

Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima – opravdanost primene i bezbednost

Ljiljana Đekić*, Radojka Đukić, Gordana Vuleta

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

(* Tel.: +3951359; E-mail: ljiljanadjek@gmail.com)

Kratak sadržaj

Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima obuhvataju čestice kozmetički aktivnih supstanci (KAS) u obliku *nanokristala*, *nanočestice* (kao što su nanočestice titan dioksida, cink oksida, srebra, zlata) i različite *nanonosae* (liposomi, niosomi, nanoemulzije, čvrste lipidne čestice), bez ili sa inkapsuliranom KAS, kod kojih je jedna ili više dimenzija u rasponu 1 - 100 nm. Koriste se u kozmetičkim proizvodima da bi doprineli odgovarajućoj funkciji, izgledu i/ili poboljšali njihovu stabilnost. Neki od nanomaterijala mogu da poboljšaju ili ograniče penetraciju KAS u/kroz kožu. Ulaze u sastav nekih kremova za negu kože (koloidno zlato, fulereni, liposomi, lipidne nanočestice), kozmetičkih proizvoda za kosu (mikroemulgovana silikonska ulja), proizvoda dekorativne kozmetike (nanočestice plemenitih metala i metalnih oksida), pasti za zube (koloidno srebro) i proizvoda za zaštitu kože od sunca (UV filteri inkapsulirani u lipidnim nanočesticama ili polimernim nanokapsulama ili ultrafini oblici (nanočestice) titan dioksida ili cink oksida). Uprkos prednostima nanomaterijala, oni se još uvek ne upotrebljavaju široko u kozmetičkim proizvodima, jer ne postoji dovoljno podataka o njihovoj bezbednosti za korisnika. Trenutno su u toku brojna istraživanja o prolasku nanočestica u/kroz kožu i njihovom potencijalnom ulasku u sistemsku cirkulaciju. Ispituje se i uticaj kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima na zdravlje ljudi i životnu sredinu. Propisi vezani za nanomaterijale su uključeni u Kozmetičku uredbu EU 1223/2009, posebno kroz članove 16 i 19. U oblasti nanomaterijala propisi još uvek nisu definitivni i očekuju se odgovarajuće izmene i dopune, u skladu sa rezultatima novih istraživanja i potrebama tržišta i proizvođača.

Ključne reči: nanomaterijali, kozmetički proizvodi, bezbednost, Kozmetička uredba EU 1223/2009

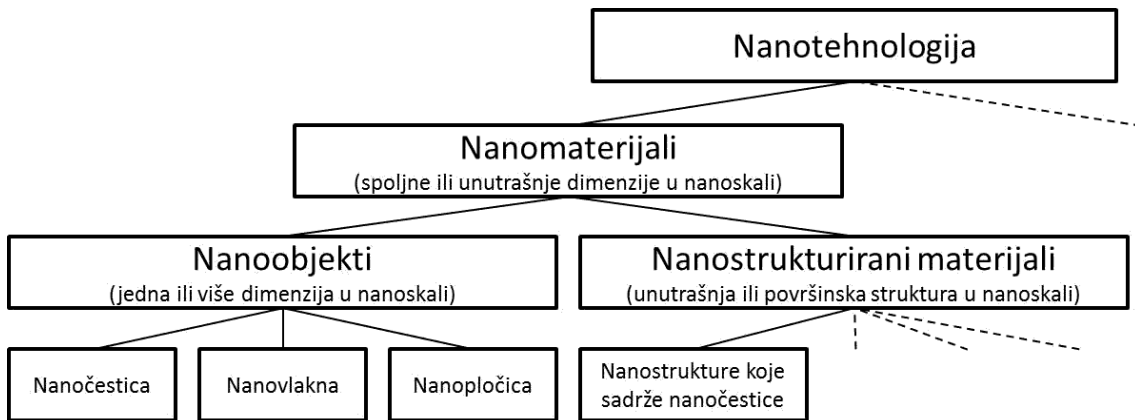
1. Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima

Razvoj nanotehnologije omogućio je dizajn raznovrsnih materijala (nanomaterijali) koji imaju jedinstvena fizičko-hemijska svojstva (npr. rastvorljivost, optičke karakteristike, temperatura topljenja), zbog toga što su im dimenzije u okviru nanoskale i odlikuju se visokim količnikom površina/zapremina i velikim brojem čestica po jedinici mase. Nanomaterijali su vrlo brzo našli primenu u kozmetičkoj industriji. U periodu 1994-2005. godine kompanija L'Oreal (Francuska) bila je rangirana na petom mestu u svetu po broju patenata koji su razvijeni korišćenjem nanotehnoloških pristupa [1]. Iako su nanomaterijali relativno nove sirovine u kozmetičkoj industriji, njihova upotreba datira od davnina. Stari Grci, Rimljani i Egipćani koristili su olovo-sulfid za bojenje kose i obrva, koji se deponuje u keratinu dlake u vidu nanokristala veličine oko 5 nm, koji su slični nanočesticama ove soli koje se proizvode primenom savremenih tehnoloških postupaka [2]. Nanomaterijali su prisutni u brojnim kozmetičkim proizvodima, uključujući kreme za negu kože, kozmetičke proizvode za negu kose, dekorativnu kozmetiku, paste za zube, proizvode za brijanje i posle brijanja i proizvode za zaštitu kože od sunca [3, 4].

Za sada ne postoji jedinstvena, međunarodno prihvaćena definicija nanomaterijala. Nemački institut za norme/standarde (Deutsches Institut für Normung, DIN) i Međunarodna organizacija za standardizaciju (International Organization for Standardization, ISO) predlažu sledeće definicije nanomaterijala (Sl. 1):

- *nanoobjekat* (objekat čije su jedna ili više spoljašnjih dimenzija nanometarskih veličina);
- *nanočestica* (objekat čije su sve tri spoljašnje dimenzije nanometarskih veličina);
- *nanovlakno (nanoštapić)* (objekat čije su dve spoljašnje dimenzije nanometarskih veličina);
- *nanofilm (nanopločica)* (objekat čija je jedna spoljašnja dimenzija nanometarskih veličina);

pri čemu se nanoskala okvirno definiše kao skala 1- 100 nm [4, 5].



Slika 1. Shematski prikaz klasifikacije nanomaterijala [6].
Figure 1. Classification of nanomaterials [6].

