

## **Matične ćelije alpske ruže kao sastojci kozmetičkih kremova – očekivani i utvrđeni efekti kremova na koži**

**Mila Filipović<sup>1\*</sup>, Milica Lukić<sup>2</sup>, Snežana Savić<sup>2</sup>, Gordana Vuleta<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Visoka zdravstvena škola strukovnih studija u Beogradu, Cara Dušana 254,  
11080 Zemun, Beograd

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i  
kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

\*e-mail: millatrbovic@hotmail.com

---

### **Kratak sadržaj**

U industriji kozmetičkih proizvoda, čest *anti-aging* pristup jeste zaštita ćelija odgovornih za kontinuirano obnavljanje kože i održavanje njene barijerne funkcije - epidermalnih matičnih ćelija, upotrebom sekundarnih metabolita i epigenetskih faktora biljnih matičnih ćelija.

Kao kozmetički aktivna supstanca (KAS) u proizvodima za negu i zaštitu kože, koristi se i ekstrakt matičnih ćelija alpske ruže (MĆAR) inkapsuliran u liposome, za koji proizvođač navodi da povećava otpornost humanih matičnih ćelija kože, štiti ih od negativnih spoljašnjih uticaja, utiče na regeneraciju epidermalnih ćelija, popravlja barijernu funkciju kože i ima određene *anti-aging* efekte. Međutim, da bi pomenuti efekti bili ispoljeni i u *in vivo* uslovima, a epigenetski faktori i sekundarni metaboliti MĆAR stigli do ciljnih mesta njihovog delovanja, liposomi u kozmetičkom proizvodu treba da ostanu neoštećeni i neizmenjenih osobina. Stoga, shodno važećim propisima o kozmetičkim proizvodima u EU (Uredbe 1223/2009 i 655/2013), gotovim kozmetičkim proizvodima sa biljnim matičnim ćelijama (alpske ruže) se ne mogu pripisati kozmetički efekti sastojaka koje sadrže, već eventualne tvrdnje o efikasnosti svakog proizvoda treba potkrepiti dokumentacijom o proceni njegovih efekata na humanim dobrovoljcima.

**Ključne reči:** matične ćelije alpske ruže, liposomi, kremovi, kozmetički efekti,  
*in vitro* i *in vivo* efikasnost

---

## Uvod

Poslednjih decenija, širom sveta, kozmetička industrija postaje grana industrije koja se najbrže razvija i u kojoj istraživanje novih kozmetički aktivnih supstanci (KAS), zauzima značajno mesto. Rezultat tih aktivnosti jeste neprestano pojavljivanje velikog broja kozmetičkih proizvoda sa novim KAS (1-3). Shodno vladajućim trendovima, zahtevima i očekivanjima korisnika proizvoda, u fokusu istraživanja kozmetičke industrije su naročito KAS koje treba da umanje ili odlože pojavu vidljivih znakova starenja kože, odnosno da zaštite kožu od brojnih faktora i procesa koji dovode do njenog prevremenog starenja (4). Oksidativni stres, oštećenja DNK ili skraćivanje telomera, izazvani dejstvom različitih negativnih uticaja spoljašnje sredine, mogu biti uzrok neodgovarajuće deobe, smanjene vitalnosti, preuranjenog starenja ili apoptoze ćelija odgovornih za kontinuirano samoobnavljanje kože (epidermalnih matičnih ćelija), što je ujedno i jedan od glavnih razloga starenja kože (5-7). Smatra se da su zaštita vitalnosti i očuvanje epidermalnih matičnih ćelija od velikog značaja za prevenciju prevremenog starenja kože (7).

Noviji pristup u zaštiti epidermalnih matičnih ćelija od negativnih faktora spoljašnje sredine, jeste očuvanje njihove aktivnosti i zaštita signala koji odlučuju o sudbini ovih ćelija - epigenetskih faktora, korišćenjem biljnih matičnih ćelija (8,9). Biljne matične ćelije imaju sposobnost samoobnavljanja, proliferacije i diferenciranja u specijalizovane ćelije, kao i sposobnost regenerisanja cele biljke, zahvaljujući prisustvu različitih metabolita u citozolu, koji štite i održavaju biljne epigenetske faktore (6,7). Prisutni metaboliti i epigenetski faktori specifični za svaku biljku i uslove sredine u kojoj ona živi, u vidu kulture biljnih matičnih ćelija, iskorišćeni su kao kozmetički aktivni sastojci u različitim kozmetičkim proizvodima, a naročito onim koji treba da zaštite kožu od procesa koji dovode do njenog prevremenog starenja, povećanjem otpornosti epidermalnih matičnih ćelija i njihovoj zaštiti od negativnih spoljašnjih uticaja (8,10).

