

Antioksidansi biljnog porekla u kozmetičkim proizvodima - fizičko-hemijske osobine i fotoprotektivni potencijal

Radava Martić¹, Danina Krajišnik^{2*}, Jela Milić²

¹„Beohemija” d.o.o., Beograd, Srbija

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Danina Krajišnik, e-mail: danina.krajisnik@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Poznato je da produženo izlaganje kože ultravioletnom (UV) zračenju dovodi do pojave crvenila, solarnog eritema ili opekotina, da utiče na strukturu vezivnog tkiva kože, proizvodnju slobodnih radikala, stimuliše proizvodnju matriks metaloproteinaza i da može dovesti do razvoja kancera kože. Svetska zdravstvena organizacija predlaže niz preventivnih mera za zaštitu kože od negativnih efekata UV zračenja, među kojima je i primena na kožu proizvoda za zaštitu od UV zračenja. Jedna od strategija za poboljšanje kvaliteta i efikasnosti proizvoda za zaštitu od UV zračenja je korišćenje novih, efikasnijih i bezbednijih aktivnih molekula koji apsorbuju, reflektuju ili rasipaju UV fotone, kao i uvođenje supstanci/materijala koji mogu da spreče, neutrališu i čak poprave oštećenja kože nastala delovanjem UV zračenja. Značajan potencijal za zaštitu kože od UV zračenja prepoznat je u supstancama/sastojcima biljnog porekla, koje primarno ispoljavaju antioksidantni efekat, a dodatno, poseduju i druge fotozaštitne osobine, što ih čini interesantnim za detaljnija istraživanja. U ovom radu je dat pregled fizičko-hemijskih karakteristika antioksidanasa biljnog porekla, koje su značajne za formulaciju finalnog kozmetičkog proizvoda i potencijalnih efekata ovih sirovina/materijala u zaštiti kože od UV zračenja.

Ključne reči: antioksidansi, biljni izolati, fizičko-hemijske osobine, fotoprotektivni efekti, kozmetički materijali.

Uvod

Sunčeva svetlost se sastoji od kontinuiranog spektra elektromagnetnog zračenja koji se, u zavisnosti od talasne dužine, deli na tri glavne oblasti: ultravioletnu (engl. *ultraviolet* – UV), vidljivu (engl. *visible light* – VIS) i infracrvenu (engl. *infrared* – IR) [1]. Zbog mnogobrojnih pozitivnih i negativnih efekata koje ostvaruje na humani organizam, najviše pažnje u okviru biomedicinskih nauka posvećeno je ispitivanjima UV zračenja [2]. Ultravioletno zračenje obuhvata talasne dužine od 200 do 400 nm, pri čemu je kratkotalasna UVC oblast od 200 do 290 nm, srednjetalasna UVB od 290 do 320 nm i dugotalasna UVA oblast od 320 do 400 nm (UVA2 320-340 nm i UVA1 340-400 nm) [3]. Najznačajnije efekte na koži ostvaruju zraci iz UVB oblasti solarnog spektra koji se apsorbiraju u epidermisu (pre svega u *stratum corneum*-u) dovodeći do crvenila, solarnog eritema ili opekotina i potencijalno kancera kože [4]. Crvenilo se javlja kao posledica delovanja sunčevog zračenja u kratkom vremenskom periodu i povlači se brzo nakon prestanka delovanja, dok se solarni eritem (odloženi eritem ili opekotine) javlja obično 30 min do 8 h nakon izlaganja sunčevom zračenju, a može da se zadrži i nekoliko dana [5]. Dodatno, UVA zraci koji penetriju dublje u kožu, čak do bazalnog sloja epidermisa i dermalnih fibroblasta, utiču na vezivno tkivo, proizvodnju slobodnih radikala (engl. *Reactive Oxygen Species* – ROS) i stimulišu proizvodnju matriks metaloproteinaza [4, 6].

Preventivne mere za zaštitu kože od UV zračenja i nastanka opekotina, fotostarenja i kancera obuhvataju, pre svega, izbegavanje izlaganja sunčevom zračenju u periodima kada je UV zračenje najjače, korišćenje odgovarajuće odeće koja će zaštititi kožu, šešira, naočara, kao i primenu odgovarajućih proizvoda za zaštitu kože od UV zračenja [7, 8].

Najčešća strategija koja se koristi za smanjenje količine UV zračenja koje penetrira u/kroz kožu je nanošenje na kožu proizvoda za zaštitu od UV zračenja sa aktivnim molekulima ili molekulskim kompleksima koji mogu da apsorbiraju, reflektuju ili rasipaju UV fotone. U te svrhe, najviše se koriste organski i neorganski filteri (UV apsorberi i neorganski pigmenti) u kozmetičkim proizvodima kao što su kremovi, losioni, gelovi ili ulja kojima se postiže vrednost faktora zaštite od sunca/UV zračenja (engl. *Sun Protection Factor* – SPF) najmanje 15 ili viša [9]. Primena ovih proizvoda predstavlja najznačajniju meru zaštite od fotostarenja i fotokarcinogeneze. Da bi postigli očekivani efekat zaštite kože, moraju se koristiti u dovoljnoj količini i primenjivati dovoljno često u skladu sa promenljivim uslovima sredine [10]. Dodatno, od proizvoda za zaštitu od UV zračenja očekuje se da spreče, suzbiju i čak poprave oštećenja kože nastala delovanjem UV zraka, a to podrazumeva: direktnu apsorpciju fotona, inhibiciju hronične inflamacije, modulaciju imunosupresije, indukciju apoptoze oštećenih ćelija kože [8, 11], direktno antioksidantno delovanje (poseduju ga antioksidansi koji podležu redoks reakciji i vrše neutralizaciju i hvatanje slobodnih radikala, pri čemu se troše i

hemijski modifikuju pa ih je potrebno obnavljati i/ili regenerisati), indirektno antioksidantno delovanje (poseduju ga antioksidansi koji indukuju reakcije intrinzičnih antioksidantnih enzima ili citoprotektivnih proteina i tako vode do detoksifikacije različitih oksidanasa) [8, 11, 12]. Uz sve to treba da su bezbedni, ne samo za ljude, već i za životnu sredinu [7] i da se jednostavno aplikuju na kožu (da nisu lepljivi i da ne ostavljaju beo trag) [9]. Neka istraživanja su pokazala da su pojedini organski filteri fotonestabilni (butilmetoksidibenzoilmetan, etilheksilmetoksicinamat) [13] ili skloni rekristalizaciji (benzofenon-3) [14, 15], kao i da mogu dovesti do dermatitisa, alergija, preosetljivosti kože, pa čak i razvoja melanoma [9]. Dodatno, potpuna blokada UV zračenja u slučaju ekstremne fotozaštite kože u dužem periodu, može dovesti do deficita vitamina D, a to može biti preduslov za razvoj kancera [10]. Poslednjih godina, istraživanja u oblasti fotoprotekcije usmerena su na uvođenje novih supstanci (npr. antioksidansi, enzimi kao što je T4 endonukleaza V, inhibitori ciklooksigenaze, itd.) [8] u tradicionalne proizvode za zaštitu kože od UV zračenja [3], kao i na upotrebu proizvoda sa supstancama biljnog porekla, esencijalnim masnim kiselinama ili kombinacijom antioksidansa za oralnu primenu, kojim bi se poboljšala sistemska zaštita od UV zračenja [8, 16].

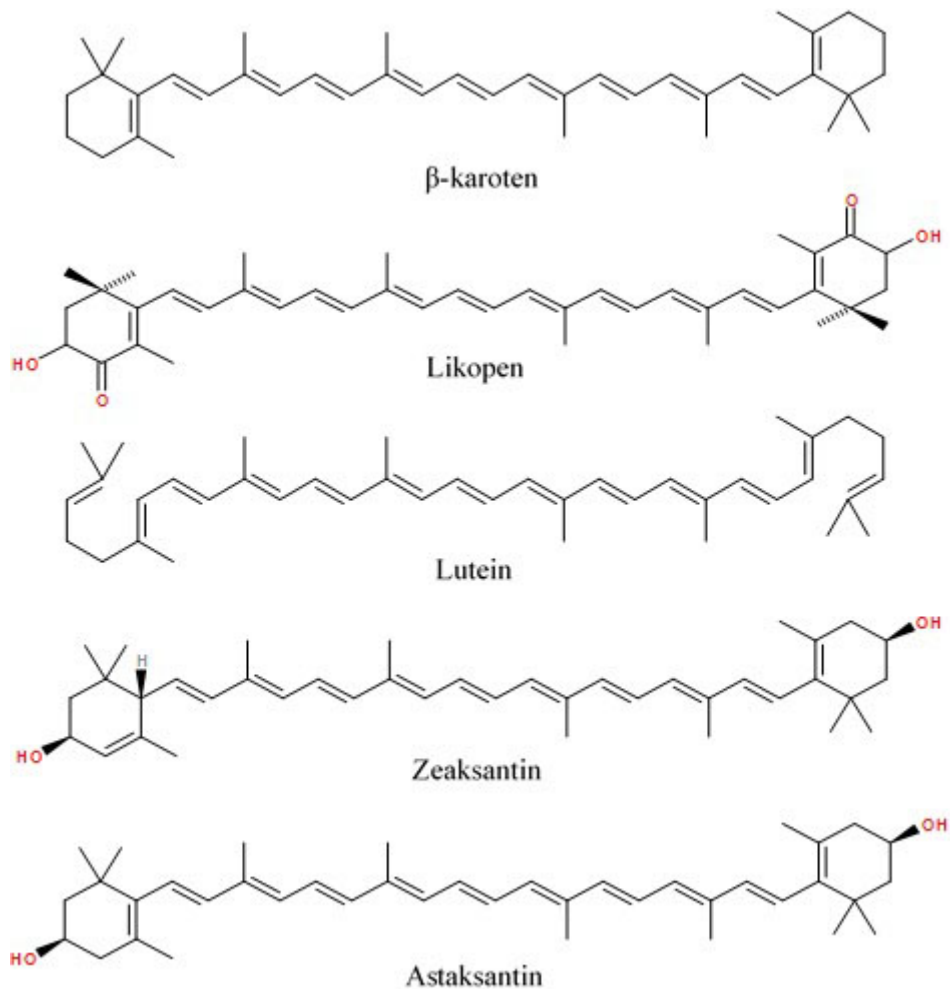
Značaj primene antioksidanasa u kozmetičkim proizvodima za zaštitu od UV zračenja

Poznato je da UV zračenje dovodi do oštećenja DNK, oksidacije proteina i indukovanja stvaranja matriks metaloproteinaza u koži [3, 17]. Tokom razvoja novih proizvoda za zaštitu od UV zračenja, izražena je težnja da se uvode supstance koje imaju antioksidantne osobine, čime se postiže dodatna/bolja zaštita od UVA i UVB zračenja, „hvatanje” slobodnih radikala i smanjenje lipidne peroksidacije [7, 17]. Dodatno, upotreba antioksidanasa pruža mogućnost za smanjenje broja sastojaka u formulaciji kozmetičkih proizvoda [2, 9], pri čemu se zadržava ili čak i povećava ukupna efikasnost proizvoda [18, 19]. Posebna tema koja privlači veliko interesovanje u svetu istraživanja fotozaštite je upotreba antioksidanasa biljnog porekla u zaštiti kože od štetnih efekata UV zračenja [9, 20]. To podrazumeva uvođenje izolovanih biljnih supstanci ili biljnih ekstrakata (sadrže kombinaciju različitih supstanci sa antioksidantnim delovanjem) u proizvode za zaštitu od UV zračenja. Za mnoge supstance biljnog porekla pokazano je da imaju dobar antioksidantni kapacitet i da smanjuju oštećenja do kojih dovodi UV zračenje. Dodatno, često supstance biljnog porekla pored antioksidantnih osobina poseduju i druge fotozaštitne osobine (npr. apsorbuju UV zrake), pri čemu ne ometaju sintezu vitamina D u koži. Tradicionalni antioksidansi koji se koriste u proizvodima za zaštitu od UV zračenja su vitamini C i E i β -karoten [21-23]. Antioksidansi biljnog porekla, sa hemijskog aspekta, mogu biti nefenolne supstance ili supstance koje sadrže jednu ili više fenolnih grupa.

Nefenolne supstance sa antioksidantnim i fotoprotektivnim osobinama

Poznate nefenolne supstance sa fotoprotektivnim delovanjem obuhvataju karotenoide, kofein i sulforafan [10].

Karotenoidi (Slika 1) su biljni pigmenti koji se primenjuju na koži i oralno kako bi se postigla bolja zaštita kože od UV zračenja. Najbolji efekti u zaštiti kože od UV zračenja se postižu prilikom kombinovanja oralne (sistemske) primene karotenoida i kozmetičkih proizvoda sa njima [24]. *Likopen*, β -karoten i *lutein*, primenjeni u liposomima kao nosačima na humane fibroblaste pre izlaganja UVB zračenju u koncentraciji od 2 $\mu\text{mol/l}$ do 28 $\mu\text{mol/l}$, smanjuju formiranje reaktivnih supstanci tiobarbituratne kiseline (markeri lipidne peroksidacije) čije stvaranje podstiče UVB zračenje. Ispitivanja na humanim fibroblastima kože pokazala su da β -karoten sprečava oštećenja membrane fibroblasta koja izaziva UVA zračenje [25]. *Lutein* i *zeaksantin* su ksantofilni karotenoidi koji primenjeni istovremeno oralno i na koži ispoljavaju umeren fotoprotektivni efekat (bez apsorpcije UV zraka) i najveći stepen antioksidantne zaštite [23]. *Astaksantin* je prirodni ksantofilni pigment koji „hvata“ slobodne radikale i tako inhibira nakupljanje slobodnih poliamina podstaknuto UVA zračenjem. Njegova najznačajnija uloga je u zaštiti fibroblasta od UVA zračenja, a odvija se uticajem na biohemijske mehanizme tako da izvrše inhibiciju ekspresije matriks metaloproteinaza i elastaze u humanim dermalnim fibroblastima koje aktivira UVA zračenje [23]. Likopen, β -karoten i drugi karotenoidi su dostupni na tržištu najčešće kao sastojci ekstrakata biljnog porekla (*Lycopene Liposoluble*/INCI: Solanum Lycopersicum Fruit Oil; *Lycosol*TM/INCI: Prunus Armeniaca (Apricot) Kernel Oil, Solanum Lycopersicum (Tomato) Fruit/Leaf/Stem Extract). *Lycopene Liposoluble* je uljani ekstrakt ploda paradajza, koji predstavlja viskoznu smeđecrvenu tečnost. U kozmetičkim proizvodima koristi se u koncentraciji od 0,05% do 0,5% kao antioksidans, za potamnjanje kože i usporavanje prevremenog starenja kože, a meša se sa masnom fazom odgovarajućeg kozmetičkog proizvoda [26]. *Lycosol*TM se koristi u kozmetičkim proizvodima kao deo masne faze u koncentraciji do 5% da inhibira štetne efekte UV zračenja i poveća hidraciju kože uz smanjenje pojave bora [27].