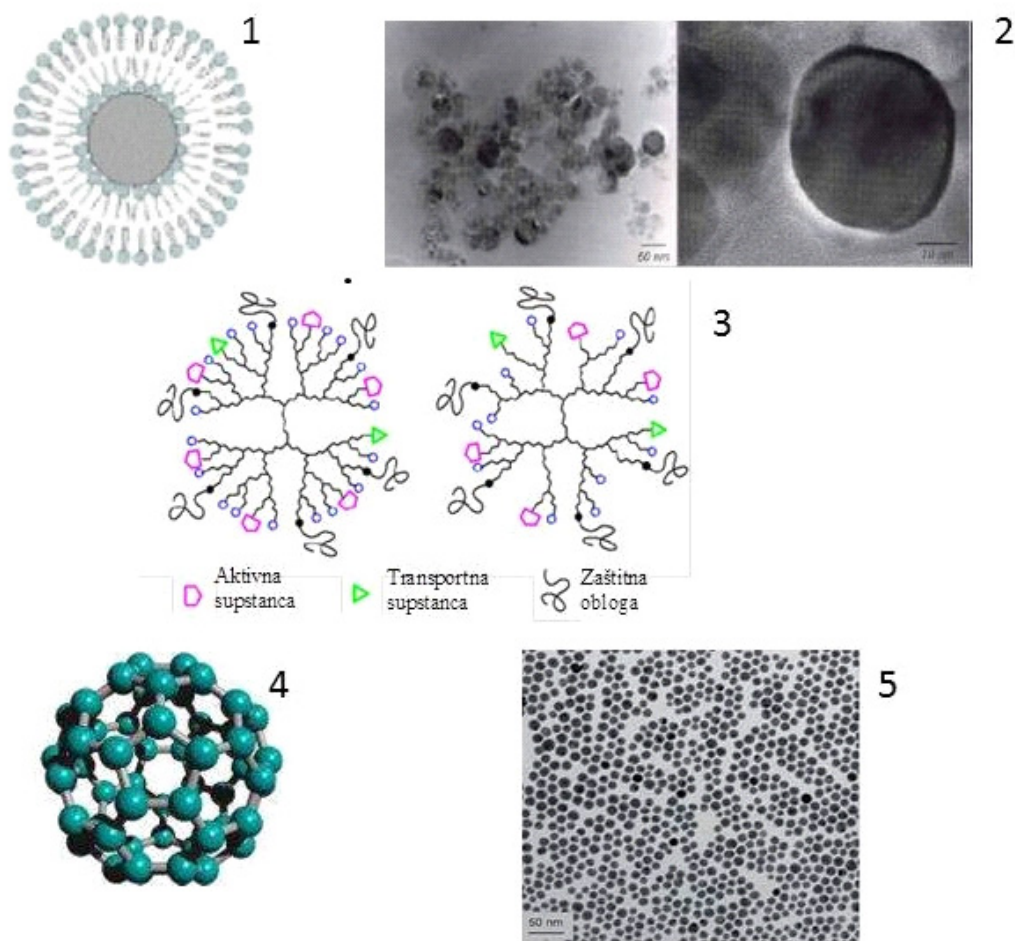
Osnovna jedinica nanometarskih veličina je *nanočestica* čije su sve tri dimenzije (dužina, širina, visina) u oblasti nanoskale. U literaturi se za nanočesticu koristi skraćenica NSP (eng. *nanoscale particle*) [7]. Da bi se sastavila precizna definicija nanomaterijala nije dovoljno samo opisati veličinu njegovih čestica. Bitno je imati u vidu da postoje materijali čije su čestice van *nano* opsega, ali se sastoje od agregata ili aglomerata manjih čestica ili kristala, pri čemu su ove manje čestice u *nano* opsegu. DIN i ISO opisuju nanomaterijale rečima „agregati nanostruktura” ili „aglomerati nanostruktura”. Izrazi agregati i aglomerati često se mešaju ili koriste pogrešno, iako su njihove razlike jasne. Agregat je čestica sastavljena od čvrsto spojenih ili fuzionisanih čestica, kod koje spoljašnja površina može biti značajno manja od zbira površina pojedinačnih elemenata. Aglomerat je skup slabo vezanih čestica, agregata ili mešavine agregata i čestica, kod koga je spoljašnja površina približna zbiru površina pojedinačnih delova [4, 5].

Prema Kozmetičkoj uredbi EU 1223/2009 nanomaterijal je „nerastvorljiv, bioperzistentan i namenski proizveden materijal, sa jednom ili više dimenzija ili unutrašnjom strukturom u rasponu 1 – 100 nm“ [8]. Ova definicija se odnosi na nanomaterijale kao što su nanočestice metala, metalnih oksida i fulereni, ali ne obuhvata niz nanomaterijala koji se takođe upotrebljavaju u kozmetičkim proizvodima, a rastvaraju se ili degradiraju nakon primene (npr. nanokristali KAS, liposomi, nanoemulzije, mikroemulzije).

Dve glavne grupe nanomaterijala koje se koriste u kozmetičkim proizvodima su:

- nanočestice KAS (npr. teško rastvorljive organske KAS, plemeniti metali, metalni oksidi), i

- nanonosači pogodni za inkapsulaciju KAS (npr. lipidne nanočestice, polimerne nanokapsule, liposomi, nanosomi, niosomi, nanoemulzije, mikroemulzije, dendrimeri, veoma razgranati polimeri, fulereni). Primeri nanomaterijala koji ulaze u sastav kozmetičkih proizvoda prikazani su na Slici 2 i u Tabeli I. Nanokristali KAS, dendrimeri, razgranati polimeri i fulereni se, za sada, retko koriste, ali se intenzivno istražuju mogućnosti njihove upotrebe u kozmetičkim proizvodima.



Slika 2. Primeri nanomaterijala: 1) liposom, 2) nanočestice titan-dioksida, 3) dendrimer (levo) i veoma razgranati polimer (desno), 4) fuleren C_{60} , 5) nanočestice zlata.

Figure 2. Examples of nanomaterials: 1) liposome, 2) nanoparticles of titanium dioxide, 3) dendrimers (left), and hiperbranched polymer (right), 4) fullerene C_{60} , 5) gold nanoparticles.

Tabela I Primeri nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima sa tržišta [3].**Table I** Examples of nanomaterials in cosmetic products from the market [3].