Među prvim uzgajanim biljnim matičnim ćelijama jesu matične ćelije alpske ruže, čiji se ekstrakt koristi kao KAS u različitim kozmetičkim proizvodima. Premda se ovoj KAS pripisuju brojni pozitivni efekti, koje proizvođač potkrepljuje odgovarajućim setom dokaza, oni se ne mogu pripisati kozmetičkom proizvodu samo zato što on sadrži pomenutu KAS. Kozmetički efekti proizvoda za negu kože koji sadrže ekstrakte matičnih ćelija su i dalje nedovoljno istraženi.

*Cilj rada* bio je prikaz sastojaka ekstrakta kulture matičnih ćelija alpske ruže u liposomima kao kozmetički aktivne supstance, kozmetičkih efekata ove sirovine, kao i efikasnosti krema na koži, sa ovim kozmetičkim materijalom.

**Ekstrakt matičnih ćelija alpske ruže (INCI:  
*Rhododendron Ferrugineum leaf cell culture extract*)**

Alpska ruža (lat. *Rhododendron Ferrugineum L.*), zimzeleni grm koji raste na izrazito kiselom zemljištu Alpa, karakteristična je po sposobnosti prilagođavanja izuzetno teškim uslovima životne sredine (velike varijacije u temperaturi, visoko UV zračenje, smanjen sadržaj vlage i nutrijenata u zemljištu). Ova adaptacija moguća je zahvaljujući menjanju biohemijskih i metaboličkih procesa u ćelijama kao odgovor na ekstremne uslove sredine, sposobnosti dediferenciranja, odnosno vraćanja diferenciranih u stadijum matičnih ćelija, ali i sintezi određenih sekundarnih metabolita – jedinjenja koja štite i održavaju signale od kojih zavisi deoba i diferencijacija matičnih ćelija (epigenetski faktori) (7). U listovima alpske ruže sintetišu se različiti sekundarni metaboliti - polifenolna jedinjenja (hiperozid, miricetin, kempferol, kvercetin, taksifolin, rododendron) koja deluju antioksidativno i vezuju slobodne radikale u fazi intenzivnog sunčevog zračenja i viših temperatura kada se sneg topi, dok se protektivni, humektantni proteini bogati glicinom (dehidrini) stvaraju kao odgovor na niske temperature i smanjen sadržaj vlage kada je biljka prekrivena snegom (11).

Pomenuta sposobnost prilagođavanja, iskorišćena je za dobijanje matičnih ćelija karakterističnog sastava iz listova alpske ruže, primenom specifične tehnologije njihovog uzgajanja. Uzgajane matične ćelije alpske ruže (MĆAR), prisutne su na tržištu kao kozmetička sirovina pod nazivom PhytoCellTec™ Alp Rose (proizvođač Mibelle Biochemistry, Švajcarska), koju čini ekstrakt kulture matičnih ćelija (MĆ) lista alpske ruže. Ova sirovina dobijena je PhytoCellTec™ tehnologijom (patentirana tehnologija uzgajanja bazirana na totipotentnosti i sposobnosti dediferenciranja biljnih ćelija) i naknadno je inkapsulirana u lecitinske liposome (11). Pomenuti način izrade, odnosno ekstrakcija uz naknadnu inkapsulaciju i dobijanje vodene disperzije liposoma, omogućava korišćenje celokupnog ekstrakta MĆ (liposolubilna jedinjenja MĆ su u dvoslojnim membranama liposoma, dok su hidrosolubilne komponente rastvorene u vodi, u jezgru liposoma) (12). Pripremljeni ekstrakt se zatim prska na hidrosolubilni granulat od izomalta, pa navedena KAS ima sledeći sastav - INCI: *Rhododendron Ferrugineum Leaf Cell Culture Extract, Isomalt, Lecithin, Sodium Benzoate, Lactic Acid, Aqua* (11).

