

## **Bezbednost kozmetičkih proizvoda sa nanočesticama**

**Gordana Vuleta, Jovana Jovanović, Radava Korać\*, Snežana Savić**

Institut za farmaceutske tehnologije i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450, Beograd

---

### **Kratak sadržaj**

Nanotehnologija i nanomaterijali su trenutno izuzetno interesantni za mnoge sektore, uključujući i kozmetičku industriju. Kozmetička industrija je počela da koristi kozmetičke sirovine koje su proizvod nanotehnologije.

Nanotehnologija je relativno mlada disciplina, ali se razvija velikom brzinom. S druge strane, brojna razmatranja koja se odnose na bezbednost nanotehnologije i nanomaterijala za ljudsko zdravlje i životnu sredinu, javljaju se mnogo brže. Iznenaduje činjenica da većina izveštaja koji govore o riziku upotrebe nanomaterijala u kozmetičkoj industriji, opisuju ove rizike kao potencijalne i nisu potpomognuti relevantnim dokazima, nakon sprovedenih kliničkih ispitivanja.

Velika primena nanomaterijala u proizvodnji kozmetičkih proizvoda je još uvek ograničena. Trenutno se koriste nanočestice titan-dioksida i cink-oksida u proizvodima za zaštitu kože od sunca. Dalji porast i šira upotreba mogu biti ograničeni zakonskim propisima koji se moraju doneti u bliskoj budućnosti. Zakonske odredbe koje razmatraju procenu bezbednosti nanomaterijala biće najverovatnije uključene u novu regulativu za kozmetičke proizvode u Evropskoj Uniji (EU) koja je trenutno u pripremi. Zbog toga je, za sve subjekte u kozmetičkoj industriji, kako predlažu stručnjaci u ovoj oblasti, od velike važnosti da prate informacije koje se objavljuju o bezbednosti nanomaterijala kao i da nadgledaju zakonske inicijative u ovoj oblasti.

Rezultati ispitivanja javnog mnjenja pokazuju da veliki broj ljudi smatra da primena nanotehnologije u nekim granama industrije sa sobom nosi određeni rizik po zdravlje ljudi i po životnu sredinu.

Stručnjaci za procenu bezbednosti kozmetičkih sirovina i kozmetičkih proizvoda s razlogom postavljaju pitanje: *Da li postoji rizik da nanotehnologija postane sinonim za nove pretnje u očima javnosti, kao što se već dogodilo u slučaju genetskog inženjeringa i njegove primene u prehrambenoj industriji?*

Brojni radovi i naučni projekti na ovu temu, pokušaću u narednom periodu da daju potpune ili delimične odgovore.

**Ključne reči:** nanotehnologija, nanomaterijali, kozmetički proizvodi sa nanočesticama, bezbednost

---

\* Autor za korespondenciju: Radava Korać, e-mail: radakorac@yahoo.com

## Nanotehnologija i nanonauka

Reč *nano* vodi poreklo od grčke reči *nannos* (patuljak), a jedan nanometar (nm) predstavlja  $10^{-9}$  deo metra [1].

*Nanonauka* se bavi istraživanjima fenomena i manipulacijom materijalima veličine atoma, molekula i makromolekula [2].

*Nanotehnologija* je oblast koja se bavi dizajniranjem, karakterizacijom, proizvodnjom i primenom struktura, elemenata i sistema uz istovremeno kontrolisanje njihovog oblika i veličine u okviru nanoskale [3].

*Nanoskala* obuhvata veličine manje od 100 nm. Upravo u ovom opsegu veličina, karakteristike samog materijala se značajno razlikuju u odnosu na osobine istog materijala makrometarskih veličina [1].

Može se reći da u oblasti nanoskale, površina materijala dominira nad zapreminom, tim pre što nanomaterijali imaju veću dodirnu površinu u poređenju sa istom masom makrometarskih veličina. Zato su nanomaterijali hemijski reaktivniji, menja se njihova čvrstoća i optičke osobine. S druge strane, nad njihovim osobinama počinju da dominiraju kvantni efekti, utičući na njihove optičke, električne i magnetne karakteristike [2]. Poznato je da smanjenjem veličine čestica mikropigmenata dolazi do promene optičkih karakteristika, što se ogleda u smanjenju talasnih dužina na kojima pigmenti najviše apsorbuju zračenje. Navedeni fenomeni posebno dolaze do izražaja kod neorganskih UV filtera (titan-dioksid i cink-oksidi) koji se i koriste u kozmetičkim proizvodima za zaštitu kože od sunca [1], posebno sa višim vrednostima zaštitnog faktora od sunca (engl. *Sun Protection Factor, SPF*).

Materijali mogu biti proizvedeni tako da budu nanometarskih veličina samo u jednoj dimenziji (npr. veoma tanki filmovi koji se koriste za oblaganje), u dve dimenzije (nanotubule i nanomreže) ili u sve tri dimenzije (nanočestice) [4]. Nanomaterijali koji se najčešće nalaze u kozmetičkim proizvodima (neorganski UV filteri) sastoje se od čestica dijametra nešto većeg od 10 nm [5].

Osnovna jedinica nanometarskih veličina je nanočestica čije su sve tri dimenzije (dužina, širina, visina) u oblasti nanoskale. U literaturi se za nanočestice koristi i skraćenica NSP (engl. *nanoscale particle*).

Treba naglasiti da nisu sve postojeće nanostrukture dizajnirane i proizvedene u laboratoriji. U vezi sa tim, ljudi su svakodnevno izloženi nanočesticama koje spontano nastaju u toku nekih uobičajenih aktivnosti kao što su kuvanje, prženje, gorenje sveća. U tim situacijama, koncentracija nanočestica u vazduhu dostiže vrednosti između 100 000 i 270 000 čestica/cm<sup>3</sup> vazduha [5].