Tip nanomaterijala	Nanomaterijal	Uloga u kozmetičkom proizvodu	Primer sastojka kozmetičkog proizvoda ili kozmetičkog proizvoda
Kozmetički aktivna supstanca (KAS)	Arbutin	Posvetljivanje/izbeljivanje kože	Nano Bright [®]
Metali i metalni oksidi	Srebro	Bakteriostatska supstanca	GNS Nanogist; Susie-K Nano Beauty Soap
	Zlato (nanočestice su vezane za mikrovlakna svile)	Vlažeće sredstvo, antioksidans	Chantecaille Nano Gold Energizing Cream
	ZnO/TiO ₂	Pigmenti u "make-up" puderima i korektorima	Face Brushes [®] After Glow Brush and Brush Colores
Ugljovodonici	Fulereni	Antioksidans	Zelens [®] ; Radical Sponge [®]
Nanogline i silicijum dioksid	SiO ₂	Abrazivi, adsorbensi, nosači KAS	LEOREX: Rénergie
	ZnO/TiO ₂	UV filter	Dual Finish Pressed Compacts
Vezikularni nanonosači	Liposomi, ceramidi, nanoemulzije	Nosači KAS	Revitalift [®] ; Lyphazome [®] ; Celazome [®]
Čvrste lipidne nanočestice	Čvrsti lipidi	Nosači KAS	Lipopearl [®] ; Nanopearl [®]
Prirodni i modifikovani polimeri	Modifikovane poliaminokiseline	Zaštita kože od UV zraka	Collamin G [®]
	Hijaluronska kiselina	Vlažeće sredstvo	PowerMoist [®] Nano Hyaluronic acid
Sintetski polimeri	Nanokapsule	Nosači KAS	Primordiale Intense; Hydra Flash [®] Bronzer

1.1 Nanokristali

Nanokristali su agregati sastavljeni od nekoliko stotina do nekoliko desetina hiljada molekula grupisanih u strukturu nalik grozdu, veličine 10 - 400 nm. Kontrolisanjem njihove veličine i morfologije površine može se uticati na njihove osobine. Nanokristali moraju biti stabilizovani da ne bi došlo do njihove agregacije u veće kristale. Nanokristali KAS imaju poboljšanu stabilnost, bioadhezivnost, rastvorljivost i perkutanu penetraciju, u poređenju sa supstancama koje su obrađene konvencionalnim tehnološkim postupcima. Nanokristali rutina i hesperidina su od skoro našli primenu u kozmetičkim proizvodima za zaštitu od UV zraka i „anti-aging“ proizvodima (Juvedical Age-Decoder fluid & Cream (Juvena, Nemačka), Cellular Serum Platinum Rare (La Prairie, Švajcarska)). Rutin i hesperidin su teško rastvorljivi biljni glikozidi sa antioksidativnim delovanjem. Njihova primena postala je moguća tek nakon pripreme nanokristala [9].

1.2. Koloidni sistemi koji se destabilizuju nakon primene na koži

Koloidni sistemi kao što su liposomi, nanosomi, niosomi, nanoemulzije i mikroemulzije, posle primene na koži (utrljavanja) se destabilizuju tako da se supramolekulski agregati raspadaju do polaznih sastojaka.

Liposomi su vezikularne strukture sa vodenim jezgrom, okruženim jednim ili većim brojem dvoslojeva koji su sastavljeni od gusto pakovanih molekula fosfolipida i holesterola (Sl. 2). Veličina liposoma kreće se u rasponu 15 nm – 5 μm i oni mogu imati jedan dvosloj (unilamelarni liposomi) ili više dvoslojeva (multilamelarni liposomi). Liposomi sitniji od 100 nm (*nanosomi*) spadaju u kategoriju nanomaterijala, dok su krupniji liposomi praktično izvan ovog opsega. Fosfolipidi iz liposoma se vezuju za keratin i formiraju film što dovodi do smanjenja transepidermalnog gubitka vode i jačanja kožne barijere. Fosfolipidi su bezbedni sastojci (imaju Generally Recognized As Safe (GRAS) status), te se stoga i liposomi mogu smatrati bezbednim nosačima kozmetički aktivnih supstanci. U vodi rastvorne supstance mogu da se inkorporiraju u hidrofilnom jezgru liposoma, a lipofilni molekuli u fosfolipidnom dvosloju, što ih čini pogodnim nosačima za hidrofilne i lipofilne KAS (npr. biljni ekstrakti, aminokiseline, peptidi, proteini, α-hidroksi kiseline, hijaluronska kiselina, vitamini A i E, koenzim Q₁₀, UV filteri). Lipidni dvosloj liposoma može da se spoji sa drugim dvoslojnim membranama, poput ćelijske membrane, kada dolazi do oslobađanja inkapsulirane KAS na površini ili u dubljim slojevima kože [10]. Kompanija Dior (Francuska) plasirala je prve kozmetičke proizvode sa liposomima (Capture[®] krem za negu kože) pre gotovo dve decenije. Na savremenom tržištu prisutan je veliki broj kozmetičkih proizvoda sa KAS inkapsuliranim u nosače tipa liposoma, u obliku kremova, losiona i hidrogelova za različite namene (npr. Efect du Soleil (L'Oréal, Francuska), Cure de Vitalite[®] Revitalizing and Firming Cream (Payot, Francuska), Liftosome Lifting Cream[®]

(Guinot, Francuska), Soothing After-Shaving Balm for Him (Pevonia Botanica, Velika Britanija), Advanced Stop Signs[®] cream (Clinique, SAD), Formule Liposome Gel[®] (Payot, Francuska), Future Perfect Skin Gel[®] (Estee Lauder, SAD), Natipide[®] II (Nattermann PL, Nemačka), Aquasome[®] LA (Nikko Chemical Co., Japan), Daylong[®] (Spirig Pharma, Nemačka) [11]. Jedan od glavnih razloga za širu upotrebu liposoma u kozmetičkoj industriji je njihovo jednostavno dobijanje i sposobnost da poboljšaju prolazak KAS u/kroz kožu. Veliki potencijal za penetraciju u dublje slojeve kože pripisuje se najsitnijim liposomima (*nanosomi*), prečnika 50 - 60 nm [12]. Glavni nedostatak liposoma je podložnost hemijskoj destabilizaciji (hidroliza i oksidacija fosfolipida) ili fizičkoj degradaciji (agregacija liposoma u prisustvu ulja i/ili emulgatora i prevremeno oslobađanje inkapsulirane KAS) [13]. Liposomi se mogu stabilizovati podešavanjem pH vrednosti, dodatkom antioksidanasa ili helatnih sredstava, oblaganjem polietilenglikolima ili čuvanjem u smrznutom ili liofilizovanom obliku [12, 14].