U vezi sa mogućnostima formulacije kozmetičkih proizvoda sa matičnim ćelijama alpske ruže u liposomima (MĆAR-liposomima), proizvođač u specifikaciji ove sirovine pruža samo osnovne informacije - navodi da se može dodati u različite kozmetičke proizvode (emulzije, serumi, gelovi) u koncentraciji od 0,4 do 1% (m/m), kao i da se tokom izrade emulzionih kozmetičkih proizvoda sa ovom KAS, granulat prvo disperguje u vodenoj fazi, odnosno njenom delu, a zatim disperzija dodaje u pripremljen emulzioni sistem na temperaturi ispod 60°C. Iako su fizičko-hemijske karakteristike MĆAR-liposoma od izuzetnog značaja za praktičnu primenu ove KAS i

njeno inkorporiranje u različite nosače, proizvođač ih u specifikaciji ne navodi. Dodatno, posebno osjetljivo pitanje izbora odgovarajućeg emulgatora/stabilizatora emulzionih sistema sa ovom KAS, takođe nije pokriveno eventualnim preporukama samog proizvođača ovog kozmetičkog materijala (11).

Prvu publikovanu studiju fizičko-hemijske karakterizacije vodene disperzije MĆAR-liposoma sprovedi su Filipović i saradnici (2016) upotrebom polarizacione mikroskopije i laserske difrakcije. Snimljene polarizacione mikrografije su potvrdile stvaranje i strukturni integritet vezikula nakon dispergovanja izomalnog granulata MĆAR-liposoma u prečišćenoj vodi, ali i obezbedile određene smernice u pogledu izrade kozmetičkih proizvoda sa ovom KAS. Primenom laserske difrakcije pokazano je da je veličina vezikula odmah nakon dispergovanja granulata u prečišćenoj vodi relativno ujednačena. Preporuka je i da ovu KAS treba dodati u gotov nosač odmah nakon dispergovanja, kako bi se izbegla agregacija i fuzija liposomskih vezikula (13).

Ispitivanje zadržavanja „obogaćenih“ liposoma sa ekstraktom MĆAR ili neke druge KAS, u početnom stanju i bez narušavanja strukture i integriteta dvoslojnih membrana vezikula u kozmetičkim emulzionim sistemima, je veoma kompleksan zadatak i o tome ima malo podataka. Filipović i saradnici su kroz nekoliko radova opisali ispitivanja rađena sa kremovima sa mešanim emulgatorom APG tipa - hidroksistearil alkohol i hidroksistearil glukozidom (Simulgreen™ 18-2, proizvođača Seppic, Francuska) i liposomima sa ekstraktom matičnih ćelija alpske ruže, koja su se odnosila na procenu kompatibilnosti ovog nejonskog emulgatora i liposoma u formulisanim ulje u vodi (u/v) emulzionim sistemima, praćenjem njihovih interakcija, kao i efektima tih proizvoda na koži (13-15).

Kao prvi korak u karakterizaciji formulisanih emulzionih sistema, izvršena je polarizaciona mikroskopija uzoraka – placebo krema i dva krema sa različitim koncentracijom MĆAR-liposoma (0,4 i 1% (m/m)). Snimljene mikrografije su otkrile nasumično raspoređene iskrivljene malteške krstove i prelamanja na ivici uljanih kapi (tzv. "*onion rings*") unutar svih ispitivanih uzoraka, ali i primetnu razliku u koloidnoj strukturi između placebo uzorka i emulzionih sistema sa KAS, odnosno prisustvo struktura sličnih liposomima blizu prelamanja na ivici uljanih kapi u kontinualnoj fazi ovih kremova. Izvršena kontinualna i oscilatorna reološka merenja u daljoj karakterizaciji ispitivanih kremova potvrdila su uticaj prisustva MĆAR-liposoma na reološko ponašanje nosača (placebo krema) u vidu blagog povećanja njegovog viskoziteta i ugušćivanja, kao i povećanja elastičnosti (veći elastični (G') od viskoznog modula (G'')), pri čemu je uticaj bio značajniji pri dodatku veće koncentracije MĆAR-liposoma (1% (m/m)). Prisustvo intaktnih liposoma u blizini lamelarne faze unutar emulzionih sistema potvrđeno je i diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, kao i termogravimetrijskom analizom (13).

Nedavno je ispitan i direktan efekat, kao i efekat interakcije različitih faktora reformulacije na teksturne i reološke karakteristike emulzionog sistema stabilisanog hidroksistearil alkohol i hidroksistearil glukozidom, primenom generalnog faktorijalnog eksperimentalnog dizajna (14).