Takođe, u atmosferi su prisutne nanočestice prirodnog porekla (vulkanska i lunarna prašina, neka neorganska jedinjenja); 80 – 90 % ovih čestica su dijametra manjeg od 100 nm [5].

Na osnovu napred iznetog, nanočestice se prema poreklu mogu svrstati u jednu od navedenih grupa [4]:

1. *Nanočestice prirodnog porekla* (uobičajeno prisutne u atmosferi)
2. *Antropogene nanočestice*, koje nastaju kao posledica ljudske aktivnosti, pre svega, proizvodi različitih industrijskih procesa.
3. *Veštačke nanočestice* proizvedene u laboratorijskim uslovima.

U proizvodnji nanomaterijala postoje dva pristupa. „*Top-down*“ pristup se zasniva na dobijanju nanomaterijala iz sirovina makrometarskih veličina. Ovaj princip koristi se i u proizvodnji nanoemulzija. Pristup „*bottom-up*“ odnosi se na dobijanje složenijih struktura pošavši od pojedinačnih atoma i molekula. U okviru ove strategije, moguće je udruživanje atoma i molekula koji se, zahvaljujući sopstvenoj prirodi, grupišu i grade određene strukture [2].

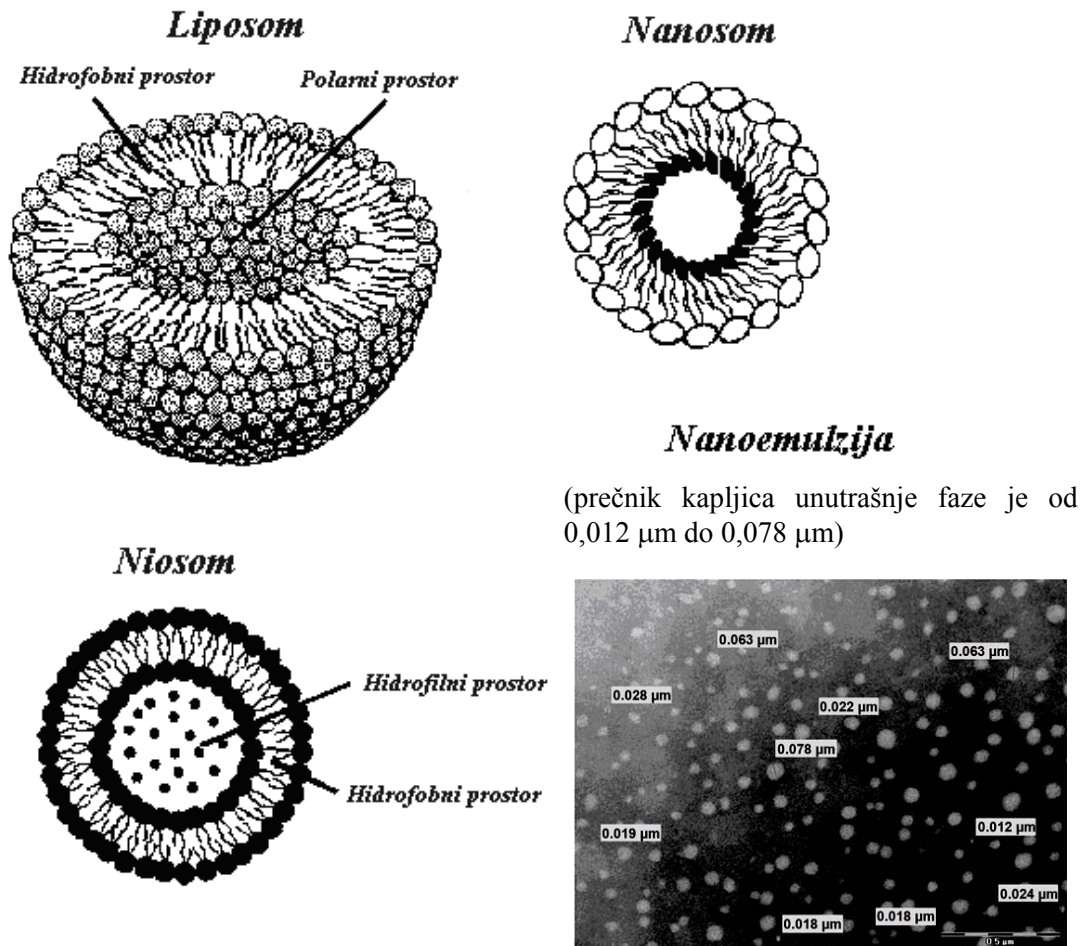
## **Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima**

Nanomaterijali u kozmetičkim proizvodima su predmet intenzivnih rasprava i brojnih istraživanja sprovedenih poslednjih godina. Njihova primena još uvek je ograničena. Dve glavne grupe nanočestica koje se koriste u kozmetičkim proizvodima su: nestabilne nanočestice i nerastvorne čvrste čestice [5].

### **Nestabilne nanočestice**

Nestabilne nanočestice, uključujući i nanovezikule, raspadaju se na molekularne komponente posle primene (utrljavanja) na površinu kože ili u stratum corneum-u (SC). Ovakvu strukturu imaju *nanosomi*, *niosomi*, mikroemulzije i nanoemulzije, što je ilustrovano na slici 1.

*Nanosomi* predstavljaju veoma male *liposome* prečnika od 50 – 60 nm sačinjene od jednog ili više lipidnih dvosloja. Hidrofilna jedinjenja su inkapsulirana u hidrofilno jezgro, dok su hidrofobna jedinjenja smeštena unutar lipidnih dvosloja [6].