Niosomi su vezikule dobijene hidratacijom sintetskih nejonskih surfaktanata, uz ili bez dodatka holesterola ili drugih lipida [15]. Imaju strukturu sličnu liposomima. Razvijeni su i patentirani pod imenom Niosome[®] u kompaniji L'Oréal (Francuska) tokom sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog veka, a ubrzo su na tržište plasirani prvi „anti-aging” kozmetički proizvodi u kojima su upotrebljeni kao nosači KAS (npr. Lancome Niosome Plus Daily Treatment Face Cream, Lancome Niosome Plus Anti-ageing whitening & moisture foundation). Niosomi se mogu koristiti za inkapsulaciju hidrofilnih, ambifilnih i lipofilnih KAS. Neke od prednosti niosoma u kozmetičkim proizvodima, u poređenju sa liposomima, su bolja stabilnost i penetracija KAS u kožu. Međutim, komponente niosoma nisu supstance GRAS statusa i stoga, u odnosu na liposome, češće dovode do iritacije kože [15 - 17].

Nanoemulzije (submikronske emulzije, miniemulzije) su ulje-u-vodi (U/V) emulzije kod kojih je prečnik kapi dispergovane faze između 50 nm i 1000 nm, a najčešće od 100 - 500 nm [18]. To su termodinamički nestabilni, ali kinetički stabilni sistemi [19]. Nanoemulzije su transparentne ili opalescentne i imaju veliku međupovršinu na granici uljane i vodene faze, zbog male veličine kapi. Smanjenjem veličine kapi, povećava se stabilnost i poboljšavaju osobine nanoemulzija kao nosača KAS. Komponente nanoemulzija su obično supstance koje imaju GRAS status, pa se zbog toga smatraju relativno bezbednim nosačima [7, 20]. Studije su pokazale da nakon nanošenja nanoemulzija na površinu kože dolazi do isparavanja vode i obrazovanja koherentnog lipidnog filma, koji pokazuje izvestan okluzivni efekat. Takođe je pokazano da sa smanjenjem veličine kapi dispergovane faze, okluzivni efekat eksponencijalno raste. Kompanija TRI-K Industries/Kemira (SAD) patentirala je 2007. godine NanoGel[®] i NanoGel-UV[®] voda-u-ulju nanoemulzije za jednostavnu pripremu U/V nanoemulzija dodatkom vodene faze, koji su pogodni za razvoj kozmetičkih

proizvoda za zaštitu kože od sunca, kremova za negu kože sa vlažećim efektom i „anti-aging“ kremova [20].

Mikroemulzije su termodinamički stabilni, izotropni, transparentni sistemi u kojima su dve tečnosti koje se ne mešaju (voda i ulje) sjedinjene dodatkom surfaktanata i kosurfaktanata. Prisustvo relativno visokih koncentracija surfaktanata i kosurfaktanata u sistemu čini međupovršinski napon između dve tečnosti veoma niskim, zbog čega se mikroemulzije formiraju spontano. Veličina kapi mikroemulzija iznosi 10 - 100 nm. Uobičajeni sastojci kozmetičkih mikroemulzija su uljana faza (npr. etiloleat, mineralna ulja, izopropil miristat, dekanol, oleinska kiselina, trigliceridi srednje dužine lanaca (Mygliol[®] 812)), surfaktanti (npr. polisorbati, lauromakrogol 300, lecitin, decil poliglukozid, (Labrafil[®] M 1994 LS), poligliceril-6-dioleat (Plurol[®] Oleique), PEG-8 kaprilno/kaprilni trigliceridi (Labrasol[®])) i kosurfaktanti (sorbitan monooleat, sorbitan monostearat, propilenglikol, propilenglikol monokaprilat (Capryol[®] 90), dietilenglikolmonoetiletar (Transcutanol[®] P), etanol). Većina navedenih sastojaka su efikasni inhenseri perkutane penetracije, pa je generalno penetracija KAS iz mikroemulzija bolja u poređenju sa losionima tipa rastvora i emulzija, kao i kremovima. Različiti kozmetički proizvodi mogu biti tipa mikroemulzija: proizvodi za zaštitu kože od UV zraka, antiperspiransi, sredstva za čišćenje kože (neki su poznati pod nazivom micelarne vode), kondicioneri za kosu. Mikroemulzije su pogodne za inkorporiranje relativno visokih koncentracija u vodi teško rastvorljivih KAS i sastojaka kozmetičkih proizvoda (npr. vitamini A i E, organski UV filteri, silikonska ulja. Mikroemulzije su značajne i u proizvodnji parfema, jer se mikroemulgovanjem mirisnih materija smanjuje upotreba organskih rastvarača [21, 22]. Na tržištu se nalazi veliki broj kozmetičkih proizvoda koji nose oznaku „mikroemulzija“, međutim, oni neretko predstavljaju submikronske emulzije.

1.3. Nanočestice

Nerastvorne čvrste nanočestice se ne dezintegrišu nakon primene na koži. U kozmetičkim proizvodima trenutno su najzastupljenije nanočestice neorganskih UV filtera (cink oksid i titan dioksid), nanočestice plemenitih metala i nosači kozmetički aktivnih supstanci tipa čvrstih lipidnih nanočestica i polimernih nanokapsula [7].

Titan dioksid (TiO₂) (Slika 2) i **cink oksid** (ZnO) se već dugo koriste u kozmetičkim proizvodima za zaštitu kože od sunca. Oni su bezbedna fizička zaštita od dela UVB i dela UVA zraka, a deluju mehanizmom refleksije, rasipanja, a delom, apsorbovanja sunčevih zraka [23]. Nanočestice ovih oksida, prečnika od nekoliko desetina ili nekoliko stotina nanometara, su popularne i u upotrebi su oko 20 godina. One imaju ista, ili čak bolja zaštitna svojstva od čestica ovih oksida mikrometarskih veličina, a ne ostavljaju na koži beli trag koji je karakteristika konvencionalnih preparata, sa standardnom veličinom praškova TiO₂ ili ZnO. Proizvodi koji sadrže

nanočestice ZnO ili TiO₂ su transparentni (providni), estetski prihvatljiviji za potrošače, ublažen im je neprijatan miris i manje su masni. Njihova površina se može oblagati silikonskim uljima, silicijum dioksidom ili aluminijum oksidom, u cilju lakšeg dispergovanja u kozmetičkom proizvodu i bolje fotostabilnosti [7, 19]. Proizvođači koji u izradi kozmetičkih proizvoda koriste nanočestice ZnO ili TiO₂ su, na primer, Avon, L'Oréal i Beiersdorf. Nanočestice ZnO i TiO₂, kao i drugih metalnih oksida (npr. aluminijum oksid, gvožđe oksid, hrom oksid, cerijum oksid) upotrebljavaju se kao pigmenti u proizvodima dekorativne kozmetike (puderi, korektori). Ove nanočestice su transparentne, difuzno reflektuju svetlost i doprinose poboljšanju izgleda kože [3].