Slika 1. Strukturne formule karotenoida

Figure 1. Structural formulas of carotenoids

Kofein je purinski alkaloid prisutan u semenu kafe (*Coffea arabica* L., *C. canephora* Pierreex A. Froehner) u koncentraciji do 5% [28]. Poznato je da inhibira lipidnu peroksidaciju i ima antioksidantne sposobnosti koje se mogu uporediti sa glutationom, biološkim antioksidansom [29, 30]. U ispitivanjima sprovedenim na kulturama humanih keratinocita (HaCaT) i malignih ćelija cerviksa (HeLa) koje su tretirane kofeinom (1-5 mmol/l) i UVB zračenjem otkriveno je da je kofein zaslužan za indukciju apoptoze ćelija sa oštećenom DNK [31]. Na tržištu je dostupan kofein kao beo prašak sintetskog (*RonaCare*[®] *Caffeine*/INCI: Caffeine) [32] ili prirodnog porekla ekstrahovan iz biljaka koje ga sadrže, npr. iz lista čaja (*Thein*[®] *MM*/INCI: Camellia

Sinensis Leaf Extract) i kao takav se koristi u proizvodima za zaštitu od UV zračenja i kao antioksidans u koncentraciji do 3% [33].

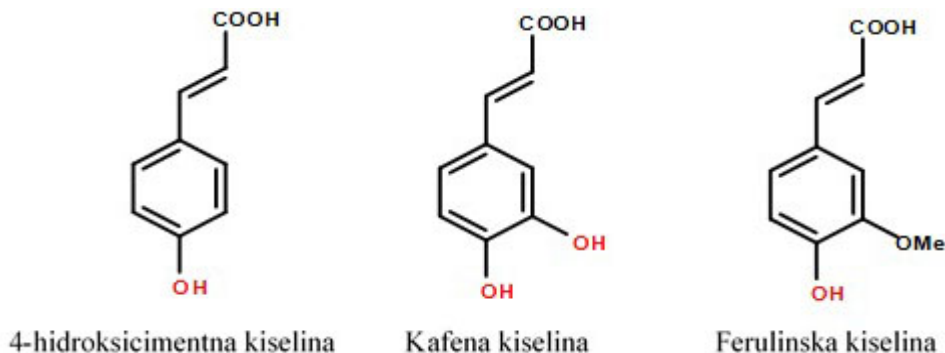
Sulforafan je izotiocijanat koji se nalazi u kupusu, karfiolu, brokoliju, *Brassica oleracea* L. i u drugim biljkama iz porodice *Brassicaceae*. Ispitivanja sprovedena *in vivo* na soju miševa SKH-1 (genetski modifikovani miševi koji nemaju dlaku/krzno) pokazala su da sulforafan primenjen na koži leđa ovih životinja (u količini od 1 μmol ili 2,5 μmol /mišu) pre izlaganja UVB zračenju značajno smanjuje rizik od razvoja kancera kože ispitivanih miševa [34]. Na tržištu se nalaze ekstrakti biljnog porekla koji sadrže sulforafan (*Standardized Broccoli Seed Extract (Sulforaphane)*/INCI: Brassica Oleracea Italica (Broccoli) Seed Extract, Maltodextrin; *Detoxophane*/INCI: Lepidium Sativum Sprout Extract) [35] i proizvođači navode da se mogu koristiti u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,5% do 3% kao antioksidans, za zaštitu kože od UV zračenja i prevremenog starenja [35, 36]. Ekstrakti biljnog porekla koji sadrže sulforafan mogu biti inkorporirani u liposome (*SulforaWhite*/INCI: Lepidium Sativum Sprout Extract, Glycerin, Lecithin, Phenoxyethanol, Aqua) i tada se koriste u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 2% do 5% za posvetljivanje kože, tj. sprečavanje stvaranja melanina [37].

Polifenolne supstance sa antioksidantnim i fotoprotektivnim osobinama

Jedinjenja sa aromatičnim prstenovima mogu da apsorbuju UV zrake, posebno UVA i UVB zrake na talasnim dužinama 200-400 nm [38], pa se polifenolne supstance mogu koristiti kao UV filteri ukoliko mogu da ispune uslov i obezbede SPF 15 i viši [9, 38].

Pokazano je da **fenolne kiseline – hidroksicimetne kiseline** (Slika 2), kao što su *kafena* i *ferulinska* kiselina primenjene u obliku vodenog zasićenog rastvora u količini od 200 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ (0,42 mgml^{-1} i 0,71 mgml^{-1}) *in vivo* na koži dobrovoljaca [39] i *in vitro* u različitim koncentracijama (na fosfolipidne biomembrane limfocita ili liposoma) [39, 40], štite kožu od eritema do koga dovodi izlaganje UVB zračenju i smanjuju oštećenja ćelija kože i limfocita nastala usled oksidativnog stresa pokrenutog UV zračenjem [23]. Istraživanja su pokazala da je ferulinska kiselina jak UVB absorber i da se može koristiti kao fotoprotektivna supstanca u proizvodima za zaštitu od UV zračenja [41]. Ferulinska kiselina (INCI: Ferulic Acid) dostupna je na tržištu u obliku praška bele do žućkaste boje, koji je rastvorljiv u ključaloj vodi i etanolu. Može se koristiti u kozmetičkim proizvodima u koncentracijama od 0,25% do 10% kao antioksidans, za zaštitu od UV zračenja, kao UV filter i za usporavanje prevremenog starenja kože [42]. Kao UV filter, tačnije kao sredstvo za povećanje SPF (engl. *SPF booster*), češće se koristi njen derivat, etilferulat (*CaribSun UV*/INCI: Ethyl Ferulat) u koncentraciji od 0,5% do 2% zbog sličnosti sa klasičnim UV filterima [43]. Kafena kiselina (INCI: Caffeic Acid) je dostupna na tržištu kao kristalni prašak žute boje. Zbog osetljivosti

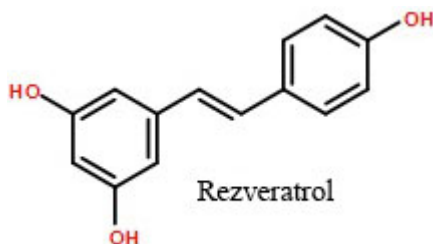
kafene kiseline na oksidaciju, u kozmetičkim proizvodima češće se koriste biljni ekstrakti koji sadrže ovu kiselinu. Kafena kiselina se povezuje sa peptidima, tačnije tripeptidom Gly-His-Lys (glicin, histidin, lizin) u Caffeoyl-GHK (*Phytopeptide-1 100*/INCI: Caffeoyl Tripeptide-1) ili sa glukozom (*Inoveol*[®] *CAFA*/INCI: Aqua, Caffeoyl Glucoside) i na taj način se štiti od oksidacije, a pri tom je dobijeni derivat lako rastvoran u vodi. Dobijeni derivati pokazuju dobre antioksidantne osobine čak i u niskim koncentracijama 10 ppm – 50 ppm, odnosno 0,1% do 0,5% i koriste se u *anti age* kozmetičkim proizvodima, podstiču obnavljanje kože i koriste se za zaštitu kože od UV zračenja [44, 45].



Slika 2. Strukturne formule hidroksicimetnih kiselina
 Figure 2. Structural formulas of hydroxycinnamic acids

Najznačajniji derivat **stilbena** [10] i polifenolni fitoaleksin [23], koji se izdvaja zbog mnogobrojnih bioloških funkcija, je *trans-rezveratrol* (Slika 3). Prisutan je u grožđu (*Vitis vinifera* L.), kikirikiju, vinu itd. Međutim, primena rezveratrola na koži ograničena je zbog njegove smanjene dermalne raspoloživosti. Hemijska struktura rezveratrola odgovorna je za njegovu antioksidantnu aktivnost, kao i za osetljivost na toplotu i svetlost. Upotrebom rezveratrol trifosfata - rezveratrata mogu se prevazići ovi nedostaci, a u *stratum corneum*-u fosforilovani rezveratrol prevodi se u rezveratrol [46]. Primena 1% rezveratrola (u obliku stabilnog rezveratrara) ili 1% rezveratrola u kombinaciji sa antioksidansima (askorbil fosfat 0,1%, tokoferilacetat 0,5%, ekstrakt *Echinacea pallida* 0,01%, ekstrakt kamilice 0,12% i kofein 0,18%) [46] inkorporiranim u komercijalno dostupnu hidrofilnu bazu/podlogu na koži dobrovoljaca, četiri uzastopna dana pre izlaganja UV zračenju rezultovala je značajnom inhibicijom eritema, edema kože, inflamacije, ciklooksigenaze i ornitin dekarboksilaze, kao i lipidne peroksidacije u koži [47, 48]. Na tržištu, rezveratrol (INCI: Resveratrol) je, kao kozmetička sirovina, dostupanu obliku praška žute do braonkaste boje, različitog stepena čistoće, ali je teško

rastvorljiv u vodi i podložan je oksidaciji. Na tržištu se mogu naći mikrokapsule (veličine do 70 μm) sa 10% inkapsuliranog rezveratrola (*TagraNet*TM *Resveratrol*/INCI:Resveratrol, Polymethyl Methacrylate, Tricaprylin). *TagraNet*TM *Resveratrol* je sirovina u obliku belog praška koji se homogeno disperguje u svim tipovima kozmetičkih proizvoda, a koristi se kao antioksidans, za usporavanje starenja kože i pojave akni, kao i za zaštitu kože od UV zračenja u koncentraciji do 5% [49]. Rezveratrol je dostupan i u submikronskim česticama (sferama) kao nosačima (*SalSphere*[®] *Resveratrol*/INCI: Synthetic Wax, Aqua, C20-40 Pareth-10, Hydroxyethyl Behenamidopropyl Dimonium Chloride, Hydrolyzed Corn Starch Octenylsuccinate, Resveratrol, Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin, Polyquaternium-67) kao tečna, mlečno bela disperzija koja se meša sa vodom, a preporuka je da se koristi u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji 2% do 3% (pa čak i do 10%) kao antioksidans, za zaštitu od UV zračenja i usporavanje starenja kože [50].



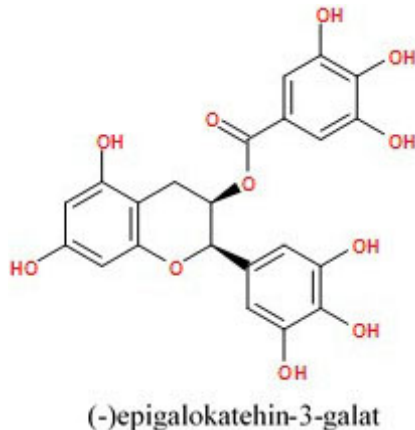
Slika 3. Strukturna formula rezveratrola
Figure 3. Structural formula of resveratrol

Flavonoidi su efikasni antioksidansi i helatori gvožđa i drugih metala [51]. Oni ispoljavaju fotoprotektivne efekte tako što apsorbuju UV zračenje, imaju direktno i indirektno antioksidantno delovanje i modulišu nekoliko signalnih puteva [8]. Flavonoidi, čak i u obliku glikozida su teško rastvorljivi u vodi, imaju malu bioraspoloživost i veoma lako podležu promenama pod uticajima temperature, pH i svetlosti [52-55].

U zavisnosti od strukture, razlikuje se više klasa flavonoida, kao što su npr. flavanoli, flavoni, flavonoli, flavanoni (dihidroflavoni), flavanonoli (dihidroflavonoli), halkoni, antocijani, izoflavoni i drugi [56]. Među njima izdvaja se nekoliko predstavnika za koje su različita ispitivanja potvrdila da imaju fotoprotektivni efekat.