Slika 1. Nestabilne nanočestice  
 Figure 1. Unstable nanoparticles

*Niosomi* su vezikule nejonskih surfaktanata dobijene hidratacijom sintetskih nejonskih surfaktanata, sa ili bez inkorporacije holesterola ili drugih lipida. Oni su vezikularni sistemi slični liposomima koji se mogu koristiti kao nosači amfifilnih i lipofilnih aktivnih supstanci. Pojavili su se na tržištu ubrzo posle pojave liposoma i to u jednom proizvodu protiv bora pod nazivom Niosomes® (L'Oreal) [7].

Najširu primenu u kozmetičkim proizvodima imaju *liposomi*, još od 1986. godine kada je Christian Dior pustio na tržište proizvod za usporavanje starenja (engl. *anti-aging*), poznat kao Capture® [7].

*Nanosomi*, *niosomi* ili *liposomi* sa malim dijametrima (50 do 5000 nm) su nosači aktivnih komponenti i mogu da ih zaštite od oksidacije i UV zračenja. Neki od ovih nanonosaača verovatno mogu da utiču ili da poboljšaju penetraciju kozmetički aktivnih supstanci kroz SC [5].

### Nerastvorne čvrste nanočestice

Veliku primenu u kozmetičkim proizvodima za zaštitu kože od sunca, posebno za decu i sa višim zaštitnim faktorom od sunca (engl. *SPF*) imaju neorganski UV filteri: cink-oksidi i titan-dioksidi. Koriste se u kozmetičkim proizvodima u mikroniziranom obliku i mogu biti nevidljivi (prozirni) posle primene na kožu. Oni su sposobni da reflektuju i rasipaju UV zrake mnogo efikasnije od krupnih čestica (titan-dioksidi reflektuju i rasipa UV zrake mnogo efikasnije kada su njegove čestice između 60 i 120 nm; slično je i sa cink-oksidi čija je veličina čestica 20 do 30 nm). Ovi ultramikropigmenti delom mogu i da apsorbuju UV zrake [8]. U kozmetičkim proizvodima najčešće se koriste u širokom opsegu veličina čestica: TiO<sub>2</sub> od 14 nm do mikrometarskih veličina, a ZnO od 30 do 200 nm. Površina nanofiltera može biti obložena/prekrivena neutralnim materijalima kao što su silikonska ulja, silicijum-dioksidi (INCI<sup>1</sup>: *silica*) ili aluminijum-oksidi, kako bi se olakšalo njihovo dispergovanje u kozmetičkim proizvodima i obezbedila fotostabilnost [9].

Druga bitna grupa nerastvornih čvrstih nanočestica koje se koriste u kozmetičkim proizvodima su čvrsti, rigidni nanonosaači i mikrokapsule. Čvrsti rigidni nanonosaači obuhvataju polimerne nanosfere, čvrste lipidne nanočestice i nanokapsule. Mikrokapsule su sferne čestice čija veličina varira između 50 nm i 2 μm. Rigidni zidovi ovih čestica su sastavljeni od estara saharoze, holesterola ili holesterol-sulfata, biodegradabilnog polikaprolaktona ili drugih sličnih materijala. Ove strukture štite aktivne komponente (različite hidrofobne sastojke biljnog porekla, organske UV apsorbere, fluorescentne boje, itd.) od oksidacije ili obezbeđuju njihovo produženo oslobađanje [5].

Nanomaterijali kao što su pigmenti i minerali u obojenim proizvodima poznatijim pod imenom dekorativna kozmetika (mikronizirani kvarc, silicijum-dioksidi), fulereni (C<sub>60</sub>), hidroksiapatit, retko se koriste u kozmetičkim proizvodima. Patentirana je upotreba nanotubula i kvantnih čestica u

---

<sup>1</sup> INCI – International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

kozmetičkim proizvodima, ali ne postoje podaci da se ovakvi proizvodi koriste na tržištu EU [5].

Nanosrebro koje se puno koristi u tekstilnoj industriji, još nije popularno u kozmetičkim proizvodima u Evropi, dok su, u SAD i Kanadi, dostupne zubne paste sa nanosrebrom [5]. Očekuje se da u Evropi, supstance kao što je nanosrebro, čija je glavna uloga inhibicija rasta mikroorganizama [5] budu uključene u Aneks III ili IV, Kozmetičke Direktive 76/768/EC [10].

## **Nanoemulzije**

Nanoemulzije su ulje u vodi emulzije kod kojih je dijametar kapljica dispergovane faze između 50 nm i 1000 nm [11].

Smatra se da nanoemulzije mogu imati mnoge prednosti i danas nalaze primenu u kozmetičkoj industriji. Akcenat se stavlja na karakteristike filma koji ostaje na koži nakon nanošenja nanoemulzije. Studije su pokazale da posle sušenja na površini kože na koju je naneta ulje u vodi (u/v) nanoemulzija ostaje koherentan film, ukoliko je veličina kapljica dispergovane faze manja od 250 nm. To se najbolje može ilustrovati veličinom okluzionog faktora (OF) čije se vrednosti kreću od 1 (što odgovara nekoherentnom filmu uljane faze na koži) do 100 (što odgovara koherentnom filmu uljane faze na koži). Ustanovljeno je da sa opadanjem veličine kapljica dispergovane faze, eksponencijalno raste vrednost OF [1].