Pokazano je da prisustvo 0,4% (m/m) MĆAR-liposoma ima značajan antagonistički efekat na sve praćene teksturne karakteristike ispitivanih emulzionih sistema (konzistencija, indeks viskoziteta, čvrstina i kohezivnost), odnosno vrednosti ovih parametara emulzija sa MĆAR-liposomima bile su niže u odnosu na prazne emulzije (placebo kremove). Ovaj rezultat je objašnjen uticajem vezikula na koloidnu strukturu emulzionog nosača stabilisanog APG emulgatorom (preciznije na lamelarnu fazu), odnosno ugrađivanjem liposoma u lamelarne dvoslojeve.

Što se tiče uticaja MĆAR-liposoma na praćene reološke karakteristike emulzionih sistema, u studiji je pokazano da je njihov dodatak doveo do povećanja vrednosti maksimalnog ( $\eta_{\max}$ ) i minimalnog ( $\eta_{\min}$ ) prividnog viskoziteta, ali nije imao uticaj na vrednost histerezne površine (14).

U studiji je utvrđena i interakcija dodatka MĆAR-liposoma sa preostala dva praćena faktora reformulacije emulzionih sistema (načinom izrade i dodatkom skvalena). S tim uvezi, istaknuto je da kod istovremene promene više faktora reformulacije emulzionih sistema (dodatak MĆAR-liposoma i/ili skvalena i načina izrade), koncentracija i odgovarajuća kombinacija dodatih sastojaka utiče na to kako će se vrednosti teksturnih i reoloških parametara menjati (14). Dalje, shodno utvrđenoj korelaciji između određenih senzornih atributa i teksturnih i reoloških parametara (16,17), izneta je pretpostavka da bi dodatak MĆAR-liposoma, kao i njegove interakcije sa ostalim faktorima reformulacije, mogli imati uticaj na senzorne karakteristike emulzionih sistema u fazi uzimanja (engl. *pick up*) uzorka iz ambalaže (tekstura i čvrstina proizvoda) i u fazi utrljavanja (engl. *rub in*) uzorka (razmazivost i rasprostiranje), te i na njegovu prihvatljivost od strane korisnika/potrošača (14).

### **Kozmetički efekti ekstrakta matičnih ćelija alpske ruže u liposomima**

Prema specifikaciji proizvođača, matične ćelije alpske ruže u liposomima (PhytoCellTec™ Alp Rose) povećavaju otpornost humanih matičnih ćelija kože, štite ih od negativnih spoljašnjih uticaja, poboljšavaju regeneraciju epidermalnih ćelija, popravljaju barijernu funkciju kože, te imaju i određene *anti-aging* efekte. Pomenuti efekti su rezultat *in vitro* studija na humanim epidermalnim matičnim ćelijama (EMĆ), kao i *in vivo* studija rađenim na humanim dobrovoljcima (11).

Liposomi, u koje je ekstrakt matičnih ćelija alpske ruže inkapsuliran, stalno su predmet interesovanja kako formulatora kozmetičkih proizvoda, tako i proizvođača kozmetičkih sirovina. Ovi biokompatibilni, vezikularni nosači stabilizuju KAS i mogu

poboljšati penetraciona svojstva i efikasnost aktivnih supstanci i omogućiti njihovo produženo i lokalizovano oslobađanje (18). Specifična struktura ih čini pogodnim nosačima za jedinjenja različitih fizičko-hemijskih karakteristika - hidrofилne aktivne supstance mogu se inkorporirati u hidrofилnu unutrašnjost, a lipofilna i amfifilna jedinjenja mogu se ugraditi u liposomski lipidni dvosloj (19). Prazni ili sa inkapsuliranim KAS, liposomi su dugo u upotrebi u kozmetičkoj industriji, jer imaju određene prednosti i potvrđene kozmetičke efekte: stvaraju film na površini kože, smanjuju transepidermalni gubitak vode i povećavaju vlažnost kože, vrše nadoknadu lipida neophodnih za vlaženje kože, "snabdevaju" kožu linolenskom i linolnom kiselinom, popravljaju kožnu barijeru, odlažu/usporavaju starenje kože (pozitivnim efektom na vlažnost kože) (20-22). Iako se smatra da je penetracija konvencionalnih liposoma, zbog njihove veličine i nedostatka elastičnosti, ograničena na površinski sloj kože (dezintegracija vezikula u gornjim slojevima *stratum corneum*-a i akumuliranje u adneksima kože uz minimalnu penetraciju u njene dublje slojeve), novije studije ukazuju na prisustvo ovih vezikula u dubljim slojevima kože (23-25), pa čak i u vijabilnom delu epidermisa - u bazalnom sloju (26, 27).