Nanočestice plemenitih metala (zlato, platina, srebro) mogu imati različit oblik i veličinu, koji se jednostavno kontrolišu u toku procesa proizvodnje [24]. Nanočestice zlata i srebra imaju jedinstvena optička svojstva (boja, fluorescencija), u zavisnosti od oblika i veličine, što ih čini vrlo atraktivnim za upotrebu u proizvodima dekorativne kozmetike (puderi, korektori, rumenila, senke za oči, ruževi za usne), često u kombinaciji sa nanočesticama metalnih oksida. Nanočestice zlata imaju nisku toksičnost i koriste se u kozmetičkim proizvodima za negu kože (kremovi, maske) [3, 25]. Nanočestice soli srebra, kao što je srebro-citrat, (koloidno srebro) imaju baktericidno svojstvo, koje potiče od jona srebra, i upotrebljavaju se u različitim kozmetičkim proizvodima, kao što su paste za zube (u SAD, Kanadi i Poljskoj), dezodoransi i antiperspiransi, pene i gelovi za brijanje, balzami i losioni posle brijanja (npr. Nivea For Men[®] Silver Protect, Hansaplast Silver Active Fußspray) [26].

Čvrste lipidne nanočestice kao alternativni nosači za liposome i nanoemulzije, razvijene su devedesetih godina dvadesetog veka. To su čestice submikronskih dimenzija (50 nm – 1000 nm) sa jezgrom sastavljenim od lipida (glicerida) koje okružuje sloj fosfolipida i blok kopolimera. Na sobnoj i telesnoj temperaturi su u čvrstom stanju [27]. Čvrste lipidne nanočestice pružaju brojne prednosti u formulaciji kozmetičkih proizvoda sa lipofilnim i ambifilnim KAS. One štite inkapsulirane supstance od degradacije (koenzim Q₁₀ [27], retinol [28] i tokoferol, ostaju stabilni u dužem vremenskom periodu nakon inkorporiranja u čvrste lipidne nanočestice), omogućavaju kontrolisano oslobađanje KAS i poboljšavaju penetraciju supstanci u *stratum corneum* [29]. Čvrste lipidne nanočestice imaju niz prednosti u proizvodima za zaštitu kože od UV zraka u odnosu na tradicionalne proizvode tipa emulzionih losiona za sunčanje. Ugrađivanjem UV filtera u čvrste lipidne nanočestice, njihova penetracija se smanjuje za oko 40%, tj. oni ostaju na koži i štite je od UV zraka [32, 33]. Čvrste lipidne nanočestice imaju sposobnost da efikasno rasipaju svetlost, pa same po sebi predstavljaju „fizičke blokatore” [33]. Najznačajniji nedostaci čvrstih lipidnih nanočestica su: rast čestica, nepredvidivi rizik za geliranje i prevremeno oslobađanje („curenje”) inkorporirane KAS, tokom čuvanja. Osim toga, kapacitet za inkapsulaciju KAS je generalno nizak, naročito kod hidrofilnih supstanci [27].

Krajem devedesetih godina prošlog veka razvijeni su **nanostrukturirani lipidni nosači**, u cilju prevazilaženja nedostataka čvrstih lipidnih nanočestica. Na sobnoj i telesnoj temperaturi su čvrsti, sadrže kombinaciju pogodnih čvrstih i tečnih lipida, čime se povećava kapacitet za inkapsulaciju KAS i mogućnost kontrolisanog oslobađanja, a smanjuje se rizik za njeno „curenje” iz nosača [30]. Formiraju film na koži koji deluje okluzivno, tako da se povećava vlažnost kože i poboljšava penetracija mnogih KAS [30]. Koriste se u kozmetičkim proizvodima za negu kože i zaštitu kože od sunca. Disperzije nanostrukturiranih lipidnih nosača Nanopearls[®] (PharmaSol, Nemačka) se jednostavno inkorporiraju u kozmetičke proizvode tipa losiona, kremova, gelova. Lipidne nanočestice imaju zadovoljavajući bezbednosni profil [31]. Prvi kozmetički proizvodi sa lipidnim nanočesticama pojavili su se na tržištu 2005. godine (Cutanova Cream Nano Repair Q₁₀[®], Intensive Serum Nano Repair Q₁₀[®], Cutanova Cream Nano Vital Q₁₀[®] - Dr Rimpler GmbH, Nemačka). Ubrzo su plasirani na tržište i drugi kozmetički proizvodi sa lipidnim nanočesticama (npr. SURMER Creme Legere Nano-Protection, SURMER Creme Contour Dex Yeux Nano-Remodelante - Isabelle Lancray, Francuska, Nanolipid Repair - Dr Kurt Richter, Nemačka, IOPE Super Vital Cream - Amore Pacific, Koreja, Swiss Cellular White Illuminating Eze Essence - La Prairie, Švajcarska, Olivenöl Anti Falten Pflegekonzentrat - Dr Theiss, Nemačka) [30].

Polimerne nanokapsule su nanočestice sa polimernim omotačem u čiju se unutrašnjost mogu inkorporirati hidrofobne i hidrofilne kozmetički aktivne supstance. Za izradu omotača nanokapsula koriste se polimeri, proteini i neki biomolekuli. Najčešće se koriste sintetski polimeri (poli-ε-kaprolakton, polilaktid-ko-glikolid), polialkilcijanoakrilati, etilceluloza) [34]. Nanokapsule mogu da zaštite KAS (različite liposolubilne supstance biljnog porekla, organske UV filtere, fluorescentne boje) od oksidacije ili da obezbede njihovo produženo oslobađanje [7]. Takođe, moguće je modifikovati površinu polimernih nanokapsula tako da se ciljno vezuju za određene molekule. Oslobađanje inkapsulirane KAS može biti indukovano ultrazvukom ili magnetnim poljem, pod uticajem svetlosti ili promene pH vrednosti ili temperature nakon primene. Takvi polimeri nazivaju se *adaptivni polimeri* [35]. Polimerne nanokapsule u kozmetičkim proizvodima prvi put su upotrebljene u kompaniji L’Oreal 1995. godine. Glavno područje primene i razvoja ovog tipa nanonosača je inkapsulacija organskih UV filtera u cilju sprečavanja njihove penetracije u kožu [34].