Uticaj kozmetičkog proizvoda na fleksibilnost i glatkoću kože, može se meriti direktno određivanjem sadržaja vlage u koži (uređaji za merenje sadržaja vlage u koži i za merenje transepidermalnog gubitka vlage (engl. *TEWL*)) [8]. Sonneville-Aubrun i saradnici [12] objavili su rezultate uporednih ispitivanja koji se odnose na hidrataciju kože nakon primene konvencionalne emulzije tipa u/v i nakon primene nanoemulzije. Dobijeni su povoljniji rezultati nakon primene nanoemulzija u poređenju sa konvencionalnim emulzijama tipa u/v gde u sastav masne faze ulaze masne komponente različitog hemijskog sastava (trigliceridi, estri, alkani i silikoni). Navedeni rezultati merenja sadržaja vlage u koži upućuju na činjenicu da se upotrebom kozmetičkih nanoemulzija može povoljno uticati na vlažnost kože [12].

## **Toksičnost nanomaterijala po ljude**

Mnoge institucije širom sveta, uključujući i *The Royal Society* (Kraljevsko društvo) i *Royal Academy of Engineering* (Kraljevska akademija za inženjering) u Velikoj Britaniji (UK) i *The National Institute of Environmental Health Sciences*, kao i *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA) u SAD, *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*

(SCENIHR), *Scientific Committee On Consumer Products* (SCCP3) i *European Centre for Ecotoxicology and toxicology of chemicals* (ECETOC) u Evropi, *Federal Institute for Risk Assessment* (BfR) u Nemačkoj, *Therapeutic Goods Administration* (TGA) u Australiji, *The French Agency for Environmental and Occupational Health Safety* (AFSSET) u Francuskoj i *Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail* (IRRSST) u Kanadi poslednjih godina čine značajne pokušaje da se utvrdi postoje li rizici (stvarni ili potencijalni) od upotrebe nanomaterijala [5].

Stavovi toksikologa iz institucija odgovornih za procenu rizika na temu pravilnog pristupa određivanju bezbednosti nanomaterijala su različiti. Kraljevsko udruženje i Kraljevska akademija za inženjering u izveštaju o nanotehnologiji saopštili su da nanomaterijale treba posmatrati kao nove supstance, koje treba podvrgnuti dodatnim i striktnim ispitivanjima za procenu bezbednosti. To bi obuhvatilo toksičnost same supstance, oblik čestica i stepen usitnjenosti (veličinu čestica i opseg veličina), površinu u odnosu na masu, i druge parametre [5].

Neki toksikolozi ukazuju da nanomaterijali mogu imati povećanu sistemsku toksičnost i citotoksičnost, kao i promenljivu toksokinetiku (poliedarski ili ugljenikovi nanotubuli u jednoj ravni pokazuju drugačije toksikološke osobine od molekulskog ugljenika) [5]. Drugi toksikolozi su izneli da je konvencionalni pristup procene rizika nanomaterijala dovoljan i da bi bilo koje potencijalne, pojedine toksične osobine nanomaterijala, trebalo pratiti primenom tipičnih toksikoloških parametara, kao što su LD<sub>50</sub> (srednja smrtna doza) vrednosti za akutnu oralnu, dermalnu i inhalacionu toksičnost (nanotubule ugljenika imaju mehanizam toksičnosti sličan nedavno razotkrivenom mehanizmu toksičnosti azbestnih vlakana) [5].

Opšti zaključak Kraljevskog društva i Kraljevske Akademije za inženjering iz UK kao i učesnika Federalnog programa za nanotehnologiju iz SAD bio bi da nanomaterijali mogu predstavljati nove rizike i da konvencionalna metodologija nije dovoljna za procenu bezbednosti. Nažalost, ove izjave često nisu praćene dokumentovanim rezultatima istraživanja. U mnogim izveštajima opasnost tokom primene nanomaterijala je razmatrana kao potencijalna i ostaje hipotetička [13, 14].

Grupe istraživača, nagoveštavajući da nanomaterijali mogu posedovati veoma veliku toksičnost u poređenju sa trenutno poznatim toksičnim supstancama, pozvali su se na LD<sub>50</sub> vrednost za fuleren C<sub>60</sub> (LD<sub>50</sub>=0,02 mg/kg predstavlja inhalacionu toksičnost za pacove). Ali, u slučaju sistemske izloženosti, ove supstance se lako izlučuju iz tela. Sada se mnogi autori slažu da fulereni, uključujući C<sub>60</sub>, nisu supstance značajne toksičnosti [15]. Druge analize za fuleren C<sub>60</sub> (na Sprague–Dawley pacovima, posebno prilikom oralne

primene) pokazale su mnogo manju toksičnost – LD<sub>50</sub> veću od 2500 mg/kg, u zavisnosti od načina primene [5,16].

Ipak, toksikolozi su se složili da glavni rizik, kada su u pitanju nanomaterijali, predstavlja inhalacija (odnosno unošenje udisanjem).

Noviji sveobuhvatni pregled literature na temu bezbednosti nanomaterijala po zdravlje ljudi ukazale su da je nekoliko istraživanja dovelo do pogrešnih pozitivnih ili pogrešnih negativnih rezultata, pa i do pogrešnih zaključaka, zbog nedostataka u primenjenim protokolima. Na primer, pokazano je da nanotubule ugljenika ometaju MTT<sup>2</sup> citotoksični test, jer vezuju redukovanu boju, a kao posledica toga dobija se da nanotubule ugljenika pokazuju lažno pozitivan citotoksični potencijal. Drugi slučaj predstavlja često navođena studija o sposobnosti fulerena da indukuju oksidativni stres u mozgu riba [5].