Katehin (-)*epigalokatehin-3-galat* (EGCG) (Slika 4), je prisutan u listu čaja, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. Ovaj polifenol je „hvatač“ slobodnih radikala, može da apsorbuje UVB zračenje, smanjuje lipidnu peroksidaciju podstaknutu UVB zračenjem

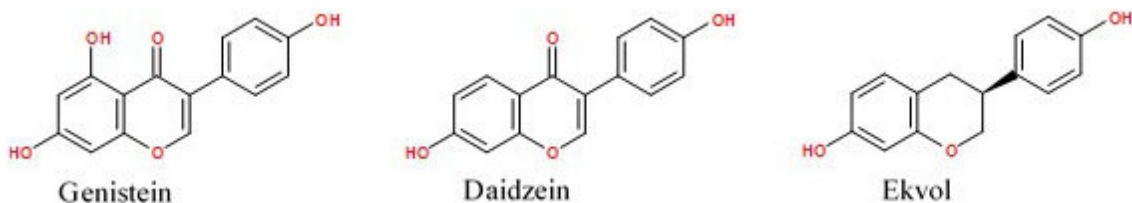
[23], obezbeđuje zaštitu od imunosupresije izazvane UVA zracima i fotokarcinogeneze koju uzrokuje delovanje UVB zraka [57]. Inkorporiranjem 10% EGCG u krem tipa ulje u vodi (*Hydrophilic Ointment*, USP29) [58] i primenom (1 mg/cm²) na koži leđa miševa soja SKH-1, kao i primenom rastvora EGCG u acetonu (3 mg/100 µl acetona/2,5 cm²) na humanoj koži pre izlaganja UV zračenju zapaženo je značajno smanjenje promena u epidermisu izazvanih UV zračenjem i povećanje apoptoze, pri čemu su ovi efekti posledica antioksidantnog delovanja EGCG, a ne apsorpcije ili blokade UV zračenja [10, 59]. EGCG (INCI: Epigallocatechin Gallate) čistoće 50% - 98% upotrebljava se u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,1% do 0,5% zbog antioksidantnog i antibakterijskog delovanja, kao i usporavanja starenja [60], dok se njen derivat epigalokatehingalatilglukozid (*Inoveol EGCG*/INCI: Epigallocatechin Gallatyl Glucoside), koji ima bolju rastvorljivost od EGCG, koristi u koncentraciji od 0,01% do 0,05% u kozmetičkim proizvodima za zaštitu kože i odlaganje vidljivih znakova starenja [61].



Slika 4. Strukturna formula (-)epigalokatehin-3-galata
Figure 4. Structural formula of (-)epigallocatechin-3-gallate

Genistein (Slika 5) je izoflavon izolovan iz semena soje, *Glycine max* (L.) Merr. i drugih leguminoza. Blokira i UVA i UVB zračenje i umanjuje fotokancerogeni efekat i efekat fotostarenja [62]. Genistein je inhibitor proteina tirozin kinaze, a deluje i kao fitoestrogen [23]. Primena genisteina (1 – 5 µmol/cm²) na humanoj koži sat vremena pre izlaganja UV zračenju dovodi do smanjenja eritema i nelagodnosti [62]. Dodatno, genistein pokazuje protektivni efekat na koži oštećenoj sunčevim zračenjem čak i kada se primeni (5 µmol (1,35 mg) genisteina u 100 µl acetona) dorzalno na koži miševa soja CRL:SKH1, 1 do 4 sata nakon izlaganja ovom zračenju [63]. On je veoma teško rastvorljiv u vodi i ulju, pa je upotreba genisteina u kozmetičkim proizvodima

ograničena, a rastvorljivost se može povećati korišćenjem liposoma kao nosača [64]. Genistein (INCI: Genistein) je prašak žute boje koji se može rastvoriti u polisorbitu 80 (66,08 mg/g), propilenglikolu (12,29 mg/g) i etanolu (16,49 mg/g), a preporučuje se njegova upotreba u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,2% do 1%. Kod emulzija koje se izrađuju postupkom emulgovanja toplo-toplo, preporučuje se da se doda na kraju u obliku rastvora, u toku hlađenja emulzije, uz mešanje ili da se suspenduje u gotovoj emulziji [65]. Genistein se može naći na tržištu u obliku kompleksa sa ciklodekstrinima (*Gen90Nano*/INCI: Genistein, Hydroxypropyl Cyclodextrin) kao prašak žute do braonkaste boje, koji je rastvorljiv u vodi i koristi se u kozmetičkim proizvodima za smanjenje bora, kod akni, za zaštitu od UV oštećenja i od gubitka kose [66].



Slika 5. Strukturne formule genisteina, daidzeina i ekvola
Figure 5. Structural formulas of genistein, daidzein and equol

Ekvol (4',7 – izoflavandioli) (Slika 5) se može izolovati iz semena nara, *Punica granatum* L. [23], dok se njegov prekursor daidzein (Slika 5) može izolovati iz crvene deteline, *Trifolium pratense* L. Primena ekvola (1 – 20 $\mu\text{mol/l}$) na kožu albino miševa bez krzna soja SKH:hr-I u obliku emulzije tipa ulje u vodi stabilizovane izostearinskom kiselinom ukazala je na njegov fotoprotektivni efekat [47, 67], koji je nešto niži u odnosu na druge flavonoide kao što su daidzein ili genistein [68]. Ekvol deaktivira *cis*-urokansku kiselinu, koja je glavni imunosupresivni fotoproizvod (nastaje u koži usled delovanja UV zračenja) [16]. Ekvol, kao i njegovi derivati izoekvol i dehidroekvol, deluju tako što smanjuju edem i imunosupresiju do koje dovodi UV zračenje [69]. Ekvol (INCI: Equol) se može naći na tržištu sirovina kao racemska smeša (R, S) – Equol čistoće $\geq 98\%$, kao (S)-Equol ili (R)-Equol čistoće $\geq 98\%$ i koristi se u analitičke svrhe. Supstanca je teško rastvorljiva u vodi, a rastvara se u metanolu i etanolu. Preporučuje se njeno čuvanje na temperaturi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ [70].

Silimarin je flavolignanski kompleks izolovan iz ploda šarenog čkalja, *Silybum marianum* (L.) Gaertner i predstavlja smešu tri flavolignana: silibinina (Slika 6), silidianina i silikristina [46]. Ispitivanja su ukazala da silimarin (1 mg/cm^2) moduliše veliki broj akutnih i hroničnih efekata UV zračenja kod miševa i da štiti od kancera

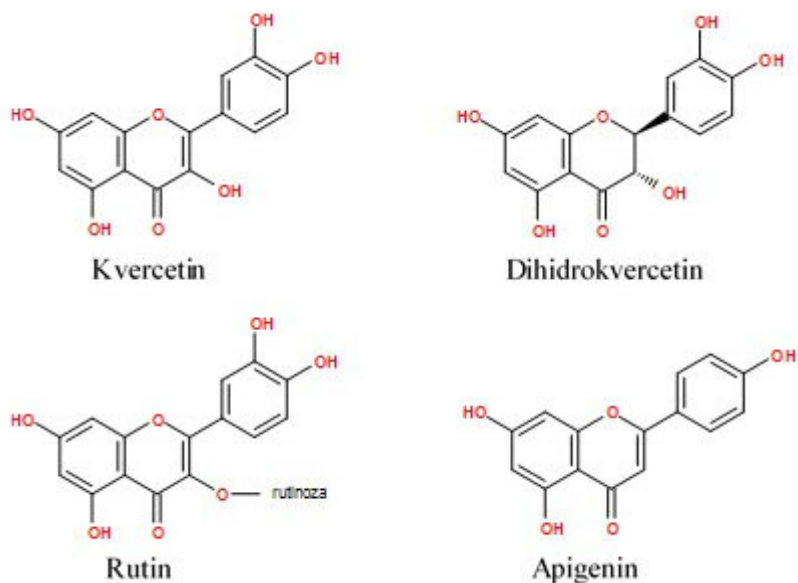
kože (9 mg silimarina u 200 μ l acetona) izazvanog UVB zračenjem [23]. Na tržištu se može naći suvi ekstrakt ploda šarenog čkalja (INCI: Silybum Marianum Fruit Extract). To je prašak žute do braonkaste boje koji sadrži 50% do 60% silimarina računatog kao silibinin, teško ili umereno je rastvorljiv u 50% (v/v) alkoholu, 96% (v/v) alkoholu, propilenglikolu, glicerinu i polisorbatu 80. Preporučuje se njegova upotreba u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,2% do 1%. Pored toga, na tržištu se može naći ekstrakt šarenog čkalja inkorporiran u fitosome (*Silymarin Phytosome*[®]/INCI: Phospholipids, Silybum Marianum Extract), čime je rastvorljivost silimarina u vodi značajno povećana. Fitosomi sa silimarinom se koriste u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji do 3% sa ulogom antioksidansa i za zaštitu od UV zračenja [71].



Slika 6. Strukturna formula silibina
Figure 6. Structural formula of silybinin

Kvercetin (Slika 7) je jedan od najčešće i najviše ispitivanih flavonoida, odnosno flavona [72]. Istraživanja su pokazala da primena na koži emulzija (nejonska emulzija sa visokim udelom masne faze i anjonska emulzija sa niskim udelom masne faze stabilizovane sa 10%, tj. 2% Polawax[®]) koje sadrže 1% kvercetina dovodi do inhibicije oštećenja nastalih UVB zračenjem kod životinja [73]. Dodatno, kvercetin i rutin bi se mogli koristiti u sastavu kozmetičkih proizvoda za zaštitu od UV zračenja zbog svojih fotoprotektivnih osobina. U jednom istraživanju kvercetin i rutin su korišćeni kao UV filteri pojedinačno, zajedno, kao i u kombinaciji sa neorganskim UV filterima cink-oksikom (10%) i titan-dioksidom (10%) inkorporiranim u već pripremljenu emulziju tipa ulje u vodi [74]. Nakon određivanja zaštitnih faktora uočen je njihov potencijal u zaštiti od UVA i UVB zračenja ($SPF_{kvercetin} = 4,52$; $UVA-PF_{kvercetin} = 5,77$; $SPF_{rutin} = 4,72$, $UVA-PF_{rutin} = 4,92$), kao i sinergistički efekat nastao njihovim međusobnim kombinovanjem kao i kombinovanjem sa neorganskim filterima [22, 74]. Ispitivanje u kome je vršena procena stabilnosti i *in vitro* fotoprotektivne efikasnosti (u toku 120 dana) emulzije sa kvercetinom (2,5%) kombinovanim sa neorganskim filterima titan-dioksidom (5%) i cink-oksikom (5%), ukazalo je na pojavu inkompatibilnosti između kvercetina i metalnih jona iz neorganskih filtera koja se odrazila samo na stabilnost

emulzije bez uticaja na fotoprotektivnu efikasnost [75]. Kvercetin je dostupan na tržištu u različitim nosačima, kao što su liposomi i fitosomi (NLT *Quesphere 2.0™*/INCI: Aqua, Butylene Glycol, Lecithin, Quercetin; *Quercevita®*/INCI: Lecithin (sin. phosphatidylcholine), Quercetin). Sirovina *NLT Quesphere 2.0™* je žućkaste boje i karakterističnog mirisa, meša se sa vodom, a sadrži > 2% kvercetina i koristi se u kozmetičkim proizvodima kao antioksidans i za usporavanje pojave bora [76], dok je *Quercevita®* prašak žutobraon boje, karakterističnog mirisa, meša se sa izopropilmiristatom, bademovim uljem, C12-15 alkil-benzoatom, kaprilno/kaprinskim trigliceridima i etoksidiglikolom na temperaturi 45-50 °C, u odnosu 1 : 9 (*Quercevita®* : rastvarač). Proizvođač preporučuje upotrebu *Quercevita®* u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,5% do 2% kao antioksidans, za zaštitu kože od UV zračenja i umirenje kože [77].



Slika 7. Strukturne formule kvercetina, dihidrokvercetina i apigenina
Figure 7. Structural formulas of quercetin, dihydroquercetin and apigenin

Rutin (Slika 7) je glikozid kvercetina, koji kao i kvercetin pokazuje dobre antioksidantne osobine. *In vitro* ispitivanja SPF proizvoda za zaštitu od UV zračenja (emulzije tipa ulje u vodi) koji sadrže rutin (0,1%), sam ili u kombinaciji sa UVA (benzofenon-3 u koncentraciji 1% i 2%) i UVB (etilheksilmetoksicinatom u koncentraciji 3,5% i 7%) filterima, pokazala su da fotoprotektivna aktivnost rutina zavisi od prisustva i koncentracije UVA i UVB filtera, tako da se SPF povećao od $7,34 \pm 0,24$ koliko je iznosio za kombinaciju organskih filtera do $9,97 \pm 0,18$ kada je rutin kombinovan sa filterima. Dodatno, sam rutin je pokazao dobru zaštitu od UVA zračenja

u odnosu na „prazne“ formulacije bez UV filtera [78]. Sirovina rutin (INCI: Rutin) je dostupna kao prašak (žutozelene boje), čistoće 99%, nerastvoran u vodi, rastvorljiv u etanolu i metanolu. Kao sastojak kozmetičkih proizvoda preporučuje se u koncentraciji od 0,001% do 0,05% kao antioksidans, za umirenje i zaštitu kože i smanjenje peruti [79]. Rutin (*PromaEssence*[®] *RT(Powder 95%)*/INCI: Rutin) rastvorljiv u ulju koristi se u koncentraciji od 10% u kozmetičkim proizvodima kao prirodni UV filter, a proizvođač navodi da se postiže 98% UV apsorpcije [80]. Rutin je dostupan u obliku kompleksa sa lecitinom kao nosačem (*Rutimine*[®]/INCI: Rutin, Lecithin), koji se meša sa vodom, a preporuka je da se koristi u kozmetičkim proizvodima u koncentraciji od 0,5% do 2% [81]. Takođe, na tržištu se mogu naći i mikrokapsule (veličine do 70 µm) koje sadrže 7% inkapsuliranog rutina (*Tagranat*[™] *Rutin*/INCI: Rutin, Polymethyl Methacrylate, Acrylates/Ammonium Methacrylate Copolymer, BHT, Trilaurin, Tricaprylin). *Tagranat*[™] *Rutin* je beo prašak, karakterističnog mirisa, koji se može inkorporirati u različite vrste kozmetičkih proizvoda, u koncentraciji do 5% [82].