1.4. Dendrimeri i veoma razgranati polimeri

Dendrimeri (Sl. 2) su unimolekularne, monodisperzne nanostrukture, slične micelama, veličine oko 20 nm, simetrično razgranate, sa velikim brojem funkcionalnih grupa na obodu. To su kovalentna jedinjenja trodimenzionalne strukture [36]. **Veoma razgranati polimeri** (Sl. 2) su strukturno neorganizovani, asimetrični dendrimeri, sintetisani polimerizacijom u jednom koraku, što ih čini isplativijim od dendrimera.

Dendrimeri i razgranati polimeri pogodni su za inkapsulaciju molekula KAS. Veliki broj funkcionalnih grupa po obodu strukture doprinosi njihovoj multifunktionalnosti u ulozi nosača KAS. L'Oréal je patentirao formulaciju koja sadrži veoma razgranate polimere i dendrimere. Ova formulacija se može koristiti za nekoliko vrsta proizvoda, kao što su maskare ili lakovi za nokte. Proizvodi na bazi dendrimera ili veoma razgranatih polimera po nanošenju formiraju tanak film lepog izgleda. Nedostatak tog filma je dugo vreme potrebno za njegovo formiranje. Kompanija Unilever (Velika Britanija) je takođe patentirala formulacije kozmetičkih proizvoda tipa gelova i losiona sa dendrimerima [36-38].

1.4.1 Fulereni

Fulereni (Sl. 2) su jedinjenja poligonalne strukture koja se sastoje od 60 ugljenikovih atoma. Postoji velika zainteresovanost za njihovu primenu, zbog visokog afiniteta za određena tkiva [39]. Jedinstvena struktura fulerena omogućava im da vezuju slobodne radikale bolje nego bilo koji do sada korišćen antioksidans (npr. vitamin E). Budući da su slobodni radikali molekuli koji uzrokuju oksidativni stres i starenje kože, fulereni bi mogli postati osnova za izradu kozmetičkih proizvoda protiv starenja kože. Od 2005. godine na tržištu je dostupan patentirani hidrosolubilni derivat fulerena Radical Sponge[®] (Vitamin C60 BioResearch Corporation, Japan), koji ispoljava citoprotektivne efekte i štiti keratinocite od UV zračenja, zbog čega se razmatra njegova potencijalna upotreba u preparatima za zaštitu kože od sunca [40-42]. Ista kompanija 2009. godine patentirala je i liposolubilni oblik fulerena LipoFullerene[®]. Iako su mnogi autori saglasni da fulereni, uključujući i C₆₀, nisu supstance značajne sistemske toksičnosti, ispitivanja fulerena u kozmetičkim proizvodima će tek biti sprovedena, budući da se ne razgrađuju u organizmu [43].

2. Bezbednost kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima

Sa razvojem i primenom kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima, pojavilo se pitanje koliko je zaista moguće kontrolisati penetraciju i ulazak nanočestica u sistemsku cirkulaciju, posebno kozmetički aktivnih supstanci u obliku nanočestica i da li nanokozmetički proizvodi mogu negativno da utiču na zdravlje ljudi i životnu sredinu [44, 45].

Nanoemulzije i nanovezikule se razlažu na svoje sastojke nakon primene na koži ili kosi, pa se procena rizika ne razlikuje od procene rizika kod konvencionalnih kozmetičkih emulzija. Procena bezbednosti ovakvih proizvoda svodi se na razmatranje bezbednosti sastojaka koji ulaze u sastav ovih proizvoda. Činjenica da je njihova struktura organizovana na *nano* nivou nije od značaja za bezbednost kozmetičkih proizvoda [44, 45].

Nasuprot tome, trenutne polemike o upotrebi nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima fokusiraju se na nerastvorne nanočestice, jer se one zadržavaju na koži i nakon primene proizvoda [7, 44, 45]. Njihov oblik i veličina su konstantni. Za sada, od svih nanočestica, dovoljan broj kliničkih dokaza o bezbednosti postoji jedino za nanočestice titan dioksida i cink oksida. Naučnom komitetu za kozmetičke proizvode i proizvode koji nisu namenjeni za ishranu potrošača pri Evropskoj uniji (Scientific Committee of Consumer Products/Safety, SCCNFP) su poslali opsežni dosijei o TiO_2 i ZnO u proizvodima za zaštitu od sunca, na procenu i kasnije uključivanje u EU listu odobrenih UV filtera (Aneks VI u Kozmetičkoj uredbi EU 1223/2009). Istraživanja su pokazala da je titan dioksid bezbedan za upotrebu u kozmetičkim proizvodima pri maksimalnoj koncentraciji od 25%, za zaštitu kože od štetnih efekata UV zračenja. Ovo se odnosi na kristalni (anatas i/ili rutil) titan dioksid, obložen i neobložen, bez obzira na veličinu čestica, pod uslovom da takvi tretmani ne ugrožavaju bezbednost proizvoda. Ne predlažu se nikakve zabrane u pogledu upotrebe titan dioksida u kozmetičkim proizvodima [4]. Potencijalna toksičnost titan dioksida i cink oksida, povezana sa stvaranjem slobodnih radikala, ispoljiće se samo ukoliko nanočestice penetriraju u žive ćelije. U gotovo svim studijama pokazano je da je verovatnoća penetracije u slojeve kože ispod *stratum corneum*-a i oštećenje živih ćelija posle penetracije veoma niska. Ispitivanja toksičnosti ovih čestica su pokazala da su bezbedne za primenu u kozmetičkim proizvodima i da ne prodiru čak ni kroz oštećenu kožu ljudi i životinja [45]. Trenutno, ne postoji dokaz da nerastvorne čestice ZnO i TiO_2 u kozmetičkim proizvodima za zaštitu kože od UV zraka mogu da dovedu do lokalnih ili sistemskih neželjenih efekata. Dokazi o koristi ovih proizvoda značajno premašuju nedokazane i hipotetičke rizike. Ostale nanočestice moraju dodatno da se ispituju i mora biti dokazana njihova bezbednost u kozmetičkim proizvodima [4]. Istraživanja koja su sproveli Lademann i sar. [46] su pokazala da nanočestice TiO_2 penetriraju u folikule dlaka, ali se izlučuju na površinu kože, sa izlivanjem znoja.

3. Propisi o kozmetičkim proizvodima sa nanomaterijalima

Pitanje o rizicima upotrebe kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima pokrenulo je druga pitanja, koja se odnose na zakonske obaveze o ispitivanju ovih proizvoda pre plasiranja na tržište, kao i obaveze u njihovom obeležavanju.

Na mnogim skupovima gde se diskutovalo o ovim pitanjima, došlo se do zaključka da je neophodno uraditi reviziju Kozmetičke direktive (76/768/EEC), između ostalog i zbog sve šire upotrebe nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima. Upotreba nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima delimično je regulisana donošenjem Kozmetičke uredbe EU 1223/2009 [8]. U članu 19 ove uredbe navedeno je da se kod obeležavanja sastojaka kozmetičkog proizvoda u obliku nanomaterijala dodaje sufiks „nano“ u zagradi uz INCI naziv (npr. titanium dioxide (nano), titanium dioxide [nano],

titanium dioxide {nano}, ili titanium dioxide <nano>) [47]. U članu 16 Kozmetičke uredbe EU 1223/2009 [8] navedeno je da se Evropskoj komisiji (European Commission) moraju dostaviti podaci o kozmetičkom proizvodu koji sadrži nanomaterijale šest meseci pre stavljanja u promet, a za proizvode koji su plasirani na tržište do 11. januara 2013. godine, podaci se moraju dostaviti do 11. jula 2013. godine. Tražene informacije se odnose na: identifikaciju nanomaterijala, uključujući hemijsko ime po IUPAC-u, veličinu čestica, fizičke i hemijske osobine nanomaterijala, količinu nanomaterijala koja će sa kozmetičkim proizvodom dospeti na tržište (na godišnjem nivou), toksikološki profil i bezbednost nanomaterijala za datu kategoriju kozmetičkog proizvoda. Ukoliko postoji zabrinutost u pogledu bezbednosti nanomaterijala, odnosno, nanokozmetičkih proizvoda, Evropska komisija traži njenu procenu od Naučnog komiteta za bezbednost potrošača (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS). Na osnovu dostavljenih podataka, SCCS daje zvanično mišljenje o bezbednosti kozmetičkog proizvoda, koje je javno dostupno i podložno izmenama i dopunama, ukoliko se pojave nove informacije koje se odnose na potencijalni rizik po ljudsko zdravlje. Do 11. januara 2014. godine Evropska komisija će pripremiti i publikovati katalog svih nanomaterijala, uključujući one koje se upotrebljavaju kao boje, UV filteri i konzervansi, u kozmetičkim proizvodima koji se nalaze na tržištu.

Propisi u ovoj oblasti još uvek nisu potpuni i očekuju se različite izmene, dopune i prilagođavanja postojećih propisa, u skladu sa rezultatima novih istraživanja o efikasnosti i bezbednosti kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima, kao i u skladu sa potrebama tržišta i proizvođača. Prva revizija odredbi Kozmetičke uredbe EU 1223/2009 koje se odnose na nanomaterijale biće izvršena do 11. jula 2018. godine [8].

Literatura

1. Alencar MSM, Porter AL, Antunes AMS. Nanopatenting patterns in relation to product life cycle. *Technol Forecast Soc* 2007; 74: 1661–80.
2. Walter P, Welcomme E, Hallégot P, Zaluzec N, Deeb C, Castaing J, Veyssière P, Bréniaux R, Lévêque J, Tsoucaris G. Early Use of PbS Nanotechnology for an ancient hair dyeing formula. *NanoLett* 2006; 6: 2215-19.
3. Mihranyan A, Ferraz N, Strømme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Prog Mater Sci* 2012; 57: 875–910.
4. Hewitt JP. Status of nanotechnology in sunscreens. *Personal Care* April 2012; 129-133.
5. ISO/TS 27687: Nanotechnologies - Terminology and definitions for nano-objects - Nanoparticle, nanofibre and nanoplate. CEN 2008.
6. Schambil F. Focusing on the Consumer and Environment: Latest News on REACh, Allergies. Poison Information and nanomaterials. *SÖFW* 2011; 136(5): 70 – 4.

7. Vuleta G, Jovanović J, Korać R, Savić S. Bezbednost kozmetičkih proizvoda sa nanočesticama. *Arh Farm* 2009; 59 (4): 305 – 20.
8. Regulation (EC) No 1223/2009 of The European Parliament and of The Council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union* 2009; L342/59 - L342/209.
9. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm* 2010; 399: 129-39.
10. Cevc, G. Transfersomes, liposomes and other lipid suspensions on the skin: permeation enhancement, vesicle penetration, and transdermal drug delivery, *Crit. Rev. Ther. Drug Career Syst.* 1996; 13: 257–388.
11. Pepić I, Vujučić M, Lovrić J, Filipović-Grčić J. Nanočestice u demokozmetičkim pripravcima: liposomi, mikroemulzije i polimerne micide. *Farmaceutski glasnik* 2012; 68: 763 – 72.
12. Lasic DD. Novel applications of liposomes. *Trends in Biotechnology* 1998; 16 (7): 307-21.
13. Simonnet JT. Lipid vesicles. *Cosmet Toiletries* 1994; 109: 45 – 52.
14. Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30(1): 19-33.
15. Walker W, Brewer JM, Alexander J. Lipid vesicle-entrapped influenza A antigen modulates the influenza A specific human antibody response in immune reconstituted SCID-human mice. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1664–7.
16. Procédé de fabrication de dispersions aqueuses de spérules lipidiques et nouvelles compositions correspondantes. L'Oréal, French Patent 2315991, 1975.
17. Cosmetic and pharmaceutical compositions containing niosomes and a water-soluble polyamide, and a process for preparing these compositions, L'Oréal, US Patent 4830857, 1989.
18. Vuleta G. Farmaceutska tehnologija sa biofarmacijom, Priručnik za praktičnu nastavu: emulzije, suspenzije, polučvrsti preparati za spoljašnju upotrebu. Beograd: Nauka, 2007.
19. Storsber J. Nanotechnology in Cosmetics – The Key to Better Performance? *SÖFW* 2009; 135(9): 42 - 7.
20. Sharma S, Sarangdevot K. Nanoemulsions For Cosmetics. *IJARPB* 2012; 1(3): 408 – 15.
21. Đorđević Lj, Primorac M, Stupar M. Mikroemulzioni sistemi za kozmetičku primenu. *Arh farm* 2004; 54(5): 681 – 96.
22. Grampurohit N, Ravikumar P, Mallya R. Microemulsions for topical use – a review. *Ind J Pharm Edu Res* 2001; 45(1): 103 – 10.
23. Dunford R, Salinaro A, Cai LZ, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, Knowland J. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett* 1997; 418: 87-90.
24. Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis and nanotechnology. *Chem Rev* 2004; 104: 293-346.
25. Xu ZP, Zeng QH, Lu GQ, Yu AB. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chem Eng Sci* 2006; 61: 1027 – 40.
26. Von Goetz N. Consumer exposure to silver (nanoparticles) in consumer products. *BfR-Conference on Nanosilver*, Berlin, 8-9.2.2012.
27. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev Suppl.* 2002; 54: 131–50.
28. Müller RH, Dingler A. Feste Lipid-Nanopartikel (Lipopearls) als neuartiger Carrier für kosmetische und dermatologische Wirkstoffe, *PZ Wiss.* 1998; 49: 11 – 5.

29. Jenning V, Gohla S. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN), *J. Microencapsul.* 2001; 18:149 – 58.
30. Pardeike, J., Hommoss, A., Müller, R.H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products, *Int. J. Pharm.* 2009; 366:170-84.
31. Feste VJ. Lipid-Nanopartikel (SLN) als Trägersystem für die dermale applikation von Retinol. Berlin, Germany; Free University Berlin: 1999.
32. Butz T. Dermal penetration of nanoparticles – what we know and what we don't. *SÖFW* 2009; 135(10): 30 – 4.
33. Milić, J., Kovačević, A., Savić, S., Vuleta, G. Čvrste lipidne nanočestice - osobine i primena, *Arh. Farm.* , 2005; 55/5-6: 540 - 58.
34. Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR.. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. *Drug Target Insights.* 2007; 2: 147–57.
35. Luppi B, Cerchiara T, Bigucci F, Basile R, Zecchi V. Polymeric nanoparticles composed of fatty acids and polyvinylalcohol for topical application of sunscreens. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 407–11.
36. Svenson, S., Tomalia, D. A. Dendrimers in biomedical applications - reflections on the field, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:2106–29.
37. Use of hyperbranched polymers and dendrimers comprising a particular group as film-forming agent, film-forming compositions comprising same and use particularly in cosmetics and pharmaceuticals. L'Oréal, U.S. Patent 6432423, 2002.
38. Self-tanning cosmetic composition. L'Oréal, U.S. Patent 6399048, 2002.
39. Xiao, L., Aoshima, H., Saitoh, Y., Miwa, N. Highly Hydroxylated Fullerene localizes at Cytoskeletons and inhibits Oxidative stress in Adipocytes and a Subcutaneous Adipose-tissue Equivalent. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(7):1376-89.
40. Aoshima, H., Yamana, S., Nakamura, S., Mashino, T. Biological safety of water-soluble fullerenes evaluated by genotoxicity, phototoxicity studies, and pro-oxidant activity. *J Toxicol Sci.* 2010; 35 (3): 401-9.
41. Kato, S., Taira, H., Aoshima, H., Saitoh, Y., Miwa, N. Clinical Evaluation of Fullerene-C60 Dissolved in Squalane for Anti-Wrinkle Cosmetics. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010;10:6769-74.
42. Saitoh, Y., Miyanishi, A., Mizuno, H., Kato, S., Aoshima, H., Kokubo, K., Miwa, N. Super-highly hydroxylated fullerene derivative protects human keratinocytes from UV-induced cell injuries together with the decreases in intracellular ROS generation and DNA damages. *J Photochem Photobiol B.* 2010; 102: 69-76.
43. Aoshima, H., Saitoh, Y., Ito, S., Yamana, S., Miwa, N. Safety evaluation of highly purified fullerenes: based on screening of eye and skin damages. *J Toxicol Sci.* 2009;34 (5): 555-62.
44. Strosberg, J. Nanotechnology in cosmetics - the key to better performance? *SÖFW-Journal*, 2009; 135 (9):42 - 7.
45. Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 2007; 37(3): 251–77.
46. Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, **et al.** Nanoparticles—an efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 66(2): 159–64.
47. Colipa guidelines on cosmetic product labeling, Compliance with regulation 1223/2009 on cosmetic products. Brussels; COLIPA – The European Cosmetic Association: 2011.

Nanomaterials in cosmetic products – functionality and safety issues

Ljiljana Đekić*, Radojka Đukić, Gordana Vuleta

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical
Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

Summary

Nanomaterials in cosmetic products include particles of active ingredients (AI) (*nanocrystals, nanoparticles*) (e.g., ultrafine/nanoparticles titanium dioxide, zinc oxide, silver, gold) as well as a variety of *nanocarriers* (e.g., liposomes, niosomes, nanoemulsions, solid lipid nanoparticles), unloaded or AI-loaded, which one or more dimensions in a range from 1 - 100 nm and which are intentionally manufactured. They may contribute to the function, appearance and/or stability of the cosmetic products. Some of the nanomaterials are useful to retard or enhance penetration of AIs through the skin. Nanomaterials are already used in a numerous skin-care creams (e.g., colloidal gold, fullerenes, liposomes, lipid nanoparticles), hair care products (e.g., silicone oil microemulsions), make-up products (e.g., nanoparticles of noble metals and metal oxides), toothpastes (colloidal silver), sunscreen products (UV filters encapsulated in liposomes or polymeric nanocapsules). In spite of the advantages of nanomaterials, their current usage in cosmetic products is infrequent, due to lack of safety data. A numerous studies on percutaneous penetration/permeation of nanoparticles and their potential entrance in systemic circulation are in progress. The influence of the nanomaterials containing cosmetic products on human health and environment is under current evaluation. Regulation (EC) No 1223/2009 of The European Parliament and of The Council of 30 November 2009 on cosmetic products provides current regulations on nanomaterials. However, regulations in this field are not completed and scientific progress as well as demands from the market and cosmetic industry stimulate their further modifications and amendments.

Keywords: nanomaterials, cosmetic products, safety, Regulation (EC) No 1223/2009