Navodi se da pravi rizik bilo kog materijala po zdravlje ljudi zavisi od intrinzičkih osobina mikroniziranih supstanci (hazard) i potencijala da dođe do ekspozicije (ulaska u ljudsko telo) [5].

Kao i bilo koji novi materijal i tehnologija izrade nanočestica može potencijalno predstavljati rizik po ljudsko zdravlje i životnu sredinu. Zato je neophodno saznati što više o osobinama nanočestica kako bi se sveobuhvatno sagledali potencijalni rizici. Kao i svaka nova tehnologija, nanotehnologija može probuditi zabrinutost javnosti. Zato su, obazrivost i objektivnost neophodni za vreme naučnih analiza i rizika i hazarda i treba izabrati najpouzdanije metode. Svaki nedostak u naučnoj proceni rizika može dovesti do neadekvatne percepcije nanotehnologije od strane javnosti, što se može odraziti na dalji tehnološki razvoj [5].

## **Bezbednost nanomaterijala u kozmetičkim preparatima**

Bezbednost neke supstance koja se koristi u kozmetičkim proizvodima zavisi u velikoj meri od njenog prodora u sistemsku cirkulaciju posle primene na koži. Za sistemsku izloženost supstancu treba da prođe epidermalnu barijeru i da dođe do živog sloja kože, a potom i do cirkulacije. U slučaju kozmetičkih sastojaka, drugi putevi izloženosti, kao što su inhalacija i ingestija, od važnosti su jedino za pojedine kategorije proizvoda (npr. aerosoli) ili za osobe koje rade u proizvodnji takvih kozmetičkih proizvoda.

---

<sup>2</sup> MTT - 2-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-3,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, koristi se kao indikatorska boja



Glavna oblast primene nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima odnosi se na upotrebu mikroniziranih, neorganskih UV filtera u proizvodima za zaštitu kože od UV zračenja i proizvoda na bazi nanonosaa (*nanosomi*, *niosomi* i nanokapsule, čvrste lipidne nanočestice) i nanoemulzija [5].

Bezbednost ZnO i TiO<sub>2</sub> je bio predmet dva uporedna razmatranja Naučnog komiteta za kozmetičke proizvode (SCCP) pri EU [17, 18]. Na osnovu mnogih *in vitro* i *in vivo* istraživanja obe supstance bile su prepoznate kao bezbedne za kozmetičku primenu. U smislu bezbednosti nanomaterijala u kozmetičkim proizvodima komitet je ukazao na veliki broj nedostataka u proceni njihove toksičnosti (pre svega dermalne toksičnosti) kao i potrebu za ponovnom procenom bezbednosti ZnO i TiO<sub>2</sub> [5].

Uporedo sa otkrivanjem prednosti kozmetičkih nanoemulzija nameću se brojna pitanja u vezi sa bezbednošću njihove primene na koži. Među potrošačima se javila zabrinutost i pitanje da li nanočestice mogu dospeti u krvotok i limfne sudove i oštetiti tkivo. Upravo iz tih razloga, neophodno je da se iznova procenjuju potencijalni rizici koji se odnose na primenu nanočestica u kozmetičkim proizvodima (i da se objavljuju samo relevantni rezultati).

Dosadašnji rezultati sprovedenih studija pokazuju da primena kozmetičkih nanoemulzija potrošačima nudi značajne prednosti bez značajnog rizika po zdravlje ljudi [1].

Problem bezbednosti kozmetičkih proizvoda sa nanomaterijalima je veoma aktuelna tema, što potvrđuju brojna predavanja i diskusije na dva međunarodna skupa održana u martu 2009. godine u Versaju [19] i u aprilu 2009. godine u Minhenu [20]. O ovoj temi govorili su najpoznatiji stručnjaci iz ove oblasti. Profesor Juergen Lademann sa Clarité Univerziteta iz Berlina održao je u Versaju predavanje na temu *Bezbednost nanočestica u kozmetičkim proizvodima* („Safety of Nanoparticles in Cosmetics“). U predavanju se navodi da folikuli dlake u koži predstavljaju rezervoare za lokalno primenjene supstance. U izlaganju se ističe da je u novijim studijama pokazano da nanočestice imaju bitnu ulogu u folikularnoj penetraciji. Takođe, zaključio je da je, uzimajući u obzir sposobnost nanočestica da penetriraju i mogućnost da se deponuju u koži, sa aspekta bezbednosti kozmetičke primene, potpuno opravdano zahtevati njihovo detaljno i ozbiljno ispitivanje [19].

Na skupu u Minhenu, dve sesije su bile posvećene temi bezbednosti nanočestica u kozmetičkim proizvodima. Svoje rezultate i stavove izneli su najpoznatiji stručnjaci iz ove oblasti i istakli, da je sa aspekta bezbednosti primene navedene grupe proizvoda, najznačajnije da nanočestice iz kozmetičkih proizvoda prolaze kroz najviše tri do pet površinskih slojeva stratum corneum-a i da ne prodiru u dublje slojeve kože [20].

