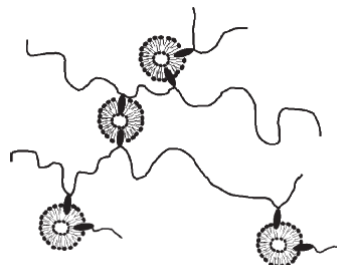
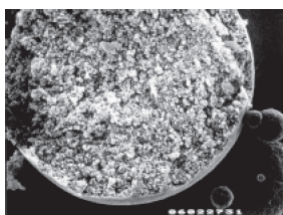
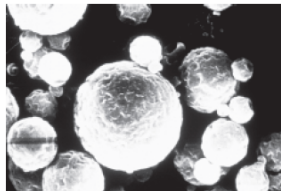


Figure 28.15 Gel formation by crosslinking of several liposomes with a hydrophobically modified water-soluble polymer (non-ABA type).

Polimerne mikrogobice (premežne strukture iz polistirena in divinilbenzena ali iz metilmetakrilata in etilenglikol dimetakrilata)

## Fizikalne lastnosti polimerov

- Topnost v vodnem mediju
  - Vrsta polimera
  - Ionska moč in
  - Vrsta elektrolitov v mediju
  - pH medija
  - T medija,...
- Nabrekanje
  - Najprej hidratacija polimernih verig – poveča se volumen
- Viskoznost
  - Polimeri običajno povečajo viskoznost medija
  - Lahko tvorijo molekularne disperzije (kolidne raztopine)
  - Lahko tvorijo gele - hidrokele
- Termično obnašanje
  - Topnost in nabrekanje odvisna od T
  - Tvorba gela odvisna od T
  - Prehod iz steklastega v zmečano (elastično) stanje pri določeni T – pomembno za tvorbo filmov

## Primer nabrekanja



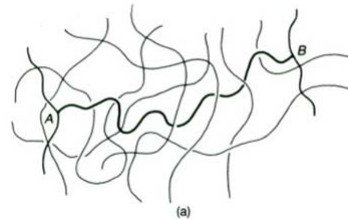
Primer nastanka viskozne gelske plasti. Skrajno levo je suha, nenabrekla ogrodna tableta, proti desni sledijo vedno bolj nabrekle ogrodne tablete, skrajno desno je popolnoma nabrekla ogrodna tableta.

## Zgoščevala

- So substance, ki se uporabljajo za uravnavanje viskoznosti kozmetičnih izdelkov z namenom enostavne uporabe in povečane stabilnosti
- Za povečevanje stabilnosti emulzij (mlečnatih losjonov) in tekočih suspenzij)
- Običjano so zgoščevala vodotopni polimeri
- Imajo velik vpliv na občutek pri uporabi izdelka

## Mehanizem zgoščevanja

- Prepletanje polimernih verig
  - Polimer raztopimo v mediju, verige se prepletejo, viskoznost naraste
- Premreževanje polimerov (kovalentno ionsko)
- Asociacije polimerov (predvsem s površinko aktivnimi lastnostmi)
- Viskoznost polimerov je odvisna od:
  - koncentracije polimera
  - molekulske maso
  - pH medija
  - temperature
  - premreženosti
  - razvejanosti



## Hidrogeli

- tridimenzionalne strukture, ki jih tvorijo polimeri in v katere je vključena voda
- kemijsko ali fizikalno premreženi (cross-link) polimeri
- fizikalna premreženja: prepleti, kristalna področja ali šibke asociacijske povezave (van der Waalsove sile ali vodikove vezi)



## Fizikalno premreženi hidrogeli

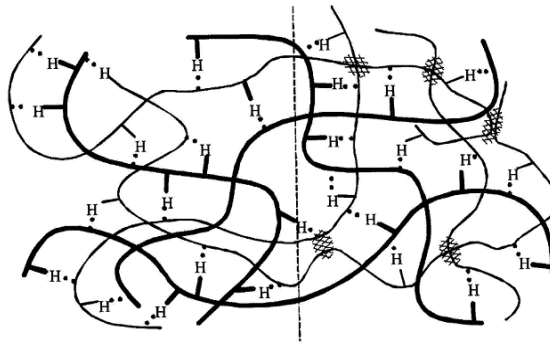
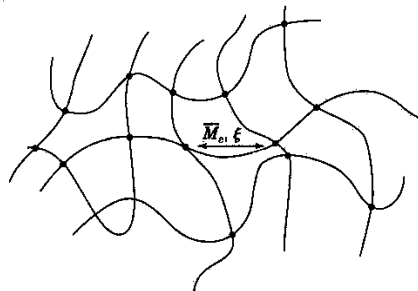