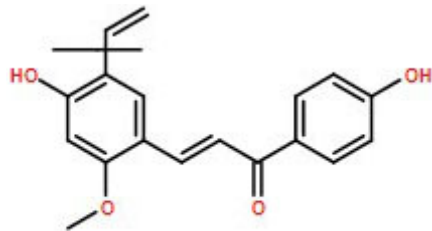
Alfa-glukozilrutin je derivat rutina izolovan iz pupoljaka cveta japanskog bagrema, *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott (sin. *Sophora japonica* L.). *In vivo* ispitivanja su potvrdila dobru podnošljivost alfa-glukozilrutina posle primene na koži. Pokazano je da ima značajan potencijal u borbi protiv starenja kože izazvanog UV zračenjem (fotostarenje kože), smanjuje rizik od pojave alergije na sunce i *acne aestivalis*. Njegova rastvorljivost u vodi i fotostabilnost su bolji u odnosu na rutin [83].

Dihidrokvercetin (taksifolin) (Slika 7) je flavanonol koji se izoluje iz kore duglazije, *Pseudotsuga taxifolia* (Lamb.) Britton [84, 85], drveta Dahurian i sibirskog ariša (*Larix sibirica* Leder. i *L. gmelini* Rupr. (Rupr), sin. *L. dahurica* Turoz) [86] i drugih biljnih izvora. Dihidrokvercetin postoji u dva oblika *trans* i *cis* [85, 87], a (+)*trans*-dihidrokvercetin oksiduje aktivnije, donirajući atom vodonika i stvarajući kvercetin kao proizvod oksidacije [85, 88]. Pokazano je da primena taksifolina (do 30 µg/ml) *in vitro* na izolovane ćelije jetre pacova Wistar i humane eritrocite, inhibira proizvodnju superoksid anjona, štiti mitohondrije od oštećenja peroksi radikalima i inhibira aktivaciju nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) zavisne citohrom P450 reduktaze indukovane mikrozomalnom lipidnom peroksidacijom [85, 89] i ima sličan antioksidantni profil α -tokoferolu. Sličnost sa α -tokoferolom potvrđena je primenom metode određivanja totalnog antioksidantnog potencijala sa gvožđe-tiocijanatom [85, 90]. Dodatno, potvrđeno je da dihidrokvercetin apsorbuje UV zračenje u većem delu UV spektra [85, 91-94]. Dihidrokvercetin doprinosi smanjenju reakcija preosetljivosti kože na spoljašnje agense, smanjuje nastale iritacije na koži [95-97] i čak suprimira UV indukovanu karcinogenezu u koži životinja tako što deluje na receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor* - *EGF*) i fosfoinozimid 3-kinazu [98]. Dihidrokvercetin (taksifolin) (INCI: Dihydroquercetin) dostupan je na tržištu kao prašak bledežute boje, različitog stepena čistoće, teško rastvorljiv u vodi,

dok je umereno rastvorljiv u ključaloj vodi, alkoholu i propilenglikolu [53]. Nestabilan je i podložan oksidaciji pod uticajem sunčeve svetlosti i povećane vlažnosti [52-54], ali zbog mnogobrojnih pozitivnih efekata koje ostvaruje na koži kao i zbog toga što spada u veoma bezbedne supstance [99], postoji potreba da se radi na poboljšanju stabilnosti ove supstance. Jedna od mogućnosti poboljšanja stabilnosti dihidrokvercetinina je njegovo inkorporiranje u odgovarajuće nosače kao što su različiti emulzioni sistemi. Emulzije tipa ulje u vodi koje podležu brzom inverziji faza na koži, poznate i kao SWOP emulzije (engl. *SWitch-Oil-Phase*) predstavljaju pogodan nosač za ovu supstancu [100, 101].

Apigenin (Slika 7) je flavonoid koji je prisutan u različitim koncentracijama u mnogim biljkama (grejpfrutu, peršunu, crnom luku, kamilici i dr.) [102] i za njega je utvrđeno da sprečava fotokarcinogenezu kod miševa inhibirajući efekte UVB zračenja [103]. Mehanizam delovanja apigenina posle primene obuhvata inhibiciju UV indukovane regulacije enzima COX-2 [23]. Apigenin se praktično ne rastvara u vodi, a umereno je rastvorljiv u vrelom alkoholu [104], pa se u kozmetičkim proizvodima najčešće koriste biljni ekstrakti koji sadrže apigenin [105, 106]. Sirovina apigenin (*Biotive Apigenin Product No. 183776/INCI: Apigenin*) je prašak žućkaste boje koji sadrži više od 95% apigenina i rastvoran je u butilenglikolu u koncentraciji do 1,5% [107]. Na tržištu se nalaze i ekstrakti koji sadrže apigenin u različitim koncentracijama (*Grapefruit Extract (98% Apigenin)/INCI: Citrus Paradisi Peel Extract; Apigenin 80 MM/INCI: Chamomilla Recutita (Matricaria) Extract*) [105, 106]. *Apigenin 80 MM* sadrži više od 80% apigenina, rastvorljiv je u poliolima i alkoholu i preporučuje se upotreba u koncentraciji od 0,1% do 0,5% [106].

Likohalkon A (Slika 8) je halkan koji se dobija iz korena sladića, *Glycyrrhiza inflata* Batalin. Ispitivanja sprovedena *in vivo* na miševima ukazala su da likohalkon A pokazuje antikancerogeno i antiinflamatorno delovanje. Likohalkon A primenjen na iritiranu kožu ublažava crvenilo i upalu [108]. Njegovo delovanje potvrđeno je na humanim keratinocitima (HaCaT) u kojima je likohalkon A inhibirao ekspresiju COX-2 i prostaglandin 2 (PGE2) generacije indukovane delovanjem UV zračenja [109]. Na tržištu se može naći tečni ekstrakt koji sadrži likohalkon A (*Nikkol Aqua Licorice Extract P-U/INCI:Aqua, Butylene Glycol, Glycyrrhiza Inflata Root Extract, PPG-6-Decyltetradeceth-30*) zastupljen u koncentraciji od 0,6% do 1,6% [110].



Likohalkon A

Slika 8. Strukturna formula likohalkona A
Figure 8. Structural formula of licochalcone A

Antocijani i tanini poseduju antioksidantna svojstva. Antocijani su obojena polifenolna jedinjenja i nalaze se u voću (grožđe, borovnice, jagode, nar, itd.) i povrću (crveni kupus, plavi patlidžan, itd). Tanina ima u nezrelom voću, suvom lišću, crvenom vinu, itd. Ispitivanja su pokazala da antocijani, cijanidin i delfinidin, primenjeni na kulturi JB6 P+ mišijih epidermalnih ćelija (cijanidin u koncentraciji od 0 $\mu\text{mol/l}$ do 20 $\mu\text{mol/l}$), odnosno na koži leđa ICR miševa (delfinidin u količini od 40 nmol ili 200 nmol rastvoren u 200 μl acetona) štite od neželjenih efekata do kojih dovodi UV zračenje, tako što sprečavaju aktiviranje signalnih puteva (preko ciklooksigenaze 2 – COX-2, mitogenom aktivirane protein kinaze – MAP kinaze, nuklearnog faktora-kapa beta – NF- κ B) koje podstiče UVB zračenje [23, 111, 112].

U Tabeli I prikazan je pregled opisanih supstanci biljnog porekla i biljnih ekstrakata sa antioksidantnim delovanjem. Navedene supstance i ekstrakti koriste se kao sirovine u kozmetičkim proizvodima dostupnim na tržištu, pa su njihovi nazivi (INCI) i uloga navedeni kao u bazi podataka evropske komisije o kozmetičkim materijalima – *CosIng*, dostupne na sajtu:

<http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>.

Tabela I Supstance biljnog porekla i biljni ekstrakti sa antioksidantnim osobinama koji se nalaze u kozmetičkim proizvodima na tržištu

Table I Substances of plant origin and plant extracts with antioxidant properties found in cosmetic products on the market

INCI naziv	Uloga	Primeri kozmetičkih proizvoda dostupni na tržištu
Lycopene / CI 75125	Antioksidans / Boja	DR. FISCHER Anti-Wrinkle Lycopene Day Cream SPF 30 FINIBUS Terrae Lycosun Sunscreen Low/Medium/High Protection SPF 6/SPF20 or 30/SPF 50+ (sadrži likocerasome odnosno likopen inkapsuliran u pšenične cerasome)
CI 40800 (beta carotene)	Kozmetička boja	OLIVAL Suntane Tanning Dry Oil MAGRADA Toning Carrot Body Oil With Vitamin E SOLEIL NOIR Soin Vitaminé SPF 30 Flacon
Caffeine	Maskiranje Kondicioniranje kože	CLINIQUE Pep-Start Hydrorush Moisturizer SPF20 LA ROCHE-POSAY LABORATORIE DERMATOLOGIQUE Rosaliac UV Riche Anti-Redness Moisturizer
Caffeic acid	Antioksidans Maskiranje	HELIOCARE 360° Gel Oil-Free SPF 50
Ferulic acid	Antimikrobno	CSCS Advanced Face Serum 20% Ferulic Acid With Vitamin C + E SKINCEUTICALS C E Ferulic Combination Antioxidant Treatment Containing L-Ascorbic Acid, Alpha Tocopherol and Ferulic Acid HELIOCARE 360° Gel Oil-Free SPF 50
Resveratrol	Antioksidans Zaštita kože	CAUDALIE Resveratrol Eye Lifting Balm SKINCEUTICALS Resveratrol B E Night Time Antioxidant Serum For Face MADRE LABS Camellia Care, Green Tea Skin Cream
Epigallocatechin gallate	Antioksidans	NEOSTRATA Sheer Physical Protection SPF 50
Epigallocatechin gallatyl glucoside	Antioksidans Kondicioniranje kože	BANDI PROFESSIONAL UV Expert Summer Glowing Skin Effect Soothing and Regenerating Emulsion for Face and Body
Genistein	Kondicioniranje kože	SUN FUN - Sun Fluid SPF 30 Age Protect

Tabela I (nastavak) Table I (continued)		
INCI naziv	Uloga	Primeri kozmetičkih proizvoda dostupni na tržištu
Quercetin	Antioksidans Kondicioniranje kože	ELTA MD SKINCARE UV Physical Broad-Spectrum SPF 41 MARIA GALLAND PARIS 193 Sun Care SPF30 KORRES Quercetin & Oak Antiageing & Antiwrinkle Day Cream DR DENNIS GROSS Ferulic Acid + Retinol Brightening Solution PAULA'S CHOICE Resist Ultra-Light Super Antioxidant Concentrate Serum
Glucosylrutin	Antioksidans	EUCERIN After Sun Creme-Gel For Sun Allergy Prone Skin EUCERIN Sun Creme Gel Sun Allergy Protection SPF50 NIVEA Anti Age Protection Face Sun Cream SPF30 SHIRUDO AGR+E Antioxidant Moisturizing Lotion
Isoquercitrin	Antioksidans	NIVEA Anti Age Protection Face Sun Cream SPF30
Dihydroquercetin	Antioksidans	SUSANNE KAUFMANN - Face Fluid Line A ЛЕДИ РОЯЛ Фотозащитный Крем 7 Природных УФ- Фильтров SPF 30 MIRRA Для Любой Кожи Солнцезащитный Крем-Гель SPF 8
Apigenin	Antioksidans Kondicioniranje kose	ELAYNE ARTERBERY Smart C Serum
Silybum marianum extract	Kondicioniranje kože	MADRE LABS Pycnogenol Serum (Cream), Soothing and Anti-Aging SUN SYSTEM Protection Cream SPF 10 Sunscreen with Low Sun Protection Factor SESDERMA - Repaskin Light Fluid Body Sunscreen SPF 30
Brassica sprout extract	Antioksidant	NOONI Spring Water Sprout Smoothing Toner SUSANNE KAUFMANN - Face Fluid Line A
Glycyrrhiza inflata root extract (Licochalcone A)	Kondicioniranje kože	EUCERIN After Sun Creme-Gel For Sun Allergy Prone Skin EUCERIN Sun Creme Gel Sun Allergy Protection SPF50

Tabela I (nastavak) Table I (continued)		
INCI naziv	Uloga	Primeri kozmetičkih proizvoda dostupni na tržištu
Polypodium leucotomos leaf extract (Fernblock)	Zaštita kože	ZELENS Body Defence Sunscreen SPF 30 HELIOCARE Advanced Cream SPF 50 Fernblock HELIOCARE 360° Gel Oil-Free SPF 50
Pinus pinaster bark extract (Pycnogenol)	Antioksidans	MADRE LABS Pycnogenol Serum (Cream), Soothing and Anti-Aging
Capparis spinosa bud extract	Kondicioniranje kože	BIO SO Regenerating Night Cream KALME Day Defence Cream SPF25
Camellia sinensis leaf extract	Antimikrobno Antioksidans Adstringens Emolijens Humektans Maskiranje Oralna higijena Kondicioniranje kože Zaštita kože Tonik UV apsorber	PAULA'S CHOICE Skincare Resist Youth-Extending Daily Hydrating Fluid SPF 50 PAULA'S CHOICE Skincare Resist Smoothing Primer Serum SPF 30
Vitis vinifera seed extract	Smanjuje nastanak peruti Antimikrobno Antioksidans Oralna higijena Zaštita kože UV apsorber	ESTEE LAUDER Daywear Advanced Multi-Protection Anti-Oxidant & UV Defense Broad Spectrum SPF 50 DEVITA Solar Protective Moisturizer, SPF 30+ IPKN Sun Cream, SPF 50 PAULA'S CHOICE Skincare Resist Youth-Extending Daily Hydrating Fluid SPF 50
Punica granatum fruit extract	Kondicioniranje kože	DEVITA Natural Skin Care Moisture Tint - Light – SPF 15 MOROCCANOIL Face Lotion SPF 30
Vaccinium myrtillus fruit extract	Kondicioniranje kože	IPKN Sun Cream, SPF 50 MOROCCANOIL Face Lotion SPF 30
Fragaria ananassa fruit extract	Kondicioniranje kože	MÁDARA Superseed Age Recovery Organic Facial Oil
Glycine soja seed extract	Kondicioniranje kože	NEUTROGENA Visibly Even, Daily Moisturizer With Sunscreen, SPF 30 SUN FUN Sun Fluid SPF 30 Age Protect

Biljna ulja i ekstrakti kao izvori nefenolnih i polifenolnih supstanci sa fotoprotektivnim efektom

Poslednjih decenija pažnja potrošača usmerena je ka zdravom životu. Istovremeno, tzv. „prirodni trend“ među kozmetičkim proizvodima privlači veliko interesovanje potrošača, pa je sve više zahteva za kozmetičkim proizvodima koji su ekološki prihvatljiviji i bezbedniji za primenu na koži [113]. Da bi kvalitet proizvoda, a pre svega bezbednost potrošača bili obezbeđeni, regulatorna tela (Evropski parlament i savet) donose propise (Uredba EU 1223/2009) i preporuke koje proizvođači sirovina i kozmetičkih proizvoda moraju da ispune, pre stavljanja svojih proizvoda na tržište.