## Permeacija kroz kožu nanomaterijala iz kozmetičkih proizvoda

Najbolje proučavani nanomaterijali koji se koriste u kozmetici su oni koji se koriste već duže vreme, kao neorganski UV filteri cink-oksida i titan-dioksida. Poznato je da cink-oksida može da prođe u malom stepenu kroz epidermis, iako su pokušaji preciznog određivanja njegove brzine penetracije veoma zahtevni. Pirot i saradnici [5] su proučavali *in vitro* sposobnost prolaska cink-oksida kroz ljudsku kožu, koristeći masti sa ZnO sa tržišta. Količina cink-oksida koja je prodrla nakon 72 sata od početka eksperimenta je određena i iznosi 0,34 % od primenjene doze. Veoma nizak koeficijent permeabiliteta ( $0,01 - 0,2 \times 10^{-4}$  cm/h; u poređenju sa ZnPCA<sup>3</sup> za koju je Kp jednak  $0,4 - 4,9 \times 10^{-4}$  cm/h) bio je rezultat koji potiče od veoma malo, u vodi rastvornog ZnO (4-6 µg/ml u vodenim rastvorima). U slučaju TiO<sub>2</sub> rastvorljivost u vodi je još manja. Glavna pitanja nastala su zbog slabog poznavanja penetracije i permeacije ovih jedinjenja, ne u obliku molekula ili jona Zn<sup>2+</sup> i Ti<sup>4+</sup>, već u obliku potpuno nerastvornih aglomerata ZnO i TiO<sub>2</sub>. Pomenuti aglomerati sastoje se od sitnih čestica cink-oksida i titan-dioksida prekrivenih nerastvornim filmom silicijum-dioksida ili aluminijum-oksida [5].

U svetlu današnjih saznanja, razmatrajući transepidermalnu resorpciju, postoje indicije da nije moguće da čvrste, nerastvorne čestice prođu kroz epidermalnu barijeru. Prema rezultatima poslednjih dostupnih istraživanja (Tabela I), nerastvorne nanočestice TiO<sub>2</sub> i ZnO ne prolaze žive slojeve epidermisa i slojeve dermisa [21]. Postoje dokazi da TiO<sub>2</sub> i ZnO izolovani iz komercijalnih proizvoda za zaštitu kože od sunčevog zračenja mogu da budu potencijalno štetni, ali samo ako uđu u žive ćelije posle penetracije SC [22]. U gotovo svim studijama (Tabela I), pokazano je da su čestice UV filtera sposobne da prođu samo površinske slojeve SC [5].

---

<sup>3</sup> ZnPCA - Cink-2-pirolidon-5-karboksilna kiselina

**Tabela I** Pregled rezultata ispitivanja perkutane resorpcije nanočestica titan-dioksida i cink-oksida

**Table I** A review of the results of TiO<sub>2</sub> and ZnO percutaneous absorption studies

Ispitivani materijal	Veličina čestica (nm)	Model kože/ metoda ispitivanja	Rezultati	Referenca
TiO <sub>2</sub> i ZnO (nema podataka o oblaganju čestica)	TiO <sub>2</sub> : 50 – 100 ZnO: 20 – 200	Humana koža/ <i>in vitro</i>	Penetracija je ograničena na gornje slojeve SC.	[28]
TiO <sub>2</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> obloženi stearinskom kiselinom	150 – 170	Biopsija humane kože	Čestice na i u gornjim slojevima SC. Oko 1% čestica u ostijumu folikula. Nema penetracije u žive slojeve kože.	[23]
Različite čestice TiO <sub>2</sub> , anatase i rutile, obloženi i neobloženi materijali	14 – 200	Svinjska i humana koža/ <i>in vitro</i> , humani ispitanici (skin stripping i biopsija)	Nema penetracije ispod SC ni u jednoj studiji.	[17]
TiO <sub>2</sub> (obloženi sa SiO <sub>2</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> i SiO <sub>2</sub> )	10 – 100	Humana koža/ <i>in vitro</i>	Penetracija čestica u gornje slojeve SC. Nema prolaska u žive slojeve kože.	[29]
TiO <sub>2</sub> (obloženi sa SiO <sub>2</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> / SiO <sub>2</sub> )	10 – 100	Biopsija humane kože	Čestice na i u krajnjim slojevima SC. Nema penetracije u žive slojeve kože.	[30]
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , ZnO, TiO <sub>2</sub>	Nanočestice (veličina nije precizirana)	Mišja, svinjska i humana koža/ <i>in vitro</i>	TiO <sub>2</sub> je detektovan u intercelularnom prostoru između korneocita krajnjeg sloja SC. Nema penetracije u žive slojeve kože.	[5]
TiO <sub>2</sub> u različitim formulacijama (nema podataka o oblaganju)	Igličasti kristali: 45 – 150 x 17 – 35	Svinjska koža/ <i>in vitro</i>	Čestice na i u SC. Minimalna penetracija u stratum granulosum. Nema penetracije u žive slojeve kože.	[31]
ZnO	15 – 30	Humana koža/ <i>in vitro</i>	Manje od 0,03% primenjenog ZnO otkriveno je u receptorskom rastvoru. Nema detektovanih čestica u epidermisu i dermisu.	[32]
TiO <sub>2</sub> ( obložen sa SiO <sub>2</sub> ili dimetikonom) i ZnO (neoložen)	TiO <sub>2</sub> : 30 – 60 ZnO: < 160	Svinjska koža/ <i>in vitro</i>	Nema penetracije ispod SC. U receptorskom rastvoru nađeno je 0,8-1,4% primenjene doze.	[33]
TiO <sub>2</sub> u preparatima za sunčanje, obložen silikonima	20	Humana koža/ <i>in vitro</i> i dobrovoljci, ( <i>skin stripping</i> , TEM, <i>backscattering</i> spektrometrija)	Penetracija ograničena na gornje slojeve SC. Nema penetracije u bore ili folikule.	[34]

SC – stratum corneum

Dokazano je u nekim od prethodnih studija da čestice  $\text{TiO}_2$  i  $\text{ZnO}$  mogu da penetriraju unutar folikula dlake, dok u okolnim ćelijama, korneocitima epidermalnog i ćelijama dermalnog tkiva nije zabeleženo njihovo prisustvo [23]. Uz to, one nisu pronađene u svakoj folikuli dlake, već samo u jednoj od deset [24]. Ovo je često pogrešno predstavljano kao permeacija u žive slojeve epidermisa i slojeve dermisa. Folikule dlake su u ovom slučaju rezervoar nanočestica – čestice mogu ostati u folikulama nešto više od 10 dana i one se postepeno uklanjaju zajedno sa ekskrecijom sebuma. Penetracija nanočestica od folikula dlake unutar živog epidermisa nije dokazana [5].