Sprovedena *in vitro* ispitivanja su vršena na humanim EMĆ dobijenim tzv. tehnologijom programirane proizvodnje ćelija progenitora (engl. *progenitor cell targeting technology*). Pomenuta tehnologija se zasniva na kultivaciji uzoraka humane kože u posebnom medijumu koji imitira mikrokruženje humanih matičnih ćelija u epidermisu i dovodi do značajnog povećanja broja tzv. ćelija progenitora keratinocita (unipotentne matične ćelije čijom diferencijacijom nastaju keratinociti). U studiji je iskorišćeno svojstvo matičnih ćelija da u *in vitro* uslovima formiraju kolonije sastavljene iz ćelija progenitora, ćelija potomaka (engl. *transient amplifying cells*) nastalih deobom ćelija progenitora i diferenciranih ćelija koje su izgubile sposobnost deobe, pri čemu broj formiranih kolonija predstavlja meru vitalnosti matičnih ćelija i označava se kao efikasnost formiranja kolonija (engl. *colony forming efficiency, CFE*). U studiji je određivana efikasnost formiranja kolonija kod uzoraka dobijenih EMĆ sa i bez 0,15% (m/m) ekstrakta kulture MĆAR, kao i pre i nakon izlaganja pomenutih uzoraka UV zračenju (UVA + UVB, doza zračenja 450 kJ/m<sup>2</sup>). Na osnovu dobijenih rezultata, zaključeno je da ekstrakt kulture MĆAR ima sposobnost povećanja vitalnosti humanih EMĆ, kao i njihove zaštite od posledice delovanja UV zračenja (28).

U *in vivo* studiji sprovedenoj u zimskom periodu na Alpima, 22 dobrovoljca su, nakon inicijalnih merenja transepidermalnog gubitka vlage (TEGV) na obrazima uz upotrebu tevametra (Tewameter TM 210, Courage+Khazaka GmbH, Nemačka), nanosila tri puta dnevno (ujutru, u podne i uveče) u toku 16 dana, na jednu polovinu lica krem za zaštitu kože od sunca sa zaštitnim faktorom (engl. *sun protection factor, SPF*) 30, dok su na drugu polovinu lica nanosili isti krem, ali obogaćen sa 0,4% (m/m) MĆAR-liposoma. Na osnovu dobijenih rezultata (42% niža vrednost TEGV na polovini

lica na kojoj je nanošen krem obogaćen MĆAR-liposomima), zaključeno je da MĆAR-liposomi štite barijernu funkciju kože čineći je mnogo otpornijom prema kombinaciji negativnih spoljašnjih uticaja tokom zimskog perioda (UV zračenje, vetar, hladnoća). U istoj studiji paralelno je vršeno ispitivanje određenog *anti-aging*, preciznije *anti-wrinkle* efekta MĆAR-liposoma, snimanjem fotografija lica uz pomoć uređaja VisioFace Quick® (Courage+Khazaka GmbH, Nemačka). Na snimljenim fotografijama vršena je procena bora, crvenila (iritacije) i sjaja kože, pre i nakon 16 dana nanošenja pomenutih uzoraka. Pokazano je da šesnaestodnevna upotreba praznog krema nije dovela do promena u crvenilu i sjaju kože u odnosu na početno stanje, dok je status bora bio pogoršan. Sa druge strane, na polovini lica tretiranoj kremom obogaćenim MĆAR-liposomima došlo je do promena u odnosu na početno stanje kože, ali i u odnosu na stranu lica tretiranu placebo: sitne bore oko očiju tzv. vranina stopala (engl. *crow's feet*) ili bore smejalice, bile su pliće i manje vidljive, ten je bio sjajniji, a došlo je i do smanjenja crvenila (iritacije) kože dobrovoljaca (28).

### ***In vivo* klinička i neklinička ispitivanja kozmetičkih efekata ekstrakta kulture matičnih ćelija alpske ruže**

U kliničkoj *in vivo* studiji Baghaei i sar. (2013) vršili su procenu efekata MĆAR-liposoma i ekstrakta magnolije na iritiranoj koži nakon laserskih procedura. U studiji je učestvovalo 96 dobrovoljaca ženskog pola, prosečne starosti 28,8 godina, sa srednje izraženom akne rozaceom (lat. *acne rosacea*), koji su prethodnog dana bili podvrgnuti kalijum-titan-fosfat (KTP) laserskom tretmanu. Inicijalna vizuelna procena eritema, kao indikatora iritacije kože, vršena je dan nakon laserskog tretmana, nakon čega su dobrovoljci bili podeljeni u eksperimentalnu (49 dobrovoljaca) i kontrolnu grupu (47 dobrovoljaca). Dobrovoljci u kontrolnoj grupi su na lice nanosili prazan krem (placebo), dok su oni u eksperimentalnoj grupi nanosili isti krem obogaćen MĆAR i ekstraktom magnolije, dva puta dnevno, tokom pet dana. Šestog dana od laserskog tretmana vršena je završna procena eritema na koži lica dobrovoljaca. Zabeležena je statistički značajna razlika u eritemu samo u eksperimentalnoj grupi, pre i nakon nanošenja krema sa MĆAR i ekstraktom magnolije. Takođe, utvrđena je i statistički značajna razlika u eritemu između eksperimentalne i kontrolne grupe. Na osnovu rezultata zaključeno je da MĆAR i ekstrakt magnolije deluju antiiritantno, odnosno dovode do smanjenja iritacije kože nakon laserskih tretmana, bez ispoljavanja neželjenih efekata (29).

U nekliničkoj *in vivo* studiji Filipovic i sar. (2016) vršili su procenu bezbednosnog profila i efikasnosti krema stabilisanog hidroksistearil alkohol i hidroksistearil glukozidom (placebo krem), krema sa 0,4% (m/m) MĆAR-liposoma i komercijalnog krema sa MĆAR-liposomima (Hydra perfect day cream, Dahlia, Beograd), upotrebom neinvazivnih metoda zasnovanih na biofizičkim merenjima na koži. Merenja su sprovedena na 76 zdravih dobrovoljaca ženskog pola, bez istorije ili

kliničkih znakova dermatoloških oboljenja, sa normalnom do umereno suvom kožom. U prvom delu studije vršena je procena potencijala uzoraka da izazovu lokalne neželjene reakcije, odnosno da iritiraju kožu, merenjem TEGV, električne kapacitivnosti (engl. *electrical capacitance*, EC) i eritema indeksa (EI), pre i nakon nanošenja uzoraka pod 24 časovnom okluzijom. Na osnovu dobijenih rezultata, zaključeno je da nije došlo do narušavanja barijerne funkcije kože, odnosno da odsustvo eritema (crvenila) kao i znakova bilo kakvog narušavanja barijerne funkcije kože tokom studije, preliminarno ukazuje na zadovoljavajući bezbednosni profil ispitivanih uzoraka.

Dalje, sprovedeno je *in vivo* ispitivanje efikasnosti uzoraka u dugotrajnoj studiji (21 dan) na zdravoj koži merenjem TEGV, EC i viskoelastičnosti kože, kao i kratkotrajnoj u trajanju od 6 dana na eksperimentalno izazvanoj suvoj koži praćenjem vednosti EI, EC i TEGV. Nakon višednevne (21 dan) upotrebe, ispitivani kremovi su doveli do povećanja vlažnosti, bez narušavanja barijerne funkcije kože i bez uticaja na njenu elastičnost. Rezultati su pokazali da je uticaj liposoma sa MČAR na vlažeći efekat na koži značajan i da verovatno potiče od pojedinih sastojaka ekstrakta koji imaju sposobnost vezivanja i zadržavanja vlage, kao i samih liposoma, odnosno fosfolipida - lecitina. U kratkotrajnoj *in vivo* studiji pokazano je da su ispitivani kremovi koji sadrže MČAR-liposome, nakon šestodnevno kozmetičkog tretmana, ispoljili pozitivan efekat na eksperimentalno isušenoj koži, kao i pozitivan uticaj na obnavljanje određenih oštećenja kožne barijere (15).

## Zaključak

Na osnovu navedenog može se zaključiti da je potencijal matičnih ćelija alpske ruže u liposomima za vlaženje i popravljavanje stanja barijerne funkcije kože bez ispoljavanja neželjenih efekata, nesporan, što ih čini pogodnom KAS za kozmetičke proizvode namenjene vlaženju kako zdrave, tako i suve (indukovana suvoća) kože. Sa druge strane, da bi ova KAS zaštitila epidermalne matične ćelije od negativnih faktora spoljašnje sredine i ostvarila određene *anti-aging* efekte, epigenetski faktori i sekundarni metaboliti matičnih ćelija alpske ruže moraju stići do ciljnog mesta njihovog delovanja – do epidermalnih matičnih ćelija bazalnog sloja. Iz tog razloga bi liposomi, u koje je ekstrakt inicijalno inkapsuliran, mogli biti pogodan primarni nosač za ovu KAS, ukoliko u kozmetičkom proizvodu ostanu neoštećeni i neizmenjenih osobina i kao takvi stignu do bazalnog sloja.

S tim u vezi, ono što treba prvo uzeti u razmatranje prilikom izrade emulzionih sistema sa matičnim ćelijama alpske ruže u liposomima, jeste izbor odgovarajućeg emulgatora koji mora biti kompatibilan sa vezikulama i njihovim dvoslojnim membranama, a zatim i odabir odgovarajuće koncentracije KAS, shodno njenom uticaju na koloidnu strukturu i raspodelu vode unutar nosača. S obzirom na rezultate prikazanih studija, mešani alkil poliglukozidni emulgator - hidroksistearil alkohol i hidroksistearil glukozid bi mogao biti primer odgovarajućeg stabilizatora emulzionih sistema koji sadrže pomenutu KAS i sa njim je moguće formulisati kremove koji doprinose vlaženju



i popravljanju stanje barijerne funkcije kože, stabilisane lamelarnom fazom, unutar koje liposomi ostaju u izvornom stanju.

## Literatura

1. Barbulova A, Colucci G, Apone F. New trends in cosmetics: By-products of plant origin and their potential use as cosmetic active ingredients. *Cosmetics*. 2015; 2(2): 82-92.
2. Dahl MV. Stem Cell Cosmeceuticals. In: Patricia K. Farris MD, editors. *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*. Wiley-Blackwell; 2013. p. 192-9.
3. Draelos, Z. Plant stem cells and skin care. *Cosmet. Dermatol.* 2012; 25: 395–396.
4. Denić D, Lukić M, Vuleta G, Savić S. Efekti *anti-age* kozmetičkih proizvoda – dokazivanje tvrdnji. *Arh.farm.* 2017; 67: 209–219.
5. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012; 30(3): 257-62.
6. Dahl MV. Stem cells and skin. *J Cosmet Dermatol.* 2012; 11: 297-306.
7. Schmid D, Schürch C, Blum P, Belser E, Züllli F. Plant stem cell extract for longevity of skin and hair. *SÖFW-Journal.* 2008; 134 (5): 30-35.
8. Skotnicka-Graca UR. Plant stem cells as innovation in cosmetics. *Acta poloniae pharmaceutica.* 2014; 71(5): 701.
9. Barbulova A, Apone F, Colucci G. Plant cell cultures as source of cosmetic active ingredients. *Cosmetics.* 2014; 1(2): 94-104.
10. Prhal J, Milić J, Krajišnik D, Vuleta G. Karakteristike i primena biljnih matičnih ćelija u kozmetičkim proizvodima. *Arh farm.* 2014; 64: 26-37.
11. Mibelle Biochemistry, Švajcarska, Katalog - PhytoCellTec™ Alp Rose, Charges skin stem cell resistance, 2010 (Dostupno sa <https://mibellebiochemistry.com/products/phytocelltec-alp-rose/>, pristupljeno 11.5.2018.)
12. Schürch C, Blum P, Züllli F. Potential of plant cells in culture for cosmetic application. *Phytochem Rev.* 2008; 7: 599–605.
13. Filipović M, Lukić M, Krstonošić V, Đorđević S, Pantelić I, Gledović A, Vuleta G and Savić S. Feasibility of a natural surfactant as a stabilizer for cosmetics with liposome-encapsulated plant stem cells: pre-formulation and formulation through stability studies. *Tenside Surf Det.* 2016; 53(3): 214-226.
14. Filipovic M, Lukic M, Djordjevic S, Krstonosic V, Pantelic I, Vuleta G and Savic S. Towards satisfying performance of an O/W cosmetic emulsion: screening of reformulation factors on textural and rheological properties using general experimental design. *Int J Cosmetic Sci.* 2017; 39: 486–499.
15. Filipović M, Gledović A, Lukić M, Tasić-Kostov M, Isailović T, Pantelić I, Vuleta G, Savić S. Alp Rose stem cells, olive oil squalene and a natural alkyl polyglucoside emulsifier: Are they appropriate ingredients of skin moisturizers-*in vivo* efficacy on normal and sodium lauryl sulfate-irritated skin? *Vojnosanitetski pregled.* 2016; 73(11): 991-1002.