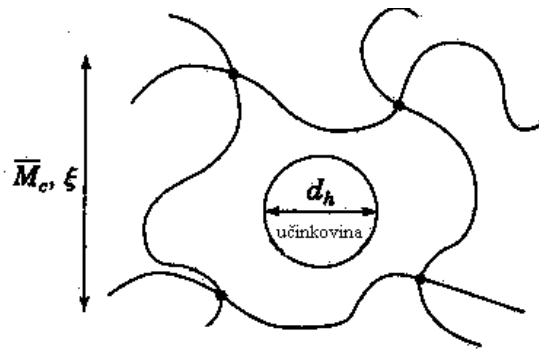
Fig. 4. Structure of a chitosan/poly (vinyl alcohol) (PVA) complexed hydrogel; (left) prepared by the autoclaving method; (right) prepared by the freeze-thaw method; - H...H, hydrogen bridge; [cross-hatched], crystallite junction zone; —, chitosan; —, PVA.

## Shematska predstavitev premrežene strukture hidrogela



- efektivna molekulska masa polimerne verige med dvema zaporednima stičnima točkama (•);
  - velikost por ali zank v polimerni mreži
- Parametra nista konstantna v primeru fizikalno premreženih hidrogelov!!!

## Vpliv velikosti por v polimerni mreži ( $\xi$ ) na difuzijo molekule aktivnih sestavin ( $d_h$ )



## Voda v hidrogelih

- pomembno vpliva na strukturo in lastnosti hidrogela
- prosta ali nevezana voda (unbound water)
- 'zmrzljiva vezana voda' (freezing bound water) ali 'rahlo vezana voda' (weakly bound)
- vezana ali 'ne-zmrzljiva voda' (non-freezing water)
- tehnike določanja vrste vod v hidrogelih

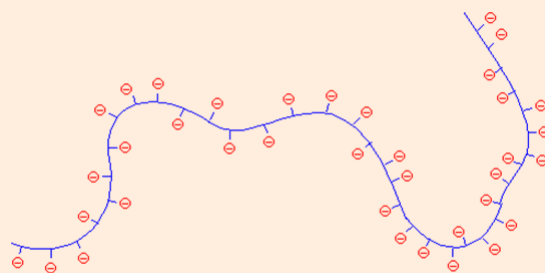
## Naravni zgoščevalci

- Alginska kislina, alginat
- Karagenani
- Ksantan
- Želatina
- Guar gumi
- Škrob

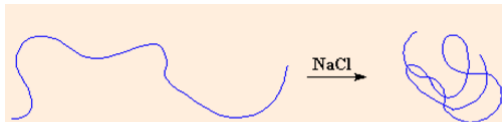
## Polielektroliti

Polielektroliti so polimeri, ki jih gradijo monomeri z ionizirajočimi skupinami. V vodi disociirajo na poliione in ekvivalentno število nasprotno nabitih protiionov, odvisno pa je od pH, ionske moči,...

Veliko naravnih zgoščeval je polielektrolitov

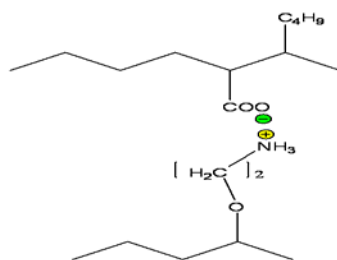


A polyelectrolyte expands because it's like charges repel each other



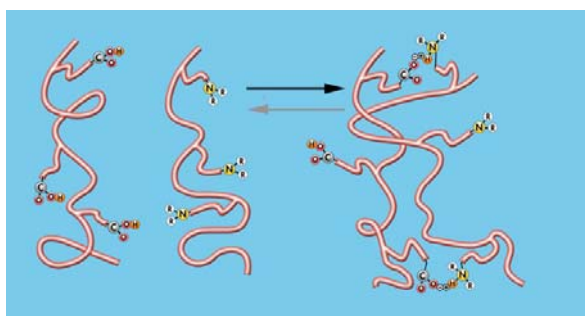
Salt makes polyelectrolytes in solution collapse into random coils.

## Shematski prikaz ionske interakcije



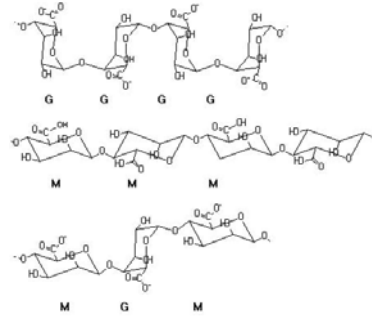
ionska interakcija med dvema polieketrolitoma

## Primer interpolimerne kompleksacije med anionskim in kationskim polimerom



## Alginska kislina in alginati

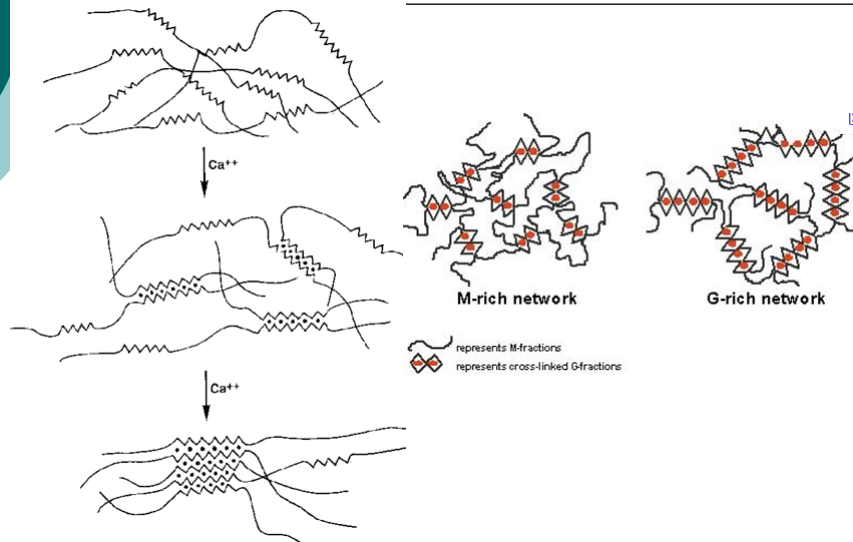
- Naravni, linearni polimer
- Pridobivamo iz rjavih alg
- Sestavljen iz monomernih enot D-manuronske in L-guluronske kisline



## Alginska kislina in alginati

- Razmerja med M in G enotami so različna, zato so tudi lastnosti polimerov zelo različne
- Alginska kislina v vodi nabreka, vendar se ne raztopi
- Če ji dodamo  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ali amonijeve soli – nastane topna sol alginske kisline (alginat), ki pri višjih koncentracija tvori viskozno raztopino
- Kadar dodamo alginski kislini ali alginatu  $\text{Ca}^{2+}$ , pride do močnega ionskega premereženja – nastane gel

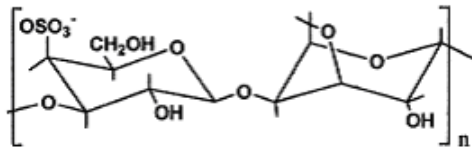
## Tvorba gela iz alginata



## Karagenani

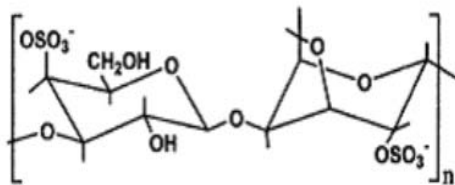
- naravni polisaharidi, ki jih pridobivamo z ekstrakcijo iz celičnih sten nekaterih vrst rdečih alg
- vrst karagenanov, med katerimi so komercialno najbolj uporabljani  $\kappa$  (kapa),  $\iota$  (iota) in  $\lambda$  (lambda).
- linearni
- visokomolekularni
- anionski, delno sulfatirani galaktani
- Uporaba:
  - Zgoščevala
  - Emulgatorske lastnosti
  - Tvorilec gela

## Kapa karagenanov



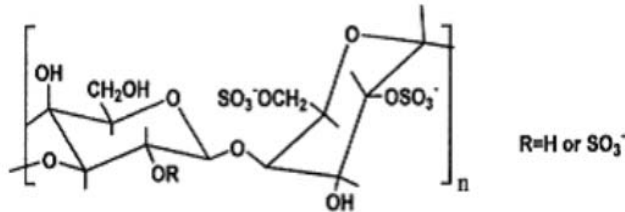
- **Kappa (κ)-karagenan** je kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-D-galaktoze, ki sta povezani z 1,3-α in 1,4-β vezmi.
- Teoretično ima v strukturi eno sulfatno skupino na dve monosaharidni enoti
- Molekulska masa je v povprečju od 400 do 600 kDa.

## Iota karagenan



- **Iota (ι)-karagenan** je kopolimer D-galaktoze-4-sulfata in 3,6-anhidro-D-galaktoze-2-sulfata, ki sta povezana z 1,3-α in 1,4-β vezmi.
- Molekulska masa je v povprečju od 400 do 600 kDa.
- Teoretično ima v strukturi dve sulfatni skupini na dve monosaharidni enoti

## Lambda karagenanov



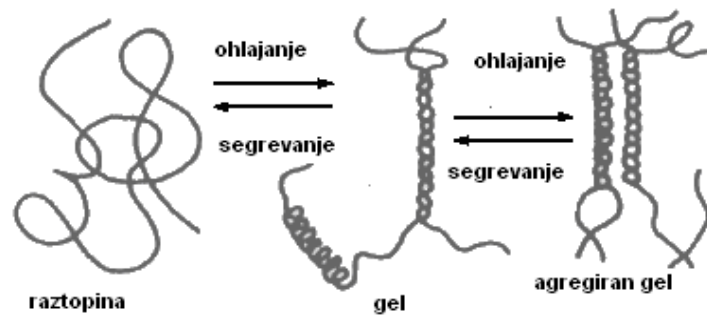
- **Lambda ( $\lambda$ )-karagenan** sestavljata dve monomerni enoti, in sicer D-galaktoza-2-sulfat in D-galaktoza-2,6-disulfat.
- Molekulska masa je v povprečju od 400 do 800 kDa
- Teoretično ima v strukturi tri sulfatne skupine na dve monosaharidni enoti

## Tvorba gelov iz molekul karagenana

- Gel tvorita molekuli  $\kappa$ - in  $\iota$ -karagenana
- Pri tem linearne molekule tvorijo dvojne vijačnice, te pa se nato lahko povezujejo
- Na tvorbo dvojnih vijačnic ima velik vpliv prisotnost ionov, zlasti  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{K}^+$  ioni.
- Ioni in njihova hidratiranost so ključni pri povezovanju verig, saj zmanjšujejo odbojne sile med verigami polimerov in na ta način omogočajo nastanek mrežne, gelske strukture.



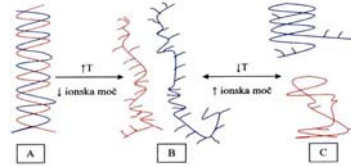
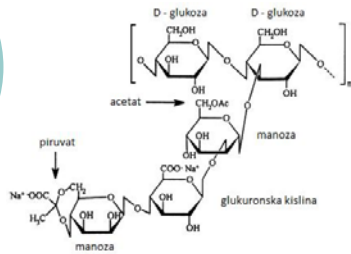
## Nastanek gela pri karagenanih iota in kapa



## Ksantan

- visokomolekularni eksopolisaharid, ki ga izloča gram negativna bakterija *Xanthomonas campestris* z namenom, da jo ščiti pred visoko temperaturo in vplivom svetlobe
- komercialno najpomembnejši mikrobiološki polisaharid
- heteropolisaharid, sestavljen iz osnovnega skeleta, ki ga tvorijo molekule D-glukoze, povezane z  $\beta(1,4)$  vezmi; vsaka druga molekula glukoze je substituirana s trisaharidno stransko verigo
- stransko verigo sestavljata dve manozji, med kateri je vrinjena molekula glukuronske kisline; manozja, ki se pripenja na osnovno verigo, je običajno acetilirana na mestu 6, medtem ko je na terminalno manozo lahko preko mest 4 in 6 v obliki ketala pripeta piruvična kislina.

# Ksantan

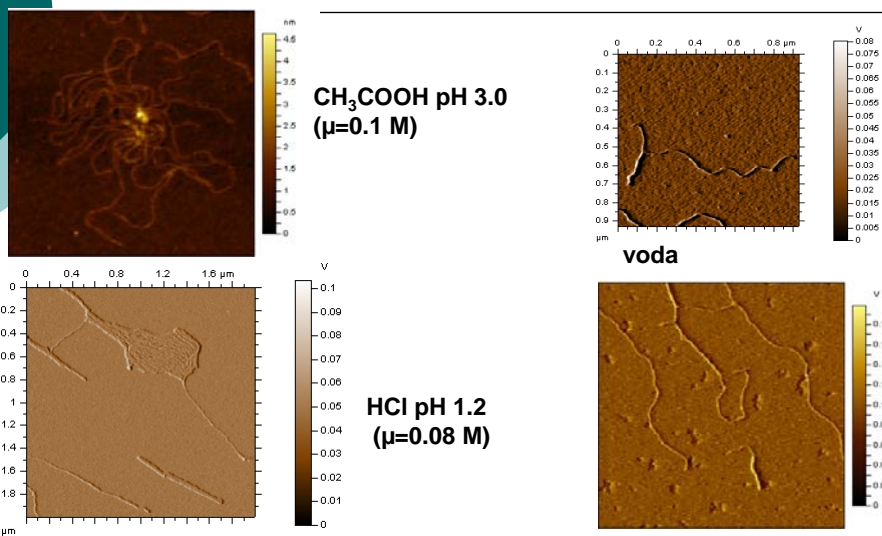


Zelo kompleksna struktura

Tvori plastične gele

Različne strukture v različnih okoljih: pH, T, ionska moč

# Ksantan – AFM posnetki

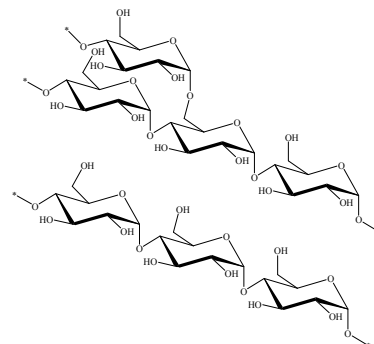


## Škrob

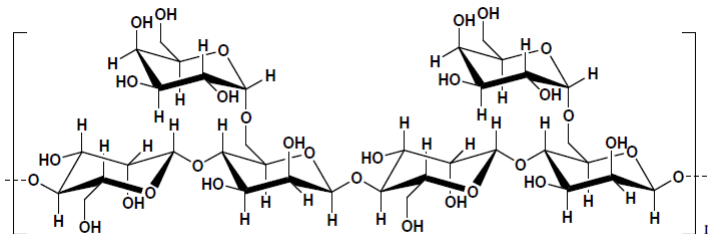
- Naravni polisaharid
- Glavni komponenti sta amiloza in amilopektin
- Temperatura zaklejanja – ko škrobno zrno v prisotnosti vode razpade
- Različna za posamezne vrste škrobov (pšenični, koruzni, krompirjev, rižev)

## Struktura škroba

- razvejan amilopektin (70-90%), z 1,4- $\alpha$  in 1,6- $\alpha$  povezanimi glukoznimi enotami - **nabreka**
- linearna amiloza (10-30%), z 1,4- $\alpha$  povezanimi glukoznimi enotami - **se koloidno raztaplja**



## Guar gumi

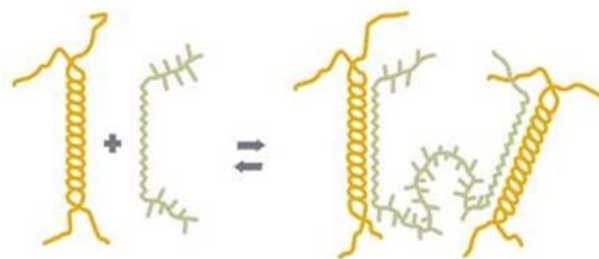


Galaktomanan iz 64 % manoze in 36% galaktoze

Linearni polimer

Sinergizem s karagenani in ksantanom

## Sinergizem med karagenani in guar gumijem pri tvorbi gela



## Želatina

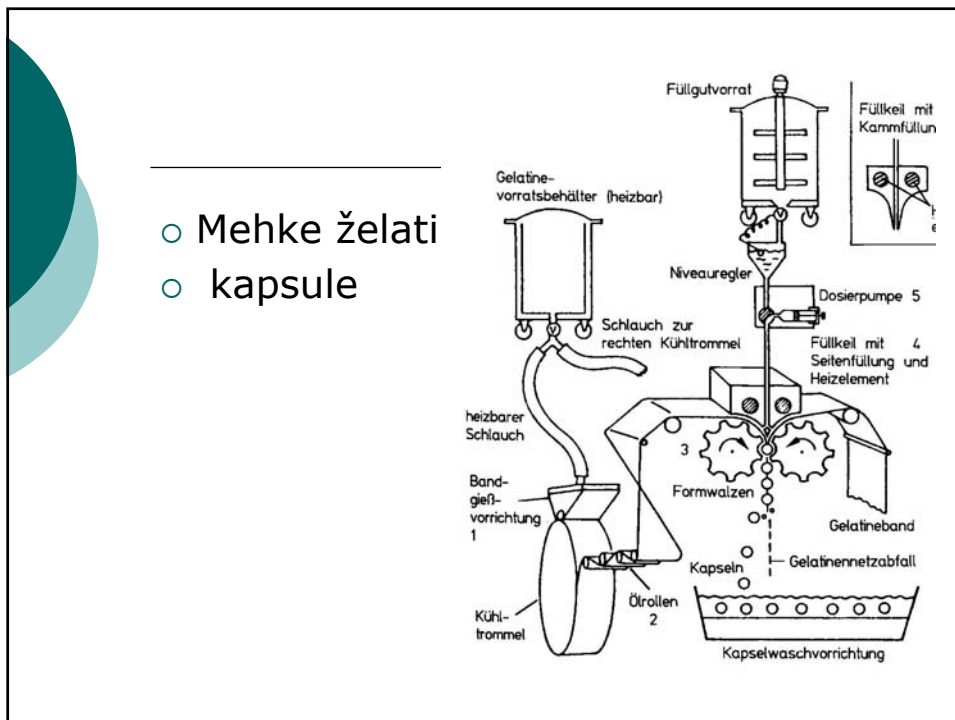
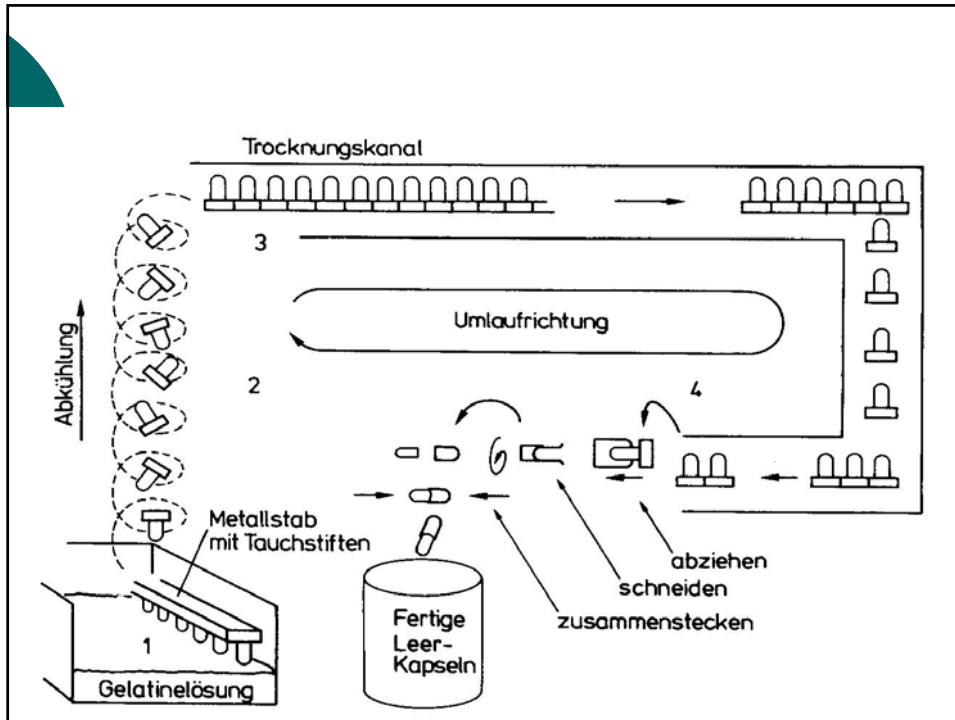
---

- Zmes polipeptidov, ki jo dobijo s hidrolizo tropokolagena
  - Kisla hidroliza: želatina tipa A, izoelektrična točka pri pH 6,3 – 9,2
  - Alkalna hidroliza: želatina tipa B; izoelektrična točka pri pH 4,7 – 5,2
- Kaj je izoelektrična točka?
- Kako vpliva na strukturo polimera, njegovo topnost?

## Želatina

---

- Tvori termoreverzibilne gele
- Tvorba gela odvisna od:
  - Porazdelitve molekulskih mas
  - Izoelektrične točke
  - Koncentracije polimera (nad 0,5%)
- Do 40°C v vodi nabreka, nato se koloidno raztopi, po ohlajanju tvori: **gel – sol gel prehod**
- Ob dodatku plastifikatorjev in po sušenju tvori filme

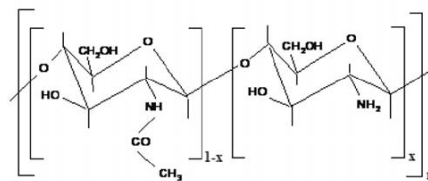


## Hitosan

- Pridobivajo ga iz hitina, ki je naravni polisahardi – drugi najpogostejši naravni polimer
- Hitosan je kemijsko kopolimer  $\beta$  (1-4) povezanih enot glukoamina in N-acetilglukoamina
- Topen le v kislih raztopinah
- Polikation
- Komercialno ga lahko pogosto kupimo že nevtraliziranega s karboksilnimi kislinami kot so glikolna, alfa hidroksi kisline, PCA

## Kemijska struktura hitosana

- Hitosan: različna molekulska masa, viskoznost, stopnja deacetiliranja.
- Na topnost v vodnih raztopinah vpliva tudi stopnja deacetiliranja npr. hitosan s 40 % stopnjo deacetiliranja je topen do pH 9, pri 85 % stopnji deacetiliranja je topen samo do pH 6,5.
- Z anorganskimi in organskimi kislinami kot so glutaminska, klorovodikova, mlečna in očetna kislina tvori soli.
- Viskoznost disperzij hitosana narašča z nižanjem temperature, z večanjem koncentracije hitosana in z večanjem stopnje deacetiliranja
- Tudi različno substituiran hitosan: npr karboksimetilhitosan

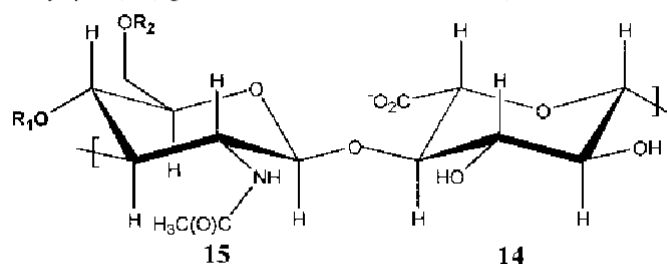


Slika 1: Struktura hitosana; n = število sladkornih enot polimera, x = stopnja deacetiliranja (3).

## Vloga hitosana v kozmetičnih izdelkih

- Biokompatibilen
- Bioadheziven
- Tvori gele
- Tvori filme
- V povezavi s PCA je zelo dober kot humektant kože
- V kozmetičnih izdelkih za lase, zlasti balzamih
- V antiperspirantih
- Polieketrolitski kompleksi z anionskimi polimeri – geli posebnih lastnosti ali za vključevanje aktivnih sestavin

**Table 3** Structure of the Glycosaminoglycans, Hyaluronic Acid, and Chondroitin Sulfate ( $\beta$ -D-(1,4)-glucuronic acid, **14**, and *N*-acetyl- $\beta$ -D-(1,3)-glucosamine, **15**, monosaccharides)



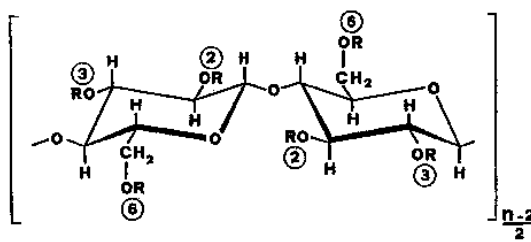
Polysaccharide	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Hyaluronic acid	H	H
Chondroitin-4-sulfate	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H
Chondroitin-6-sulfate	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>



## Hialuronska kislina

- Anionski polisaharid
- Je sestavina ekstracelularnega matriksa
- Biokompatibilna
- Tvori zelo viskozne raztopine že v nizki koncentraciji
- V aktivni negi pogosta sestavina – gladi gube (mehanizem?!)

## Celulozni etri



MC (metilceluloza)  
R = H ali  $\text{CH}_3$

HEC (hidroksietilceluloza):  
R = H ali  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_m\text{H}$

HPC (hidroksipropilceluloza):  
R = H ali  $(-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-)_m\text{H}$

HPMC (hidroksipropilmetilceluloza):  
R = H ali  $\text{CH}_3$  ali  $(\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)$

## Celulozni etri

---

- Neionogeni polimeri
- pH neodvisno obnašanje
- V prisotnost elektrolitov pride do efekta izsoljevanja - dehidracije
- Tvorijo viskozne koloidne raztopine
- Tvorijo fizikalne gele odvisno od T in koncentracije (pri višji T nekateri niso topni)
- Poznamo več različnih vrst celuloznih etrov, ki se razlikujejo po stopnji substitucije (degree of substitution - DS) in stopnji polimerizacije (degree of polymerisation - DP)
  - DS – koliko OH skupin v monomerni strukturi je zaetrenih: vrednosti od 0 do 3
  - DP – koliko glukoznih enot je povezanih v molekuli

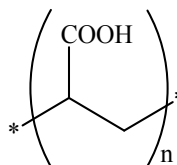
## Natrijeva karboksimetilceluloza

---

- Kot substituent na celulozno verigo je pripeta skupina –  $\text{CH}_2\text{-COO Na}$
- Ionski celulozni derivat
- Zelo dobro topna v hladni vodi
- Uporaba
  - Zgoščevalo
  - Tvoril gel

## Poliakrilna kislina

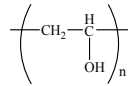
- Sintezni polimer iz akrilne kisline
- v vodi netopen polimer
- po nevtralizaciji z bazami (NaOH, trietanolamin) tvori čvrste elastične gele že pri koncentraciji 0.5%
- Pri pH < 3 – izpade kisel polimer
- Občutljiv na prisotnost zemljoalkalijskih ionov in drugih večvalentnih ionov - izkosmičenje
- stabilizatorji emulzij, suspendirajoča sredstva, zgoščevala



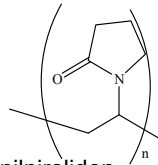
## Karbomer 1342 - najdemo ga tudi pod nazivom Karbomer

- Kopolimeri akrilne kisline, ki je premrežen s C<sub>10-30</sub> alkilakrilatom, prevladuje pa akrilni del molekule
- Po nevtralizaciji močno nabrekne na 1000kratni svoj volumen
- Izraz karbomer se uporablja za celo serijo polimerov iz akrilne kisline
- Uporaba pri gelih za lase, zgoščevalo, tudi visokomolekularni emulgator (stabilizira emulzije z 20% deležem oljne faze, če je v emulziji od 0.1 do 0.3% Karbomera)

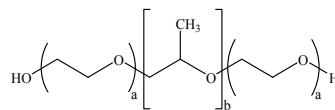
## Sintezni polimeri



Polivinilakohol



Polivinilpirolidon



Poloksamer

## Anorganski tvorilci gelov

- Gre za v vodi netopne substance, ki v vodnem mediju agregirajo in tvorijo tridimenzionalno strukturo – to niso polimerne substance
- Bentonit
- Zeolit
- Magnezijev aluminijev silikat

## Bentonit

---

- $(\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$
- Naravna snov, zmes raznih mineralov, hidratiranih aluminijevih silikatov,
- Natrijev bentonit močno nabreka v vodi in drugih hidrofilnih polarnih topilih (glicerolu, propilenglikolu, PEG-ih)
- Gele tvori v koncentraciji med 15 – 20%
- Če v gel dodamo kisle substance, je nabrekanje manjše
- Občutljiv tudi na prisotnost različnih kationov, saj lahko deluje kot ionsko izmenljiva smola
- Uporaben za stabilizacijo "pickering emulzij"

## Silikagel – Silicijev dioksid $\text{SiO}_2$

---

- silicijev dioksid, droben prašek z velikostjo delcev 15 nm – velika specifična površina delcev
- Različne vrste silikagela – porozen ali neporozen – odvisno od načina pridobivanja
- Tvori hidrogele, vendar ima na koži efekt izsuševanja
- Uporaba kot abraziv v zobnih pastah – nastanejo prozorne zobne paste
- Tvori gele tudi v nepolarnih topilih na koži pridobljen z obarjalnim postopkom, nato sušen, bel ali skoraj bel, lahek, droben amorfen prah z veliko specifično površino



## Zaključek

---

- Polimeri imajo kompleksno zgradbo, zato so njihove lastnosti zelo zapletene
- Naravni polimeri v kozmetiki zelo priljubljeni – stabilnost, ponovljivost serij
- Uporaba polimerov v kozmetiki je zelo široka



## Literatura

---

- W Raab, U. Kindl, Pflegekosmetik 4 izdaja, 2004



# HIALURONSKA KISLINA

---

- **HYALURONAN (HYALURONIC ACID)**
- **Description**
- The earliest work on skin was devoted predominantly to the cells that make up the layers of skin: epidermis, dermis, and underlying subcutis. Now it is beginning to be appreciated that the materials that lie between cells, the matrix components, have major instructive roles for cellular activities. This extracellular matrix endows skin with its hydration properties. The components of the extracellular matrix appear amorphous by light microscopy, but form a highly organized structure of glycosaminoglycans (GAGs), proteoglycans, glycoproteins, peptide growth factors, and structural proteins such as collagen and, to a lesser extent, elastin.
- The predominant component of the extracellular matrix, however, is hyaluronan; one of the first extracellular matrix component to be elaborated in the developing embryo [reviewed in (41)]. The term "hyaluronan" is used to cover both hyaluronic acid and sodium hyaluronate. Hyaluronan is a member of the class of amino sugars containing polysaccharides known as the GAGs widely distributed in body tissues. The polymer provides the turgor for the vitreous humor of the eye and the name "hyaluronic acid" derives from the Greek hyalos (glossy, vitreous) and uronic acid. Molecular weight is within the range of 50,000 to 8 · 10<sup>6</sup>, depending on source, methods of preparation, and determination (5). Hyaluronic acid is a regulator of cell behavior and influences cellular metabolism. Moreover, the molecule binds water and functions as a lubricant between the collagen and the elastic fiber networks in dermis during skin movement. A 2% aqueous solution of pure hyaluronic acid holds the remaining 98% water so tightly that it can be picked up as though it was a gel (42).
- The skin is the largest reservoir of hyaluronic acid, containing more than 50% of the total body. The papillary dermis has the most prominent levels of hyaluronic acid than the reticular dermis. Hyaluronic acid is extracted from cock's comb or obtained from streptococci (Lancefield Groups A and C) (6). During manufacturing, the large, unbranched, noncrosslinked, water-containing molecule is easily broken by shear forces (42). The carbohydrate chain is also very sensitive to breakdown by free radicals, UV radiation, and oxidative agents (42).
- **General Use**
- A viscous solution of sodium hyaluronate is used during surgical procedures on the eye and is also given by intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis of the knee (6).
- Hyaluronic acid is also applied topically to promote wound healing. Topical application of 0.1% solution in patients with dry eye has been suggested to alleviate symptoms of irritation and grittiness (6).
- **Effects on Skin**
- High molecular weight hyaluronic acid solutions form hydrated viscoelastic films on the skin (42). The larger the molecular size, the greater the aggregation and entanglement of the molecules, and hence, the more substantial and functional the viscoelastic film associated with the skin surface (42). Owing to the high molecular weight, hyaluronic acid will not penetrate deeper than the crevices between the desquamating cells. The polymer may also be injected to obtain a smoother surface and reduce the depth of wrinkles.
- **Safety**