Izneti zaključci i rezultati istraživanja odnose se isključivo na  $\text{ZnO}$  i  $\text{TiO}_2$ . Druge nanočestice mogu ispoljiti drugačije osobine. Postoje neki dokazi da je za ostale nanomaterijale – fullerene i kvantne čestice uočeno da prolaze kroz rožnati sloj i dermis [25-27].

## **Zaključak**

Brojni podaci, dobijeni u većem broju studija o bezbednosti nanomaterijala, odnosno kozmetičkih proizvoda izrađenih sa njima, nameću obavezu proizvođačima kozmetičkih sirovina sa osobinama nanomaterijala i kozmetičkih proizvoda koji ih sadrže, da budu veoma oprezni u davanju izjava i reklamiranja takvih proizvoda, ako za to nemaju validne dokaze. Neodmerene izjave za kozmetičke proizvode sa nanomaterijalima, koje se navode u nekim našim stručno-popularnim časopisima, koji nemaju recenziju, zbunjuju farmaceute i druge stručnjake i otvaraju niz pitanja na koje autori takvih radova nisu dali odgovore.

Standardne metode za procenu toksičnosti nisu dodatno validirane za ispitivanja nanočestica. Iz tog razloga, pristup „slučaj po slučaj“ se čini pogodnim za nanočestice koje do skoro nisu korišćene u proizvodnji kozmetičkih proizvoda.

Istraživanja navedena u Tabeli I potvrđuju da nanočestice  $\text{TiO}_2$  i  $\text{ZnO}$  ne ispoljavaju toksične efekte jer nije zabeležena njihova penetracija u žive slojeve kože, tako da ne postoje dodatni rizici u poređenju sa do sada poznatim materijalima.

U EU se radi na usvajanju novih zakonskih propisa za nanomaterijale. U ove propise za kozmetičke proizvode sa nanomaterijalima mogu da budu uključeni zahtevi za deklarisanjem sadržaja nanomaterijala na etiketi proizvoda, izveštaj nadležnima o sadržaju nanomaterijala u kozmetičkom proizvodu, kao i dodatna ispitivanja koja se moraju sprovesti radi utvrđivanja specifične procene bezbednosti.

## Literatura

1. Dahms, G.H.: *Nano-emulsions – Risks and Benefits*, SOFW- Journal 133 (8), 2007, 12-16
2. The Royal Society & The Royal Academy of Engineering: *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*, Nanoscience and nanotechnologies, July 2004, 1-11
3. Wiechers, J.W.: *Nanotechnology and Skin Delivery: Infinitely Small or Infinite Possibilities?*, *Cosm & Toil* 124 (1), 2009, 28-39
4. Bell T. E.: *Understanding Risk Assessment of Nanotechnology*, [http://www.nano.gov/Understanding\\_Risk\\_Assessment.pdf](http://www.nano.gov/Understanding_Risk_Assessment.pdf), poslednji pristup: 05.05.2009.
5. Starzyk, E.; Frydrych, A.; Solyga, A.: *Nanotechnology: Does it have a Future in Cosmetics?* SOFW- Journal 134 (6), 2008, 42-52
6. Castor, P.T.: *Phospholipid Nanosomes*, *Current Drug Delivery*, 2 (4), 2005.
7. Redziniak, G.; Perrier, P.; Marechal, C.: *Liposomes at the industrial scale*. In Philippot, R.J.; Schuber, F.: *Liposomes as tools in basic research and industry*, CRC Press, Inc.1995: 59
8. Vasiljević, D.; Savić, S.; Đorđević, Lj.; Krajišnik, D.: *Priručnik iz kozmetologije*, Nauka, Beograd, 2007.
9. Shao, Y.; Schlossman, D.: *Effect of Particle Size on Performance of Physical Sunscreen Formulas*, Kobo Products, Inc., USA, Presentation at PCIA Conference - Shanghai, China R.P., 1999.
10. *Cosmetics Directive 76/768/EEC*
11. Rolf Daniels: *Galenic principles of modern skin care products*; Skin Care Forum, [http://www.scf-online.com/english/25\\_e/galenic\\_25\\_e.htm#Nanoemulsions](http://www.scf-online.com/english/25_e/galenic_25_e.htm#Nanoemulsions), poslednji pristup: 05.05.2009.
12. Sonnevile-Aubrun, O.; Simonnet, J.-T.; L'Alloret, F.: *Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products*, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2004, 108-109: 145-149
13. The National Nanotechnology Initiative, Federal Program R&D, USA, <http://www.nano.gov/index.html>, poslednji pristup: 05.05.2009.
14. Royal Society and Royal Academy of Engineering, *Nanoscience and nanotechnologies, opportunities and uncertainties*, <http://www.royalsoc.ac.uk/policy/2004>, poslednji pristup: 05.05.2009.
15. Mori, T.; Takada, H.; Ito, S.; Matsubayashi, K.; Miwa, N.; Sawaguchi, T.: *Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis*, *Toxicology*, 225 (1), 2006, 48-54
16. Moussa, F.; Trivin, F.; Leolin, R.; Macchonel, M.; Sizaret, P.Y.; Greugny, V.; Fabre, D.; Rassat, A.; Szwawc, H.: *Early effects of C-60 administration in Swiss mice: A preliminary account for in vivo C-60 toxicity*, *Fuller. Sci. Technol.* 4, 1996, 21-29

17. SSCNFP, Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Concerning Titanium Dioxide, European Commission, Brussels, Belgium, 2000.  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/04\\_sccp\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/04_sccp_en.htm),  
poslednji pristup: 05.05.2009.
18. SSCNFP, Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Concerning Zinc Oxide COLIPA No. S 76. European Commission, Brussels, Belgium, 24-25 June, 2003.  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/04\\_sccp\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/04_sccp_en.htm),  
poslednji pristup: 05.05.2009.
19. Lademann, J.: *Safety of nanoparticles in cosmetics* (abstract); Skin and Formulation, 3<sup>rd</sup> Symposium & Skin Forum, 10<sup>th</sup> Annual Meeting, 2009 Versailles
20. <http://www.in-cosmetics.com/page.cfm/Action=Seminars/CategoryID=3>  
poslednji pristup: 05. 05. 2009.
21. Nohynek, G.J.; Lademann, J.; Ribaud, C.; Roberts, M.S.: *Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety*, Crit Rev Toxicol. 37 (3), 2007, 251-77
22. Dunford, R.; Salinaro, A.; Cai, L.; Serpone, N.; Horikoshi, H.H.; Knowland, J.: *Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients*, FEBS Lett 418, 1997, 87-90.
23. Lademann, J.; Weigmann, H.; Rickmeyer, C.; Barthelmes, H.; Schaefer, H.; Mueller, G.; Sterry, W.: *Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice*, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12, 1999, 247-256.
24. Lademann, J.; Otberg, N.; Richter, H.; Weigmann, H.J.; Lindemann, U.; Schaefer, H.; Sterry, W.: *Investigation of follicular penetration of topically applied substances*, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14, 2001, 17-22.
25. Oberdorster, G.; Oberdorster, E.; Oberdorster, J.: *Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*, Environmental Health Perspectives, 113 (7), 2005, 823-839
26. Rayman-Rasmussen, J.P.; Riviere, J.E.; Monteiro-Riviere, N.A.: *Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties*, Toxicol Sci 91 (1), 2006, 159-165
27. Xin-Rui, X.; Monteiro-Riviere, N.A.; Riviere, J.E.: *Trace analysis of fullerenes in biological samples by simplified liquid-liquid extraction and high-performance liquid chromatography*, Journal of Chromatography 1129, 2006, 216-222
28. Dussert, A.S.; Gooris, E.: *Characterisation of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum*, Int. J. Cosmet. Sci., 19, 1997, 119-129

29. Pfluecker, F.; Wendel, V.; Hohenberg, H.; Gaertner, E.; Witt, T.; Pfeiffer, S.; Wepf, R.; Gers-Berlag, H.: *The human stratum corneum layer: An effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide*, *Skin. Pharm. Appl. Skin Physiol.*, 14 (Suppl. 1), 2001, 92-97
30. Schulz, J.; Hohenberg, F.; Pfluecker, F.; Gaertner, B.; Will, T.; Pfeiffer, S.; Wepf, R.; Wendel, V.; Gers-Berlag, H.; Wittern, K.P.: *Distribution of sunscreens on skin*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54 (Suppl. 1), 2002, 157-S163
31. Menzel, F.; Reinet, T.; Vogt, J.; Butz, T.: *Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION*, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B.*, 2004, 219-220, 82-86
32. Cross, S.E.; Innes, B.; Roberts, M.S.; Tsuzuki, T.; Robertson, T.A.; and McCormick, P.: *Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: In vitro assesment of a novel micronised zinc oxide formulation*, *Skin Pharmacol. Physiol.* 20, 2007, 148-154
33. Gamer, A.; Leibold, E.; Van Ravenzwaay, B.: *The in vitro absorption of microfine ZnO and TiO<sub>2</sub> through porcine skin*, *Toxicol. In Vitro*, 20(3), 2006, 301-307
34. Mavon, A.; Miquel, C.; Lejeune, O.; Payre, B.; Morreto, P.: *In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen*, *Skin. Pharmacol. Physiol.*, 20, 2007, 10-20

# **Safety of nanocosmetics**

**Gordana Vuleta, Jovana Jovanović, Radava Korać,  
Snežana Savić**

Institute of Pharmaceutical technology and Cosmetology,  
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

---

## **Summary**

Nanotechnology and nanomaterials are matters of great relevance and importance these days for many sectors including the cosmetics industry.

The number of practical applications is growing rapidly in this relatively young discipline. On the other hand the number of concerns related to the safety of nanotechnology and nanomaterials for human health and the environment rises even more quickly. It is a bit surprising, most of the reports dealing with the risks of nanomaterials use in cosmetics describe these risks as potential and do not provide with relevant proof.

The number of nanomaterial's applications in cosmetics is still relatively limited. However, further development may be restricted by future legal regulations. Provisions concerning the safety assessment of nanomaterials will probably be addressed in the new EU regulation on cosmetic products that is currently in preparation. For this reason it is of importance for all the players in the cosmetics industry to follow the data published on the safety of nanomaterials as well as to monitor legislative initiatives in the field.

On the other hand, psychometric studies show a strong correlation of public perception of hazards related to new technologies including nanotechnology with regulatory actions taken by governmental agencies.

Is there a real risk that nanotechnology become a synonym of a „new menace“ in the eyes of the public as it has already occurred in the case of genetic engineering and its application to food?

**Keywords:** nanotechnology, nanomaterials, nanocosmetics, safety

---