16. Lukic M, Jaksic I, Krstonosic V, Cekic N, Savic S. A combined approach in characterization of an effective w/o hand cream: the influence of emollient on textural, sensorial and *in vivo* skin performance. *Int J Cosmetic Sci.* 2012; 34: 140-149.
17. Estanquero M, Amaral MH, Sousa Lobo JM. Comparison between sensory and instrumental characterization of topical formulations: impact of thickening agents. *Int J Cosmetic Sci.* 2016; 38: 389–398.
18. Rahimpour Y, Hamishehkar H. Liposomes in cosmeceutics. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2012; 9: 443-455
19. Swami H, Kataria MK, Bilandi A, Kour P, Bala S. Liposome: An art for drug delivery. *IJPSL* 2015; 5(2): 523-530.
20. Aparajita VA, Ravikumar PA. Liposomes as carriers in skin ageing. *Int J Curr Pharm Res.* 2014; 6(3): 1-7.
21. Arsić I. Uticaj inkapsulacije standardizovanih ekstrakata cvasti kamilice *Chamomilla recutita* (L.) Rausch. (Asteracea) na stabilnost i antiinflamatornu aktivnost preparata za lokalnu primenu. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, 2005.
22. Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, Sfar S, Charcosset C, Fessi H. Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art. *J Colloid Sci Biotechnol.* 2012; 1(2): 147-68.
23. Serrano G, Almudéver P, Serrano JM, Milara J, Torrens A, Expósito I, Cortijo J. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology.* 2015; 8: 591.
24. Sakdiset P, Okada A, Todo H, Sugibayashi K. Selection of phospholipids to design liposome preparations with high skin penetration-enhancing effects. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2018; 44: 58-64.
25. Soni V, Chandel S, Jain P, Asati S. Role of liposomal drug-delivery system in cosmetics. In Grumezescu AM, editor. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics.* William Andrew Publishing. 2016; p. 93-120.
26. Jain S, Patel N, Shah MK, Khatri P, Vora N. Recent advances in lipid-based vesicles and particulate carriers for topical and transdermal application. *J Pharm Sci.* 2017; 106(2): 423-45.
27. Dorrani M, Garbuzenko OB, Minko T, Michniak-Kohn B. Development of edge-activated liposomes for siRNA delivery to human basal epidermis for melanoma therapy. *J Control Release.* 2016; 228: 150-158.
28. [https://biogreenscience.com/file/clinical/PPT\\_PhytoCellTec\\_Alp\\_Rose.pdf](https://biogreenscience.com/file/clinical/PPT_PhytoCellTec_Alp_Rose.pdf) (poslednji pristup 11.5.2018.)
29. Baghaei M, Nateghi MR, Ehsani AH, Zolfaghari HR. The effect of Alpine Rose plant stem cell plus *Magnolia* extract on skin irritation following skin laser procedures. *SÖFW-Journal* 2013; 139(7): 54–6.

# **Alp Rose stem cells as cosmetic creams ingredient – expected and established creams effects on the skin**

**Mila Filipović<sup>1\*</sup>, Milica Lukić<sup>2</sup>, Snežana Savić<sup>2</sup>, Gordana Vuleta<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Higher Education School of Professional Health Studies,  
Cara Dušana 254, 11080 Zemun, Belgrade

<sup>2</sup> University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of  
Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

\*e-mail: millatrbovic@hotmail.com

---

## **Summary**

In the cosmetic industry, a frequent anti-aging approach is the protection of cells responsible for the continuous skin renewal and the maintenance of its barrier function - epidermal stem cells, using the secondary metabolites and epigenetic factors of the plant stem cells.

Alp rose stem cells (ARSC) extract in liposomes is used as a cosmetic active ingredient in the cosmetic products for the skin care and its protection. According to the manufacturer, this cosmetic active ingredient possess the ability to increase the vitality of epidermal stem cells, protects them against the negative external influences, affects the regeneration of epidermal cells, improves the skin barrier function and has certain anti-aging effects. However, in order for these effects to be observed in *in vivo* conditions and for ARSC epigenetic factors and secondary metabolites to reach their target places, liposomes in the cosmetic products should remain intact and unchanged. Therefore, according to the EU regulations on the cosmetic products (Regulations 1223/2009 and 655/2013), cosmetic products with plant (alp rose) stem cells can not be attributed to the effects of the containing cosmetic ingredients, and any claims about the each product efficacy has to be supported by the data obtained on the human volunteers.

**Keywords:** alp rose stem cells, liposomes, creams, cosmetic effects,  
*in vitro* and *in vivo* efficacy

---