Biljna ulja i ekstrakti, koji su ranije uglavnom imali primenu u tradicionalnoj medicini, danas se sve više upotrebljavaju kao sirovine u kozmetičkoj industriji. Njihova primena praćena je mnogobrojnim ispitivanjima koja potvrđuju njihovo delovanje i bezbednost. Posebna pažnja usmerena je na formiranju toksikoloških profila pojedinačnih supstanci, sastojaka biljnih uljai ekstrakata, kao i gotovih biljnih proizvoda koji se koriste kao kozmetičke sirovine. Za biljna ulja i ekstrakte obuhvaćene ovim radom, podaci o toksikološkom profilu dostupni su u bazi Cosmetic Ingredient Review – CIR [114], kao i u mnogobrojnim naučnim i stručnim radovima [115-117], koji ukazuju na njihovu bezbednost i svrstavaju ih u kozmetičke sirovine.

Ulje dobijeno iz plodova drveta buriti palme, *Mauritia flexuosa* L. f. sadrži značajnu količinu karotenoida, pri čemu je najzastupljeniji β -karoten (90% u odnosu na ukupan sadržaj karotenoida u ulju) i često se koristi u proizvodnji kozmetičkih proizvoda. Fotoprotektivni potencijal buriti ulja (INCI: Mauritia Flexuosa Fruit Oil) inkorporiranog u koncentraciji od 1% u emulzije različitog tipa: ulje u vodi, ulje u vodi sa tečnim kristalima, ulje-voda-ulje višestruku emulziju i ulje u vodi nanoemulziju, sa ili bez prisustva 1% DL- α -tokoferola ili tokoferilacetata i 1% D-pantenola, ispitivan je na humanim keratinocitima (HaCaT) i ćelijskoj liniji 3T3 mišijih embrionalnih fibroblasta nakon izlaganja UV zračenju. Rezultati su ukazali da emulzije (tipa ulje u vodi sa i bez tečnih kristala) sa buriti uljem i sa ili bez α -tokoferola nisu u mogućnosti da smanje oštećenja nastala delovanjem UVA i UVB zraka, već imaju prooksidantnu aktivnost (najverovatnije kao posledica upotrebljenih surfaktanata u emulziji i/ili usled interakcije između α -tokoferola i β -karotena), dok emulzije (višestruke i nanoemulzije), posebno one koje sadrže i D-pantenol kao i čisto ulje redukuju oštećenja nastala delovanjem UV zračenja [118].

Plod maline, *Rubus ideaus* L. sadrži različite antioksidantne supstance fenolne strukture, među kojima su flavonoli, tanini, glikozidi fenolnih kiselina, antocijani [119]. Ulje semenki maline poznato je po svojim antioksidantnim osobinama i sposobnosti apsorpcije UV zraka. Koristi se u kozmetičkim proizvodima zbog povećanja vlažnosti kože, emolijentnih osobina i sposobnosti da smanji efekte oksidativnog stresa na koži, a

zbog apsorpcije u UVA i UVB oblasti može se koristiti za zaštitu od UV zračenja. *In vitro* ispitivanja krema sa lipidnim nanočesticama u koje su inkorporirani ulje semenki maline (INCI: Rubus Idaeus Seed Oil) i ulje pirinčanih mekinja u koncentraciji 10,5% zajedno sa 3,5% organskih UV filtera (butilmetoksidibenzoilmetan i oktokrilen) pokazala su da se postiže sinergistički efekat ulja i filtera i čak za 93% tj. 91% povećava zaštita od UVB tj. UVA zraka, iako je značajno smanjena koncentracija organskih UV filtera [37, 120].

Ulje zelene kafe dobija se hladnim presovanjem sirovog semena kafe, *Coffea arabica* L. koje sadrži polifenolne supstance [121], dok dobijeno ulje sadrži trigliceride, sterole, tokoferol, diterpene, kao i linoleinsku kiselinu [122]. *In vitro* određivanjem zaštitnog faktora od UV zračenja (SPF) potvrđeno je da se inkorporiranjem 10% ulja zelene kafe (INCI: Coffea Arabica Seed Oil) zajedno sa 7,5% organskog UV filtera etilheksilmetoksicinamata u krem bazu povećava SPF za 20%, pa se predlaže korišćenje ulja zelene kafe u proizvodima za zaštitu od UV zračenja, kako bi se povećao SPF proizvoda i smanjila koncentracija organskih filtera [37, 121].

Plod acerole, *Malpighia glabra* L. sadrži flavonoide i karotenoide, pa su antioksidantne i fotoprotektivne osobine suvog ekstrakta ploda ove biljke (INCI: Malpighia Glabra Fruit Extract) inkorporiranog u emulziju tipa ulje u vodi ispitivane *in vitro* sa ili bez prisustva organskih UV filtera. Emulzija sa 10% suvog ekstrakta ploda acerole pokazala je antioksidantnu aktivnost i apsorpciju u UVB oblasti (na 290 nm), ali je SPF < 2 pa se ekstrakt acerole ne može koristiti kao UV filter, dok u kombinaciji sa organskim UV filterima, npr. etilheksilmetoksicinamatom (5%) i benzofenonom-3 (3%) pokazuje sinergistički efekat, pa se može koristiti kao pomoćno sredstvo u proizvodima za zaštitu od UV zračenja [37,123].

Iz lista paprati, *Polypodium leucotomos* L. dobija se vodeni ekstrakt poznat pod nazivom *Fernblock*[®], koji sadrži kumarinsku, ferulinsku, kafenu, vanilinsku i hlorogensku kiselinu [124]. Primena emulzije tipa ulje u vodi na koži sa 10%, 25% ili 50% inkorporiranog vodenoalkoholnog ekstrakta lista paprati (INCI: Polypodium Leucotomos Leaf Extract), u količini od 2 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ dovela je do inhibicije eritema koji nastaje usled delovanja UVB zračenja i PUVA terapije *in vivo* [23, 125]. Ovaj ekstrakt ima dobre antioksidantne sposobnosti koje ispoljava kroz inhibiciju proinflamatornih citokina, kao i inhibiranjem trošenja Langerhansovih ćelija podstaknutog UV zračenjem i PUVA terapijom i na taj način smanjuje hroničnu elastoza i ekspresiju matriks metaloproteinaza [23].

Iz kore francuskog primorskog bora, *Pinus pinaster* subsp. *Atlantica* Villar dobijen je ekstrakt *Pycnogenol*[®] koji je rastvorljiv u vodi i sadrži polifenolna jedinjenja uključujući fenolne kiseline (derivate benzojeve i cimetine kiseline), monomerne procijanidine (katehin, epikatehin), dihidrokvercetin (taksifolin) i oligomerne procijanidine sa različitom dužinom lanca i različitim načinom vezivanja [126]. Primena

emulzije tipa ulje u vodi sa 0,025% do 0,2% inkorporiranog *Pycnogenol*[®]-a (INCI: Pinus Pinaster Bark Extract) na koži odmah nakon izlaganja zračenju značajno smanjuje akutne i hronične efekte UV zračenja, što je pokazano u ranijim ispitivanjima na miševima [127].

Cvetovi kapra, *Capparis spinosa* L. sadrže različita polifenolna jedinjenja, pre svega flavonoide kao što su glikozidi kvercicina i kemferola, dok liofilizovani ekstrakt pupoljaka cveta kapra dobijen ekstrakcijom metanolom sadrži flavonole (kvercetin, kemferol i njihovi derivati) i hidroksicimetne kiseline (kafena, ferulinska, *p*-kumarinska i cimetna kiselina) [17, 128]. *In vivo* primena proizvoda za zaštitu od UV zračenja (gel sa 0,8% Carbopol-a 934) koji sadrži liofilizovani ekstrakt pupoljaka cveta kapra (INCI:Capparis Spinosa Bud Extract) u koncentraciji od 2%, dovela je do inhibicije eritema (promena boje kože praćena je primenom spektrofotometrije refleksije) za 59,6%, što je efikasnije u poređenju sa tokoferilacetatom (22%) [128].

List zelenog čaja, *Camellia sinensis* L. Kuntze sadrži katehine, pre svega epigalokatehin-3-galat i fenolne kiseline [10], dok glikolni ekstrakt lista zelenog čaja (INCI: Camellia Sinensis Leaf Extract) pored katehina (epikatehin, epigalokatehin, epikatehin galat i epigalokatehin-3-galat) [129], sadrži lipide, minerale (mangan i kalijum), organske kiseline, terpene, alkaloidne (kofein, teofilin, teobromin), fenolne kiseline (kafenu, hlorogensku i galnu kiselinu), glikozide flavonoida (kemferola, kvercicina i miricetina) i antocijanidine [37, 129]. Ispitivanjem etanolog ekstrakta lista zelenog čaja *in vitro* spektrofotometrijski potvrđena je njegova antioksidantna sposobnost (vitamin C 100%, etanolni ekstrakt lista zelenog čaja 51,12±1,8%) i fotoprotektivni potencijal, pri čemu je dobijen SPF = 18,10 ± 0,05 (primenom Mansurove jednačine) [130]. Dodatno, antioksidantne i fotoprotektivne osobine zelenog čaja potvrđene su i u različitim *in vivo* ispitivanjima u kojima su korišćeni glikolni ekstrakt lista zelenog čaja (postupak opisan u sledećem pasusu) [131] ili prečišćeni katehini (EGCG) iz lista zelenog čaja [59].

Ekstrakt lista ginka, *Ginkgo biloba* L. (INCI: Ginkgo Biloba Leaf Extract) ima primenu u kozmetičkim proizvodima za negu kože [132]. Ispitivanje fotoprotektivnih efekata glikolnog ekstrakta lista ginka (INCI: Ginkgo Biloba Leaf Extract) i glikolnog ekstrakta lista zelenog čaja, pojedinačno i u kombinaciji, inkorporiranih u emulziju tipa ulje u vodi u koncentraciji od 6% svaki, sprovedeno je *in vivo* na albino miševima bez krzna praćenjem transepidermalnog gubitka vode i razvoja eritema nakon izlaganja UV zračenju, kao i praćenjem histoloških promena u koži životinja. Rezultati su ukazali da su fotoprotektivni efekti ekstrakta lista ginka na koži životinja izraženiji u odnosu na ekstrakt lista zelenog čaja u pogledu očuvanja barijernih funkcija ovog tipa kože nakon izlaganja UV zračenju, kao i da nisu posledica apsorpcije UV zraka, već antioksidantnog delovanja [131].

Plodovi asai palme, *Euterpe oleracea* Mart. koja raste u regionu Amazona sadrže antocijane. Fotoprotektivni potencijal emulzije tipa ulje u vodi u koju je inkorporirano 5% glikolnog ekstrakta plodova asai palme (INCI: Euterpe Oleracea Fruit Extract) sa organskim UV filterima ispitivan je *in vivo* i *in vitro* spektrofotometrijski prema preporukama i vodičima profesionalnog udruženja evropske industrije za ličnu negu Cosmetics Europe [133, 134] uz određivanje faktora zaštite od UVB i UVA zračenja, SPF i UVA-PF. Dobijeni rezultati ukazali su da prisustvo ekstrakta ploda asai palme u emulziji koja već sadrži organske UV filtere utiče na povećanje faktora zaštite od UV zračenja (SPF = $25,3 \pm 4,5$ u odnosu na SPF = $22,5 \pm 2,4$; UVA-PF = $14,97 \pm 0,44$ u odnosu na UVA-PF = $13,38 \pm 0,52$) usled sinergističkog delovanja [135].

Etanolni ekstrakti celog semena badema, *Prunus amygdalus* Batsch, njegove smeđe semenjače i zelenog perikarpa sadrže fenolna jedinjenja, flavonoide i fenolne kiseline [136, 137]. U jednom ispitivanju 5% metanolnog ekstrakta dobijenog iz semenjače badema (INCI: Prunus Amygdalus Dulcis Seedcoat Extract) inkorporirano je u masnu podlogu i primenjeno na koži leđa miševa ($2 \text{ mgcm}^{-2}\text{dan}^{-1}$) pre izlaganja UV zračenju, pri čemu su dobijeni rezultati ukazali na jaku antioksidantnu aktivnost ekstrakta smanjenjem nivoa lipidne peroksidacije i istovremenim povećanjem nivoa glutaciona [137].

Cvetovi biljke poznate kao plamen šuma, *Spathodea campanulata* P. Beauv. sadrže flavonoide koji apsorbuju UV zračenje u oblasti 200 – 325 nm [138]. *In vitro* spektrofotometrijska analiza (u UV oblasti) metanolnog ekstrakta dobijenog iz cvetova ove biljke ukazala je na veliki fotoprotektivni potencijal i mogućnost korišćenja ovog ekstrakta u proizvodima za zaštitu od UV zračenja. Potrebno je uraditi detaljnija ispitivanja ekstrakta, kao i njegovog fotoprotektivnog potencijala.

Plodovi vinove loze, *Vitis vinifera* L. se koriste za ishranu širom sveta. Semenke grožđa, kao i vino su bogat izvor polifenola (60-70% ukupnih polifenola prisutno je u semenkama grožđa), a tu spadaju katehin, epigalokatehini oligomerni proantocijanidini [10, 47]. Grožđe, odnosno vino, sadrži i druge polifenole kao što su cimetna kiselina i rezveratrol, koji su poznati po svojim fotoprotektivnim osobinama [10]. Fotoprotektivne osobine proantocijanidina iz semenki grožđa ispitivane su na dobrovoljcima, nakon primene ekstrakta semenki grožđa na kožu i izlaganja delovanju UV zraka, pri čemu je pokazano da primenjeni ekstrakt sprečava smanjenje broja Langerhansovih ćelija do koga dovodi UV zračenje [47].

Plodovi nara, *Punica granatum* L. su bogat izvor dva tipa polifenolnih supstanci: antocijanidina (kao što sudelfinidin, cijanidin i pelargonidin) i hidrolizujućih tanina i imaju izražene antioksidantne i antiinflamatorne osobine. Ekstrakti dobijeni od različitih delova ploda nara kao što su sočna semenjača, seme i perikarp ploda i primenjeni redom u količini od 1-2 μl , 5-10 μg i 1-2 μl na rekonstruisanu humanu kožu (EpiDerm™ FT-200) pre izlaganja UVB zračenju pokazuju antioksidantnu aktivnost i utiču na

smanjenje ekspresije proteina odgovornog za oštećenje DNK, tropoelastina, matriks metaloproteinaza i inhibiraju fosforilaciju c-jun proteina, kao i ekspresiju c-fos proteina [139]. Suvi ekstrakt jestivog dela ploda (sočne semenjače) nara (INCI: Punica Granatum Fruit Extract) dobijen je ekstrakcijom sočne semenjače mešavinom acetona i vode i liofilizacijom. Efekti ovog ekstrakta razblaženog u dimetilsulfoksidu u koncentraciji od 60 µg/ml, 80 µg/ml i 100 µg/ml ispitivani su na humanim keratinocitima. Utvrđeno je da ovaj ekstrakt štiti od neželjenih pojava koje nastaju kao posledica izlaganja UVB zracima, inhibirajući UVB zavisnu aktivaciju NF-κB i signalni put preko proteina kinaze aktiviran mitogenom. Takođe obezbeđuje i zaštitu od štetnih efekata UVA zračenja [8, 140].

Plod borovnice, *Vaccinium myrtillus* L. sadrži polifenole kao što su antocijani, derivati benzojeve i cimetne kiseline, flavan-3-oli i glikozidi flavonola. Fotoprotektivni efekat suvog ekstrakta ploda borovnice koji sadrži antocijane (INCI: Vaccinium Myrtillus Fruit Extract) (5–100 mg/l) ispitivan je *in vitro* na kulturi ćelija keratinocita (HaCaT) pre i nakon izlaganja UV zračenju. Potvrđeno je da ovaj ekstrakt ima fotoprotektivno delovanje i da je ono posledica antioksidantnog delovanja ekstrakta (smanjuje broj slobodnih radikala i peroksidacije lipida membrane koje uzrokuju UVA zraci) kao i apsorpcije UVA zraka [141].

Metanolni ekstrakt ploda jagode, *Fragaria × ananassa* Duch. sadrži antocijane i tanine. Ispitivanja sprovedena *in vitro* na humanim dermalnim fibroblastima (HuDe) ukazala su da ekstrakt ploda jagode (INCI: Fragaria Ananassa Fruit Extract) u koncentracijama 0,05mg/ml, 0,25mg/ml i 0,5 mg/ml ostvaruje antioksidantno delovanje, dok fotoprotektivno delovanje obuhvata smanjenje oštećenja DNK koje izaziva UVA zračenje i blokadu razgradnje kolagena [142].

Zaključak

Antioksidansi biljnog porekla imaju sve veću ulogu u fotozaštiti kože. Njihovi pozitivni efekti potvrđeni su u mnogobrojnim studijama. Njihova uloga je bitna u borbi protiv efekata dugoročnog izlaganja UV zračenju, fotostarenja i potencijalno razvoja kancera kože. Oni ne mogu u potpunosti zameniti odobrene hemijske UV filtere i neorganske pigmente, ali u kombinaciji sa njima mogu doprineti ostvarivanju bolje zaštite kože od UV zračenja.

Mehanizmi delovanja ovih jedinjenja još uvek nisu u potpunosti rasvetljeni. Pored dokazanog antioksidantnog potencijala, smatra se da deluju i drugim mehanizmima, što doprinosi da mogu biti efikasniji u borbi protiv negativnih efekata UV zračenja na koži. Međutim, antioksidansi biljnog porekla su, zbog svoje prirode, osetljivi na kiseonik, svetlost, promene pH i uglavnom su teško rastvorljivi u vodi, što otežava njihovu široku primenu u kozmetičkim proizvodima. Njihova nestabilnost može u nekim slučajevima biti razlog ograničenog/kratkog roka upotrebe i smanjene bezbednosti kozmetičkih

proizvoda. Razvoj pogodnih nosača i vehikuluma doprinosi poboljšanju nekih karakteristika ovih kozmetički aktivnih supstanci, koje su važne sa aspekta proizvodnje, stabilnosti i očekivanih efekta finalnih kozmetičkih proizvoda.

Literatura:

1. Gartland LM. Heat islands: understanding and mitigating heat in urban areas. London: Earthscan; 2012.
2. Martić RR. Oil-in-water emulsions that characterized fast phase inversion on the skin: stability, colloidal structure and application as a vehicle for photoprotective substances[dissertation]. [Belgrade]: University of Belgrade; 2016. 191 p.
3. Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M, Menichini F. Potential role of natural compounds against skin aging. *Curr Med Chem*. 2015;22:1515-38.
4. Romanhole RC, Ataide JA, Moriel P, Mazzola PG. Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37:366-70.
5. Hawk JLM, Parrish JA. Responses of normal skin to ultraviolet radiation. In: Regan JD, Parrish JA, editors. *The science of photomedicine*. New York: Plenum Press; 1982 (reprinted 2012). p. 219-93.
6. Balogh TS, Velasco MV, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2011;86:732-42.
7. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol*. 2008;26:614-26.
8. Gilaberte Y, González S. Update on photoprotection. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(8):659-72.
9. Napagoda MT, Malkanthi BMAS, Abayawardana SAK, Qader MM, Jayasinghe L. Photoprotective potential in some medicinal plants used to treat skin diseases in Sri Lanka. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:479.
10. Bosch R, Philips N, Suárez-Pérez JA, Juarranz A, Devmurari A, Chalensouk-Khaosaat J, González S. Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants* 2015;4:248-68.
11. Dinkova-Kostova A. Phytochemicals as protectors against ultraviolet radiation: versatility of effects and mechanisms. *Planta Med*. 2008;74:1548-59.
12. Hu ML. Dietary polyphenols as antioxidants and anticancer agents: more questions than answers. *Chang Gung Med J*. 2011;34(5):449-60.
13. Gaspar LR, Campos PM. Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV-filters combination and vitamins A, C and E. *Int J Pharm*. 2007;343(1-2):181-9.
14. Toskić-Radojčić MD, Pavlović MD, Kovačević A, Milosavljević I. Recrystallization in different sunscreen formulations after cutaneous application. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(3):126-30.
15. Albuszies M, Müller S. Sun care – A challenge in emulsion development. *SÖFW-Journal*. 2014;140(7):2-10.

16. Lorencini M, Brohem CA, Dieamanta GC, Zanchinb NIT, Maibach HI. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Research Reviews*. 2014;15:100-15.
17. Saewan N, Jimtaisong A. Natural products as photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14:47-63.
18. Venditti E, Spadoni T, Tiano L, Astolfi P, Greci L, Littarru GP, Damiani E. *In vitro* photostability and photoprotection studies of a novel 'multi-active' UV-absorber. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:345-54.
19. Oresajo C, Yatskayer M, Galdi A, Peter Foltis P, Pillai S. Complementary effects of antioxidants and sunscreens in reducing UV-induced skin damage as demonstrated by skin biomarker expression. *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12:157-62.
20. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:173-200.
21. Pinnell S. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:1-19.
22. Korać RR, Khambholja KM. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(10):164-73.
23. Gonzáles S, Gilaberte Y, Philips N, Juarranz A. Current Trends in Photoprotection – A New Generation of Oral Photoprotectors. *Open Dermatol J*. 2011;5:6-14.
24. Darvin ME, Fluhr JW, Meinke MC, Zastrow L, Sterry W, Lademann J. Topical beta-carotene protects against infra-red-light-induced free radicals. *Exp Dermatol*. 2011;20:125-29.
25. Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H. *Carotenoides Volume 5: Nutrition and Health*. Basel: Birkhauser Verlag; 2009. 431 p.
26. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-provital-lycopene-liposoluble> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
27. <http://www.scsformulate.co.uk/wp-content/uploads/2016/09/Gattefoss%C3%A9-Personal-Care.pdf> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
28. Pavia DL, Kriz GS, Lampman GM, G. Engel RG. *A Microscale Approach to Organic Laboratory Techniques*. 6th ed. Boston: Cengage Learning; 2016. 1034 p.
29. Devasagayam TP, Kamat JP, Mohan H, Kesavan PC. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1282(1):63-70.
30. Azam S, Hadi N, Khan NU, Hadi SM. Antioxidant and prooxidant properties of caffeine, theobromine and xanthine. *Med Sci Monit*. 2003;9(9):BR325-30.
31. Han W, Ming M, He Y-Y. Caffeine promotes ultraviolet B-induced apoptosis in human keratinocytes without complete DNA repair. *J Biol Chem*. 2011;286(26):22825-32.
32. <https://www.merckgroup.com/en/products/pm/132284.html>(Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
33. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/4761/212859/Thein-MM?st=1&sl=59579748&crit=a2V5d29yZDpbdGhlaW4gbW1d&ss=2&k=thein|mm&t=thein+mm> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)

34. Dickinson SE, Melton TF, Olson ER, Zhang J, Saboda K, Bowden GT. Inhibition of activator protein-1 by sulforaphane involves interaction with cysteine in the cFos DNA-binding domain: implications for chemoprevention of UVB-induced skin cancer. *Cancer Res.* 2009;69(17):7103-10.
35. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/search?k=sulforaphan&st=1> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
36. <http://mibellebiochemistry.com/products/detoxophane/> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
37. <http://mibellebiochemistry.com/products/sulforawhite/> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
38. Cefali LC, Ataide JA, Moriel P, Foglio MA, Mazzola PG. Plant-based active photoprotectants for sunscreens. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38(4):346-53.
39. Saija A, Tomaino A, Cascio RL, Trombetta D, Proteggente A, De Pasquale A, Uccella N, Bonina F. Ferulic and caffeic acids as potential protective agents against photooxidative skin damage. *J Sci Food Agric.* 1999;79: 476-80.
40. Prasad NR, Jeyanthimala K, Ramachandran S. Caffeic acid modulates ultraviolet radiation-B induced oxidative damage in human blood lymphocytes. *J Photochem Photobiol B* 2009; 95(3):196-203.
41. Svobodova A, Psotova J, Walterova D. Natural Phenolics in the Prevention of UV-Induced Skin Damage:A Review. *Biomed Papers.* 2003;147(2):137-45.
42. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-sino-lion-ageguard-fa> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
43. <https://www.thefreelibrary.com/New+ingredients+for+sun+care.-a0252100212> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
44. <http://www.kromacare.com/public/32/TDS.pdf> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
45. http://cosmerkozmetik.com/Induchem_Product_List_tr.pdf (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
46. Wu Y, Jia LL, Zheng YN, Xu XG, Luo YJ, Wang B, Chen JZ, Gao XH, Chen HD, Matsui M, Li YH. Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):345-50.
47. González S, Gilaberte Y, Juarranz A. Oral and systemic photoprotection. In: Wang SQ, Lim HW, editors. *Principles and Practice of Photoprotection.* Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 387-405.
48. Matsui MS. The role of topical antioxidants in photoprotection. In: Wang SQ, Lim HW, editors. *Principles and Practice of Photoprotection.* Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland; 2016. p. 361-77.
49. <http://tagra.com/wp-content/uploads/2016/05/Tagranat-Reservatrol-ulprospector.pdf> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
50. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-salvona-technologies-salsphere-resveratrol> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
51. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Flavonoids: properties and anti-oxidizing actions. *Nutr Hosp.* 2002;17(6):271-8.

52. Bilia AR, Benedetta Isacchi B, Chiara Righeschi C, Clizia Guccione C, Maria Camilla Bergonzi MC. Flavonoids loaded in nanocarriers: an opportunity to increase oral bioavailability and bioefficacy. *Food Nutr Sci.* 2014;5:1212-27.
53. Korać R, Krajišnik D, Čolović J, Malenović A, Čalija B, Milić J. An investigation of dihydroquercetin stability in fast inverted oil-in-water emulsion by RP-HPLC method. The 2nd Congress of Pharmacists of Montenegro with the International Participation; 2015 May 28-31; The Pharmaceutical Chamber of Montenegro and the Faculty of Pharmacy of the University of Montenegro, the Agency for Medicines and Medical Devices, Bečići, Montenegro. Abstract book; 2015. p. 224-5. (ISBN 978-9940-9314-3-8).
54. Martić R, Krajišnik D, Čalija B, Milić J. Effects of dihydroquercetin on fast inverted oil-in-water emulsion structural characteristics. The 11th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology; 2016 Sept 22-24; Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia. *Belgrade: Arhiv za farmaciju*; 2016. p. 217-8. (Special Issue 66).
55. Martić R, Krajišnik D, Čolović J, Malenović A, Milić J. Stability investigation of fast inverted oil-in-water emulsion as a vehicle for dihydroquercetin. The 4th Congress on Innovation in Drug Delivery. Site-Specific Drug Delivery. 2016 Sept 25-28; The APGI and ADRITELF, Antibes-Juan-les-Pins, France. 2016.No 70/P 87.
56. Petrović S, Maksimović Z, Kundaković T. Analiza sastojaka biljnih droga. Priručnik za teorijsku i praktičnu nastavu iz predmeta Farmakognozija. Beograd: Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet. Treće izdanje. 2018.
57. Yusuf N, Irby C, Katiyar S, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:48-56.
58. Vayalil PK, Elmets CA, Katiyar SK. Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin. *Carcinogenesis* 2003;24(5):927-36.
59. Katiyar SK, Matsui MS, Elmets CA, Mukhtar H. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. *Photochem Photobiol.* 1999;69(2):148-53.
60. http://www.vital-chem.com/products_detail/productId=66.html (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
61. <https://www.givaudan.com/fragrances/active-beauty/products/inoveol%C2%AE-egcg> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
62. Burke KE. Nutritional antioxidants. In: Draelos ZD 3rd, editor. *Cosmeceuticals E-Book: Procedures in Cosmetic Dermatology Series*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 123-33.
63. Brand R, Jendrzejewski J. Topical treatment with (—)-epigallocatechin-3-gallate and genistein after a single UV exposure can reduce skin damage. *J Dermatol Sci.* 2008;50:69-72.
64. Schmid D, Züllli F, Nissen H-P, Prieur H. Penetration and metabolism of isoflavones in human skin. *Cosmet Toiletries.* 2003;118(9):71-4.

65. <http://www.lotioncrafter.com/genistein.html> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
66. <http://macrocare.cafe24.com/?portfolio=genistein> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
67. Widyarani S. Protective effect of the isoflavone equol against DNA damage induced by ultraviolet radiation to hairless mouse skin. *J Vet Sci.* 2006;7:217-23.
68. Lin J, Tournas J, Burch J, Monteiro-Riviere N, Zielinski J. Topical isoflavones provide effective photoprotection to skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24:61-6.
69. Widyarani S, Spinks N, Husband A, Reeve V. Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol.* 2001;74:465-70.
70. <https://www.scbt.com/scbt/product/r-s-equol-94105-90-5> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
71. http://www.indena.com/pdf/silymarin_silymarinPhytosome_st_pc.pdf (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
72. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-25.
73. Casagrande R, Georgetti SR, Verri WA Jr, Borin MF, Lopez RFV, Fonseca MJ. *In vitro* evaluation of quercetin cutaneous absorption from topical formulations and its functional stability by antioxidant activity. *Int J Pharm.* 2007;328:183-90.
74. Choquenot B, Couteau C, Papisaris E, Coiffard IJ. Quercetin and rutin as potential sunscreen agents: determination of efficacy by an *in vitro* method. *J Nat Prod.* 2008;71:1117-8.
75. Nishikawa DO, Peres DD, Oliveira CA, Silva VRL, Kaneko TM, Velasco MVR, Baby AR. Stability and efficacy of sunscreens containing inorganic filters and quercetin. *Biomed Biopharm Res.* 2013;10(1):91-100.
76. <http://biospectrum.com/shop/page.html?id=42> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
77. http://www.indena.com/pdf/quercevita_st_pc.pdf (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
78. Velasco MVR, Balogh TS, Pedriali CA, Sarruf FD, Pinto CASO, Kaneko TM, Baby AR. Rutin association with ethylhexyl methoxycinnamate and benzophenone-3: *In vitro* evaluation of the photoprotection effectiveness by reflectance spectrophotometry. *Lat Am J Pharm.* 2008;27(1):23-7.
79. <https://www.extrasynthese.com/catalogsearch/result/index/?q=rutin> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
80. <http://www.uniproma.com/430241.htm> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
81. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-res-pharma-rutimine> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
82. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/30340/541594/Tagranat-Rutin> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
83. Wolber R, Stäb F, Max H, Wehmeyer A, Hadshiew I, Wenck H, Rippke F, Wittern KP. Alpha-glucosylrutin, a highly effective flavonoid for protection against oxidative stress. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(7):580-7.
84. Kiehlmann E, Edmond PM. Isomerisation of dihydroquercetin. *J Nat Prod.* 1995;58:450-5.

85. Weidmann AE. Dihydroquercetin: more than just an impurity? *Eur J Pharmacol.* 2012;684:19-26.
86. Pew JC. A flavonone from Douglas-fir heartwood. *J Am Chem Soc.* 1948;70:3031.
87. Nifant'ev EE, Koroteev MP, Kaziev GZ, Uminskii AA, Grachev AA, Men'shov VM, Tsvetkov YE, Nifant'ev NE, Bel'skii VK, Stash AI. On the problem of identification of the dihydroquercetin flavonoid. *Russ J Gen Chem.* 2006;76:161-3.
88. Rogozhin VV, Peretolchin DV. Kinetic regulation of dihydroquercetin oxidation with horseradish peroxide. *Russ J Bioorg Chem.* 2009;35:576-80.
89. Haraguchi H, Mochida Y, Sakai S, Amsuda H, Tamura Y, Mizutani M, Tanaka O, Chou WH. Protection against oxidative damage by dihydroflavonols in *Engelhardtia chrysolepis*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1996;60:945-8.
90. Teselkin IuO, Zhambalova BA, Babenkova IV, Tiukavkina NA. Antioxidant properties of dihydroquercetin. *Biofizika.* 1996;41:620-4.
91. Philippov SV, Bogorodov IM. Method of using wood extracts in cosmetic and hygiene products. US 20130295036 A1; 2013.
92. Panyushin S, Sakharov B, Chubatova S, Bolshakova O. Sun defensive and anti-radical properties of plant biological actives. *Cosmetic & Medicine.* 1999(5-6):56-61.
93. Korać R, Krajišnik D, Todosijević M, Milić J. Sun protection factor of dihydroquercetin in SWOP emulsions - *in vitro* determination. *Skin Forum 14th Annual Meeting; 2014 Sept 4-5; The International Association for Pharmaceutical Technology, Prague, Czech Republic. Prague: Book of Abstracts; 2014. P66.*
94. Rojas J, Londoño C, Ciro Y. The health benefits of natural skin UVA photoprotective compounds found in botanical sources. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2016;8(3):13-23.
95. Bito T, Roy S, Sen CK, Shirakawa T, Gotoh A, Ueda M, Ichihashi M, Packer L. Flavonoids differentially regulate IFN γ -induced ICAM-1 expression in human keratinocytes: molecular mechanisms of action. *FEBS Lett.* 2002;520(1-3):145-52.
96. Fei M, Wu X, Xu Q. Astilbin inhibits contact hypersensitivity through negative cytokine regulation distinct from cyclosporin A. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1350-6.
97. Cai Y, Chen T, Xu Q. Astilbin suppresses delayed-type hypersensitivity by inhibiting lymphocyte migration. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(5):691-6.
98. Oi N, Chen H, Ok Kim M, Lubet RA, Bode AM, Dong Z. Taxifolin suppresses UV-induced skin carcinogenesis by targeting EGFR and PI3K. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5(9):1103-14.
99. Martić R, Krajišnik D, Lukić M, Savić S, Nikolić I, Milić J. *In vivo* performance study of fast inverted oil-in-water emulsion and reference oil-in-water emulsion with incorporated dihydroquercetin. *The 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences; 2017 Oct 5-7; The Hungarian Society for Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred, Hungary. 2017. p. 203.*
100. Korać R, Krajišnik D, Savić S, Pantelić I, Jovančić P, Cekić N, Milić J. A new class of emulsion systems – Fast inverted o/w emulsions: Formulation approach, physical stability and colloidal structure. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 2014;461:267-78.

101. Korać R, Krajišnik D, Milić J. Sensory and instrumental characterization of fast inverting oil-in water emulsions for cosmetic application. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38:246–56.
102. Shukla S, Gupta S. Apigenin: A promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res.* 2010;27(6):962–78
103. Tong X, Van Dross R, Abu-Yousif A, Morrison A, Pelling J. Apigenin prevents UV-B-induced cyclooxygenase 2 expression: coupled mRNA stabilization and translational inhibition. *Mol Cell Biol.* 2007;27:283-96.
104. Budavari S, editor. *The Merck Index*. 13th ed. Whitehouse Station, New York: Merck & Co. Inc; 1997. p. 123-4.
105. <https://www.premierfragrances.com/natural-cosmetic-ingredients/bioactives/> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
106. <http://www.mmpinc.com/index.php?src=directory&view=Products&category=Flavonoids> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
107. <https://www.symrise.com/> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
108. Geargthy LN, Berson DS, Hirsch R. Ultrapotent antioxidants and anti-inflammatories. In: Sadick NS, Lupo MP, Berson DS, Draelos ZD, editors. *Cosmeceutical Science in Clinical Practice*. Boca Raton: CRC Press; 2010. p. 1-15.
109. Song NR, Kim J-E, Park JS, Kim JR, Kang H, Lee E, Kang Y-G, Son JE, Seo SG, Heo YS, Lee KW. Licochalcone A, a Polyphenol Present in Licorice, Suppresses UV-Induced COX-2 Expression by Targeting PI3K, MEK1, and B-Raf. *Int J Mol Sci.* 2015;16:4453-70.
110. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-nikkol-nikkol-aqua-licorice-extract-p-u> (Accessed/poslednji pristup: 2.2.2018.)
111. Kim JE, Kwon JY, Seo SK, Son JE, Jung SK, Min SY, Hwang MK, Heo YS, Lee KW. Cyanidin suppresses ultraviolet B-induced COX-2 expression in epidermal cells by targeting MKK4, MEK1, and Raf-1. *Biochem Pharmacol.* 2010; 79(10):1473-82.
112. Kwon JY, Lee KW, Kim JE, Jung SK, Kang NJ, Hwang MK, Heo YS, Bode AM, Dong Z, Lee HJ. Delphinidin suppresses ultraviolet B-induced cyclooxygenases-2 expression through inhibition of MAPKK4 and PI-3 kinase. *Carcinogenesis* 2009;30(11):1932-40.
113. Radice M, Manfredini S, Ziosi P, Dissette V, Buso P, Fallacara A, Vertuani S. Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia.* 2016;114:144-62.
114. <https://www.cir-safety.org/meeting/146th-cir-expert-panel-meeting>(Accessed/poslednji pristup: 5.3.2018.)
115. Schauss AG, Clewell A, Balogh L, Szakonyi IP, Financsek I, Horváth J, Thuroczy J, Béres E, Vértési A, Hirka G. Safety evaluation of an açai-fortified fruit and berry functional juice beverage (MonaVie Active®). *Toxicology.* 2010;278(1):46-4.
116. Silva SM, Sampaio KA, Taham T, Rocco SA, Ceriani R, Meirelles AJA. Characterization of Oil Extracted from Buriti Fruit (*Mauritia flexuosa*) Grown in the Brazilian Amazon Region. *J Am Oil Chem Soc.* 2009;86:611.

117. Murbach TS, Béres E, Vértesi A, Glávits R, Hirka G, Endres JR, Clewell AE, Szakonyiné IP. A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®). *Food Chem Toxicol.* 2015;86:328-41.
118. Zanatta CF, Mitjans M, Urgatondo V, Rocha-Filho PA, Vinardell MP. Photoprotective potential of emulsions formulated with Buriti oil (*Mauritia flexuosa*) against UV irradiation on keratinocytes and fibroblasts cell lines. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(1):70-5.
119. Noratto GD, Chew BP, Atienza LM. Red raspberry (*Rubus idaeus* L.) intake decreases oxidative stress in obese diabetic (db/db) mice. *Food Chem.* 2017;227:305-14.
120. Niculae G, Lacatusu I, Badea N, Stan R, Vasile BS, Meghea A. Rice bran and raspberry seed oil-based nanocarriers with self-antioxidative properties as safe photoprotective formulations. *Photochem Photobiol Sci.* 2014;13:703-16.
121. Chiari BG, Trovatti E, Pecoraro E, Corrêaa MA, Cicarelli RMB, Ribeiro SJL, Isaac VLB. Synergistic effect of green coffee oil and synthetic sunscreen for health care application. *Ind Crop Prod.* 2014;52:389-93.
122. Esquivel P, Jiménez VM. Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Res Int.* 2012;46(2):488–95.
123. Souza FP, Campos GR, Packer JF. Determinação da atividade fotoprotetora e antioxidante em emulsões contendo extrato de *Malpighia glabra* L - Acerola. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34(1):69-77.
124. Murbach TS, Béres E, Vértesi A, Glávits R, Hirka G, Endres JR, Clewell AE, Szakonyiné IP. A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®). *Food Chem Toxicol.* 2015;86:328-41.
125. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13(1-2):50-60.
126. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:158-68.
127. Sime S, Reeve V. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol. *Photochem Photobiol.* 2004;79:193-8.
128. Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A, Saija A, Tomaino A, Pellegrino ML, de Caprariis P. *In vitro* antioxidant and *in vivo* photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L buds. *J Cosmet Sci.* 2002;53(6):321-35.
129. Dal Belo SE, Gaspar LR, Maia Campos PM. Photoprotective effects of topical formulations containing a combination of *Ginkgo biloba* and green tea extracts. *Phytother Res.* 2011;25(12):1854-60.
130. Kauar CD, Saraf S. Photochemoprotective activity of alcoholic extract of *Camellia sinensis*. *International Journal of Pharmacology.* 2011;7(3):400-4.

131. Camouse MM, Domingo DS, Swain FR, Conrad EP, Matsui MS, Maes D, Declercq L, Cooper KD, Stevens SR, Baron ED. Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Exp Dermatol*. 2009;18:522-6.
132. The Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety Assessment of Ginkgo biloba-Derived Ingredient as Used in Cosmetics, 2017. Available from: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/ginkgo092017slr.pdf>
133. COLIPA, CTFA SA, JCIA, CTFA International Sun Protection Factor (SPF) Test Method, May 2006.
134. COLIPA Guidelines – Method for *in vitro* determination of UVA protection, March 2011. Available from: <https://www.cosmeticseurope.eu/library/8>
135. Daher CC, Fontes IS, de Oliveira Rodrigues R, de Brito Damasceno GA, dos Santos Soares D, Aragão CFS, Gomes APG, Ferrari M. Development of O/W emulsions containing Euterpe oleracea extract and evaluation of photoprotective efficacy. *Braz J Pharm Sci*. 2014;50(3):639-52.
136. Wijeratne SS, Abou-Zaid MM, Shahidi F. Antioxidant polyphenols in almond and its coproducts. *J Agric Food Chem*. 2006;54(2):312-8.
137. Sachdeva MK, Katyal T. Abatement of detrimental effects of photoaging by *Prunus amygdalus* skin extract. *Int J Curr Pharm Res*. 2011;3:57-9.
138. Patil VV, Patil SB, Kondawar MS, Naikwade NS, Magdum CS. Study of methanolic extract of flower of *Spathodea campanulata* L. as an antisolar. *Int J Green Pharm*. 2009;3:248-9.
139. Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):553-61.
140. Syed D, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol*. 2006;82:398-405.
141. Svobodová A, Rambousková J, Walterová D, Vostalová J. Bilberry extract reduces UVA-induced oxidative stress in HaCaT keratinocytes: a pilot study. *BioFactors*. 2008;33:249-66.
142. Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Gonzàles-Paramàs AM, Santos-Buelga C, Bompadre S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. Photoprotective potential of strawberry (*Fragaria × ananassa*) extract against UVA irradiation damage on human fibroblasts. *J Agric Food Chem*. 2012;60:2322-7.

Antioxidants of plant origin in cosmetic products – physicochemical properties and photoprotective potential

Radava Martić¹, Danina Krajišnik^{2*}, Jela Milić²

¹„Beohemija” d.o.o., Beograd, Srbija

²University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: Danina Krajišnik, e-mail: danina.krajsnik@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

It is known that long-term exposure to ultraviolet (UV) radiation causes skin redness, solar erythema or burns, affects the structure of dermal connective tissue, increases the production of free radicals and the expression of matrix metalloproteinases, and can lead to the development of skin cancer. The World Health Organization recommends protective measures from the adverse effects of UV radiation, including the topical application of sunscreen products. One of the strategies for improving the quality and effectiveness of sunscreen products is introduction of new, more efficient and safer active molecules that absorb, reflect or disperse UV photons, as well as the introduction of substances that can prevent, neutralize or even repair damage caused by UV radiation. Significant potential for skin protection against harmful UV radiation is recognized in plant origin substances, which primarily exhibit an antioxidant effect, and additionally possess other photoprotective properties, which makes them interesting for further investigation. This paper presents an overview of the physicochemical properties of plant-based antioxidants, which are important for the formulation of the final cosmetic product and an overview of the potential effects of these substances in skin protection against UV radiation.

Keywords: antioxidants, herbal isolates, physicochemical properties, photoprotective effects, cosmetic substances.

Određivanje lipofilnosti β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina primenom reverzno-fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom

Jelena Savić^{1*}, Sanda Dilber², Milkica Crevar Sakač¹,
Sote Vladimirov¹, Jasmina Brborić¹

¹Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju,

²Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za organsku hemiju,

Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Jelena Savić, e-mail: jelena.savic@pharmacy.bg.ac.rs

tel: +381-11-3951-340, fax:+381 11 3972840

Kratak sadržaj

Parametri lipofilnosti ($\log P$) su određeni za trinaest sintetisanih β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina primenom reverzno fazne tečne hromatografije. Ispitivanje je urađeno na derivatima kojima je tokom prethodnih istraživanja okarakterisana antiinflamatorna aktivnost i pretpostavljena je potencijalna selektivnost prema inhibiciji ciklooksigenaze-2. Oktadecil-modifikovani (C-18) silikagel je predstavljao stacionarnu fazu, a korišćene su četiri mobilne faze u kojima je variran udeo metanola. Hromatografski su testirana jedinjenja sa poznatim $\log P$ vrednostima (aspirin, ibuprofen, ketoprofen, naproksen i fenantren) i sintetisana jedinjenja. Na osnovu retencionog vremena za svako standardno i sintetisano jedinjenje izračunate su vrednosti $\log k$ (logaritam faktora kapaciteta). Odsečak na y osi grafika zavisnosti $\log k$ od udela metanola u mobilnoj fazi za svako jedinjenje predstavlja vrednost $\log K_w$ (vrednost retencionog faktora za hromatografski sistem u kome je sadržaj organske komponente nula) za dato jedinjenje. Konstruisan je grafik zavisnosti $\log P$ za standardna jedinjenja od njihovih eksperimentalno dobijenih $\log K_w$ vrednosti i uspostavljena je linearna zavisnost. Interpolacijom $\log K_w$ sa grafika su očitane vrednosti $\log P$ za sintetisana jedinjenja. Dobijene vrednosti su u opsegu od 2,901 do 3,847. Za predviđanje $\log P$ vrednosti korišćeni su računarski programi: AlogPS, Molinspiration, MarvinSketch i KOWWIN. Najbolja korelacija između eksperimentalno određenih i predviđenih rezultata je u programu KOWWIN ($R^2=0,8864$), što čini ovaj program pogodnim za predviđanje $\log P$ vrednosti ovog tipa jedinjenja.

Ključne reči: particioni koeficijent, $\log P$, antiinflamatorna jedinjenja, RP-HPLC, KOWWIN

1. Uvod

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) se koriste duže od šezdeset godina za ublažavanje simptoma inflamacije, pre svega povišene temperature i bola (1). Iako je ovo brojna grupa lekova, istraživanje novih antiinflamatornih jedinjenja je i danas aktuelno zbog neželjenih gastrointestinalnih efekata koje izazivaju neselektivni (2) i kardiovaskularnih efekata koje izazivaju selektivni NSAIL (3).

Lipofilnost je jedna od najvažnijih fizičko-hemijskih osobina nekog leka koja se definiše kao afinitet prema lipidnoj fazi. Lipofilnost leka ima veliki uticaj na biološku aktivnost, resorpciju, raspodelu, metabolizam i eliminaciju (4,5). Molekuli veće lipofilnosti se bolje apsorbiraju, bolje prodiru u tkiva i imaju veći stepen raspodele u odnosu na manje lipofilne molekule slične strukture. Lipofilnost produžava delovanje aktivnih supstanci i utiče na puteve eliminacije tako što se manje lipofilni lekovi dobro eliminišu urinom dok veoma lipofilni imaju hepatski put eliminacije (6).

Koeficijent raspodele P (particioni koeficijent) predstavlja odnos koncentracije neutralnog oblika leka u lipidnoj i vodenoj fazi. Zbog jednostavnijeg poređenja vrednosti partitionih koeficijenata primenjuje se logaritamska vrednost, logP. Vrednost ovog koeficijenta ima uticaj na gastrointestinalnu apsorpciju (7), permeabilnost kroz krvno-moždanu barijeru (8) i na farmakokinetičke parameter (9).

Particioni koeficijent se može odrediti eksperimentalno ili se može izračunati pomoću različitih računarskih programa (AlogPS, Molinspiration, MarvinSketch, KOWWIN, AClogP, AB/logP). Računarski programi koriste različite teorijske algoritme zasnovane na različitim metodama fragmentacije, pa se predviđene vrednosti mogu međusobno znatno razlikovati. Ulazni podaci su vrednosti hidrofobnosti za fragmente molekula dobijene na različite načine, a odgovarajući algoritam sumira vrednosti svih ulaznih podataka u logP vrednost datog molekula, kao što je to slučaj kod računarskih programa KOWWIN, Molinspiration i MarvinSketch. Računarski program AlogPS izračunava logP vrednosti na osnovu atomskih elektrotopoloških indeksa i modelovanja neuronskih mreža. Postoje brojne metode za određivanje logP i svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke, pa shodno tome može biti manje ili više pouzdana za određeni tip jedinjenja.

Vrednost logP se eksperimentalno može odrediti *shakeflask* metodom, kapilarnom elektroforezom, potenciometrijskim ili hromatografskim metodama. Najstarija i najšire prihvaćena metoda za određivanje logP je *shakeflask* metoda. Princip metode je da se poznata količina analizirane supstance unese u sistem *n*-oktanol/voda i mućka određeno vreme nakon čega se određuje koncentracija analita u svakoj od faza odgovarajućom metodom. Nedostaci *shakeflask* metode su slaba reproduktivnost, dužina trajanja eksperimenta, nemogućnost primene na visoko lipofilna ili visoko hidrofilna jedinjenja, stvaranje emulzija...

Danas se vrlo često koriste hromatografske tehnike za određivanje logP (10,11). Prednosti hromatografskih tehnika su brzina, preciznost, reproduktivnost i korišćenje male količine uzorka. Prvenstveno se primenjuju reverzno fazne hromatografske metode: RP-HPLC i RP-TLC.

β -hidroksi- β -arilalkanske kiseline su prethodno sintetisane i procenjena je njihova antiinflamatorna aktivnost (12-14). Ispitan je uticaj nekih strukturnih modifikacija na aktivnost i selektivnost prema inhibiciji COX-2 izoforme. U ovom radu su prvi put eksperimentalno, primenom reverzno fazne tečne hromatografije (15) i teorijski, primenom računarskih programa, određene logP vrednosti za novosintetisane β -hidroksi- β arilalkanske kiseline.

2. Eksperimentalni deo

Hemijske strukture prethodno sintetisanih i potpuno okarakterisanih β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina su prikazane u Tabeli I. Jedinjenja su sintetisana modifikovanom Reformatski reakcijom.

Tabela I Strukture sintetisanih jedinjenja

Table I Structures of synthesized compounds

Jedinjenje	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1A	-H	-H	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅
1B	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅
1C	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C ₆ H ₅
2A	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
2B	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H
2C	-H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-H	-H
2APN	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-H	-NO ₂
2APTF	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-CF ₃
2APH	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-Cl
2APM	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-CH ₃
2AMTF	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CF ₃	-H
2AMH	-H	-H	-C ₆ H ₅	-Cl	-H
2AMM	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-H

Rastvarači: *n*-oktanol, p.a. (Fluka, Neu-Ulm, Nemačka), metanol, HPLC čistoće (J. T. Baker, Deventer, Holandija), ortofosforna kiselina 85% (Sigma-Aldrich, Steinheim, Nemačka) dejonizovana voda (TKA sistem za prečišćavanje vode, Niederelbert, Nemačka).

Čvrste supstance: Dinatrijum-hidrogenfosfat, anhidrovani, p.a. (Merck, Darmstadt, Nemačka), aspirin (Sigma-Aldrich, St. Luis, SAD), ibuprofen (Alfa Aesar, Karlsruhe, Nemačka), fenantren (AcrosOrganics, Geel, Belgija), ketoprofen (Alfa Aesar, Karlsruhe, Nemačka), naproksen (Alfa Aesar, Karlsruhe, Nemačka), natrijum-nitrat (AcrosOrganics, Geel, Belgija).

Računarski programi: AlogPS2.1 (<http://www.vcclab.org>), Molinspiration (MolinspirationCheminformatics, <http://www.molinspiration.com>, 2017), MarvinSketch 5.11.5 (ChemAxon, <http://www.chemaxon.com>, 2014), KOWWIN (Environmental Protection Agency, <http://www.epa.gov>, 2010).

Oprema: pH metar Radiometer model PHM 240 pH/ION-meter (Radiometer, Kopenhagen, Danska), HPLC uređaj, Agilent Technologies 1200 Series systems (Santa Clara, CA, SAD) opremljen binarnom pumpom, 20 µL manuelnim injektorom, UV detektorom i programom ChemStation, vibraciona mešalica Kinetor-m (Elektromedicina, Ljubljana, Slovenija), hromatografska kolona: ZORBAX Eclipse XDB C18 (4,6 mm x 150 mm, 3,5 µm veličine čestica).

Priprema analiziranih rastvora: Pojedinačni rastvori sintetisanih jedinjenja, aspirina, ibuprofena, ketoprofena, naproksena, fenantrena i natrijum-nitrata pripremljeni su u mobilnoj fazi u koncentraciji od po 0,5 mg/ml.

Priprema pufera: Pripremljen je 0,02 mol/L rastvor dinatrijum-hidrogenfosfata i pH je podešen na 2,00 uz pomoć ortofosforne kiseline. Pufer je zatim zasićen *n*-oktanolom tako što je u 1 L pufera dodato 10 mL oktanela. Smeša se mućka na vibracionoj mešalici tokom jednog sata i filtrira kroz membranski filter.

Priprema smeše metanola i oktanela: U metanol se doda 0,25 % *n*-oktanela. Smeša se filtrira kroz membranski filter.

Mobilna faza: Koriste se se četiri mobilne faze:

MF1: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (40:60, v/v)

MF2: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (45:55, v/v)

MF3: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (50:50, v/v)

MF4: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (55:45, v/v)

Metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer se postavljaju u odvojenim bocama na HPLC aparat i softverski se podesi njihovo mešanje u odgovarajućem odnosu.

Hromatografski uslovi: Korišćena kolona je termostatorirana na temperaturi od 40 °C pri protoku 1 mL/min. