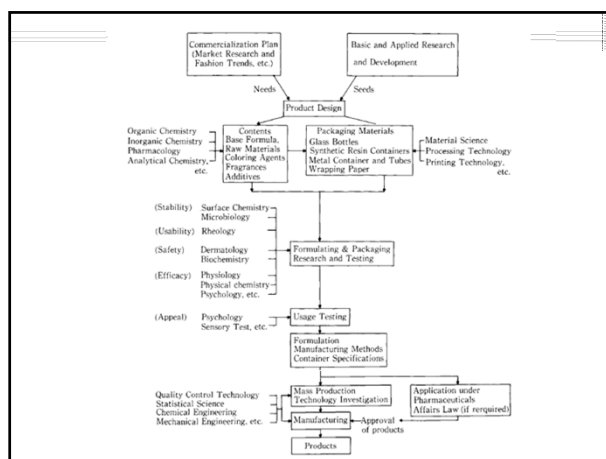


## Znanstvene osnove razvoja kozmetičnih izdelkov, sodobne tehnologije in analitika

Prof. dr. Mirjana Gašperlin

Uvod v kozmetologijo



## Trend razvoja kozmetičnih izdelkov

- Do leta 1970 je bila glavnina razvoja usmerjena na produkt – kozmetični izdelek
- Stabilnost, tekstura, sprejemljivost – občutek po aplikaciji, tehnologije izdelave, kontrola kakovosti
- Spremljajoče znanstvene vede: koloidna kemija, reologija, statistika

## Trend razvoja kozmetičnih izdelkov

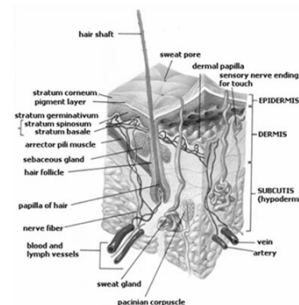
- Po letu 1975 – razvoj osredotočen na varnost izdelkov, biokompatibilnost, uporabnost – aktivna nega
- Spremljajoče znanstvene vede: dermatologija, fiziologija, biologija, biokemija, farmakologija, imunologija, psihologija in percepcija

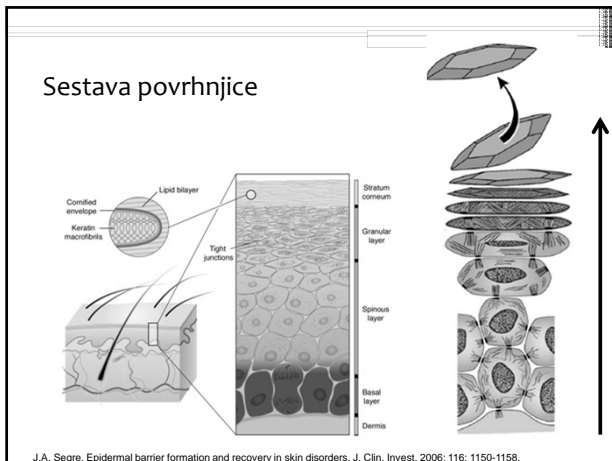
## Ustreznost kozmetičnih izdelkov

- karakterizacija sestavin/izdelka
- toksičnost sestavin
- varnost za uporabnika
- učinkovitost
- senzorična ocena

## Koža – mesto delovanja kozmetičnih izdelkov

- Poznavanje kože, njene molekularne strukture - sestave in strukture omogoča načrtovanje ustreznih KI
- Pomembno poznavanje **dermalne penetracije** – mesto učinka KI s **kozmetično aktivnimi učinkovinami**



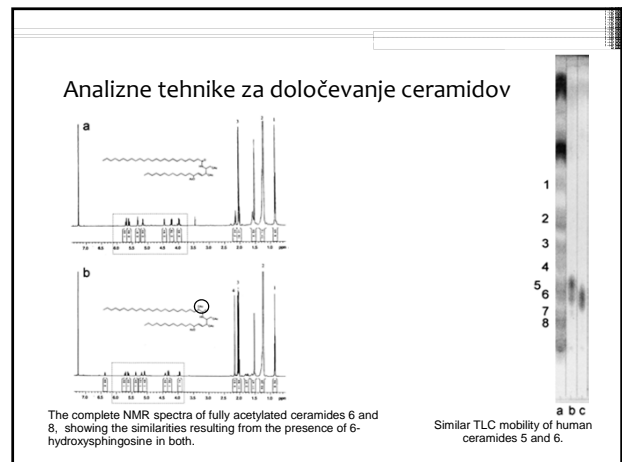


### Molekularna sestava rožene plasti

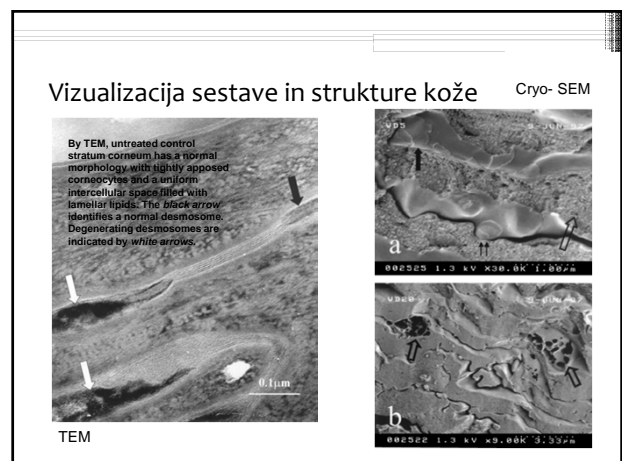
- Proteini: 75 – 80% (na suho maso s.c.)
- Lipidi: 5 –15%
  - 9 vrst ceramidov (40 – 50%)
  - Holesterol (25%)
  - Proste maščobne kisline (10-15%)
  - Ostali lipidi 5%
- Voda: 13%

### Vrste ceramidov

holesterol



### Keratin



### Dermalna penetracija

1. - skozi roženo plast

2,3 - skozi kožne priveske

Transcellular Route Intercellular Route

Horny Cells Lipid Matrix

### Dermalna penetracija

Glavna ovira za prehod različnih snovi je lipidno ogrodje

- Sestava: razmerje med lipidi odloča o fluidnosti ogrodja
- Organiziranost v obliki tekočih kristalov

Hydrophilic Heads Hydrophobic Tails

SKIN SURFACE

STRATUM CORNEUM

VARIABLE EPIDERMIS

DERMIS

### Katere molekule gredo v ali skozi kožo?

Prehod snovi v in skozi kožo je odvisen od:

- Fizikalno kemijskih lastnosti spojine:
  - majhna molekulska masa: < 500 Dalton
  - zmerna lipofilnost: porazdelitveni koeficient oktanol–voda med 10 in 1000,  $pK = 1 - 3$
  - zmerna T tališča (< 200 °C) v povezavi z dobro topnostjo
- Vehikel ali podlaga: hidratacija, vazodilatacija,...
- Fiziološke spremenljivke: starost, mesto nanosa, stanje kože, znojenje...

### Metode za določanje dermalne penetracije

- In vitro* tehnika – Franzove difuzijske celice
- In vivo* poskusi – živali, klinične študije na prostovoljcih

Animal studies

Volunteer studies

In vitro studies

### *In vitro* – difuzijske celice

Mesto vzorčenja

Donorski del

Membrana

Akceptorski del

Vodni plašč

### *In vitro* – difuzijske celice

#### Membrane

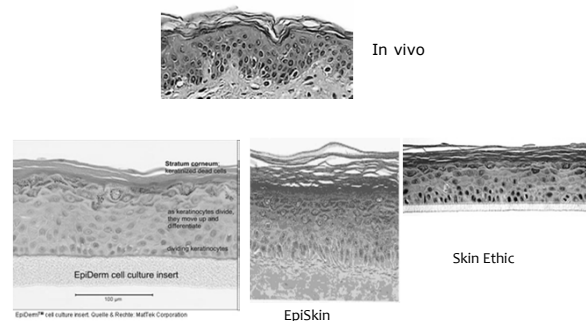
- Umetne – zgolj za vrednotenje različnih dostavnih sistemov na sposobnost sproščanja učinkovin
  - Filtrske, polimerne (silikonske), prevlečene z lipidi
- Živalske – nadomeščajo človeško kožo zaradi omejenega dostopa in etičnih omejitev. Zaradi razlik (debelina kože, gostota dlak in žlez, različna sestava lipidov) rezultati težko primerljivi
  - Prašičja koža, koža glodavcev (miši, podgane), kačja koža
- Človeška koža in kožni nadomestki – plast epidermalnih celic na kolagenski podlagi (epidermis + dermis)
  - EpiSkin®, EpiDerm®, SkinEthic®

### In vitro – difuzijske celice

Kožni nadomestki – RHE (reconstructed human epidermis)

- Dobra morfološka in histokemična primerljivost z naravnimi elementi (diferencirane celice kože, stratum corneum, vsebnost lipidov/proteinov), funkcionalnost tkiv,
- odsotnost krvnih žil, limfnih vodov, Langerhansovih celic)
- Študij citotoksičnosti, fototoksičnosti, iritacije (izražanje encimov, vnetnih mediatorjev), tvorba kolagena, vrednotenje vlažnosti, permeabilnosti, napoved farmakoloških učinkov, idr.
- velika zanesljivost, ponovljivost, časovna nezamudnost

### Kožni nadomestki

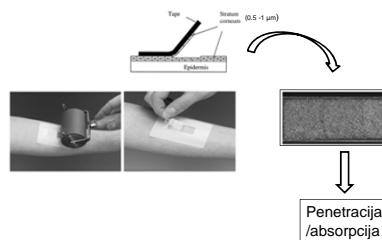


### In vitro – difuzijske celice

- Prednosti
  - Hitri rezultati
  - Enostavnost metode
- Slabosti
  - Omejena relevantna pogojev, ki posnemajo stanje in vivo

### In vivo tehnike

- „Tape stripping“ metoda
- Minimalno invazivna tehnika, pri kateri s pomočjo adhezivnega traku odstranimo posamezne plasti povrhnjice



### In vivo tehnike

Individualne razlike in razlike glede na mesto aplikacije KI

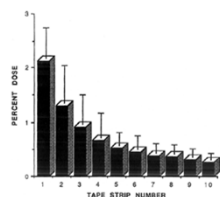


Figure 3 Estradiol is applied to human skin, then washed 24 hours after dosing. Tape strips (consecutive 1-10 in some areas) show a concentration pattern of estradiol through the stratum corneum.

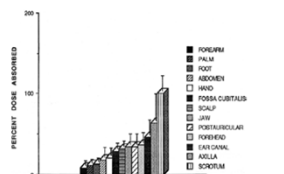
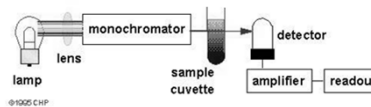


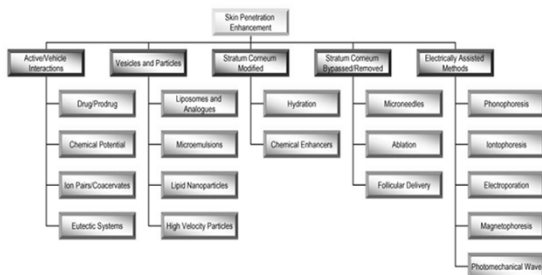
Figure 4 Percutaneous absorption of parathion from various parts of the body varies with region of the body.

### Merjenje koncentracije raztopljenih snovi v raztopinah

- Visokotlačna tekočinska kromatografija – HPLC
- UV-VIS spektroskopija



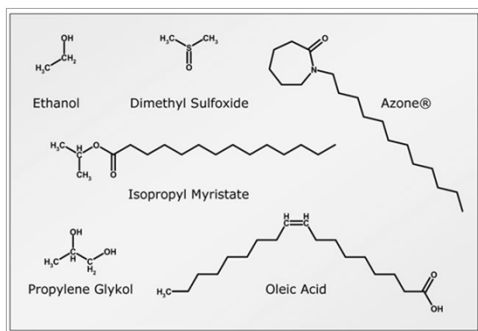
### Pristopi za povečevanje dermalne absorpcije



### Pomen hidriranost kože za pospeševanje dermalne absorpcije

Vehicle	Example/Constituents	Effect on skin hydration	Effect on skin permeability
Occlusive Dressings	Plastic film, unperforated waterproof patch	Prevent water loss; full hydration	Marked increase
Lipophilic vehicles	Paraffins, oils, fats, waxes, fatty acids, fatty alcohols, esters, silicones	Prevent water loss; may produce full hydration	Marked increase
Absorption bases	Unhydrous lipids plus w/o emulsifiers	Prevent water loss; marked hydration	Marked increase
Absorption bases	Unhydrous lipids plus o/w emulsifiers	Prevent water loss; marked hydration	Marked increase
W/O systems	W/O creams W/O emulsions	Retard water loss; raised hydration	Increase
O/W systems	O/W creams O/W emulsions	Can donate water; slight hydration increase	Slight increase
Humectants	Water-soluble vehicles; glycerol, glycols	Can withdraw water; decreased hydration	Possible decrease or act as chemical enhancer
Powder	Clays, shake lotions	Aid water evaporation; decreased excess hydration	Negligible effect on stratum corneum

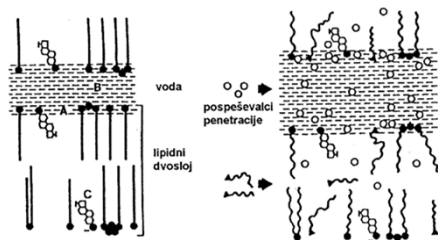
### Primeri kemijskih pospeševalcev



### Kemijski pospeševalci penetracije - mehanizmi

- Ekstrakcija lipidov iz rožene plasti
- Sprememba porazdelitvenega koeficienta med vehiklom in kožo
- Fluidizacija lipidnih plasti
- Zamenjava vezane vode
- Razrahljanje celic v s.c.
- Deaminacija s.c.

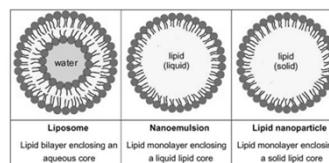
### Kemijski pospeševalci penetracije - mehanizmi



Spremembe urejenosti medceličnega prostora v roženi plasti po vključitvi pospeševalcev penetracije

### Tehnološki pristopi za povečanje penetracije

- Eutektične zmesi
- Koloidni nosilci
  - Liposomi, niosomi, transferosomi, ostali „somi“
  - Nanodelci: lipidni, polimerni
  - Mikroemulzije, nanoemulzije



### Prehajanje kozmetičnih sestavin skozi kožo in njihova toksičnost

- Veliko kemikalij – kozmetičnih sestavin prehaja skozi kožo
- Nekatere se v koži lahko metabolizirajo - pomembna je stabilnost teh sestavin ne le na, pač pa tudi v koži
- Vpliv okluzije na penetracijo
- Kozmecevtiki ali dermatiki – postavitve meje!

### Senzorično vrednotenje ('sensory analysis')

- Kako izdelek predstaviti potrošniku ?
- Kako vrednotiti čutno zaznavanje ?
- Zakaj vrednotiti?
  - komunikacija : R&D  
QC  
Marketing
  - objektivnost subjektivnih zaznav, razlikovanje /primerjava produktov

### Senzorična analiza

Metode določanja senzoričnega profila izdelka

- Splošne metode
  - nekvalificirani prostovoljci (40-150)
  - izbor prednostnega izdelka
- Analitične metode
  - kvalificirano osebje (10-30)
  - testi razlikovanja
  - deskriptivni testi
  - senzorični profil
- Usklajevanje ustreznosti izdelka s pričakovanji pri potrošniku ("preference mapping")

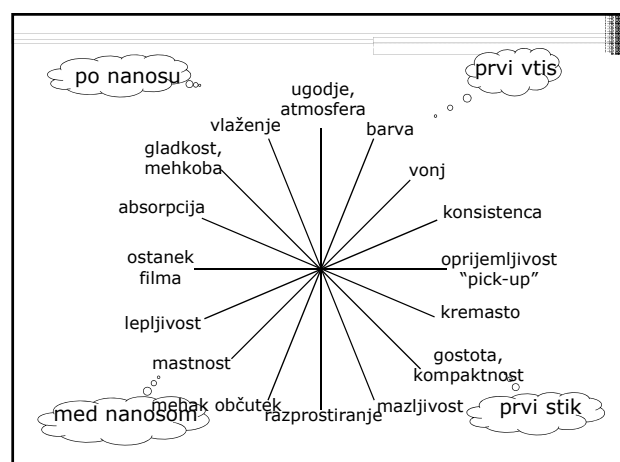
### Analitične metode

- diskriminatorski test  
ločevanje izdelkov med seboj, ugotavljanje podobnosti
- deskriptivni test  
(razvrščanje izdelkov na merilu, kvali/kvanti določanje)
- senzorični profil  
(različni kriteriji določanja)  
postopek: 50 mL izdelka nanesejo s pipeto na prst - kazalec, podrgnejo 5x med prsti in nato ocenijo

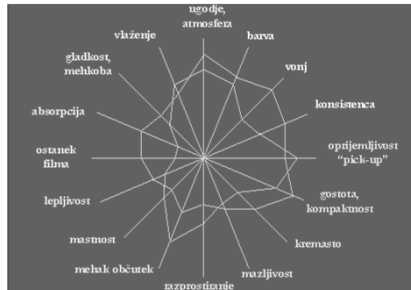
### Senzorični profil

Kriteriji ocenjevanja:

- prvi vtis o izdelku
- prvi dotik z izdelkom
- občutek med nanosom izdelka
- občutek po nanosu izdelka



### Primerjava senzoričnega profila dveh izdelkov (dve krožnici na oštevilčenih skalah)



### Namen določanja senzoričnega profila

#### Pozicioniranje izdelkov

- iskanje želenih lastnosti izdelka
- formuliranje izdelka
- napovedovanje lastnosti
- sestava in izbor sestavin
- korigiranje z dodatki pomožnih snovi z znanimi lastnostmi
- reklamiranje izdelka
- navajanje učinka in označevanje (regulativa)

### Reference

- [http://www.scf-online.com/english/37\\_e/skinpenetration37\\_e.htm](http://www.scf-online.com/english/37_e/skinpenetration37_e.htm)
- <http://course1.winona.edu/sberg/308s09/Lec-note/CytoskeletonA.htm>
- Handbook of cosmetic science and technology, 2009: Principles and Practice of Percutaneous Absorption
- M. Forster et al. Topical delivery of cosmetics and drugs. Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. Eur J Dermatol 2009; 19: 309 - 23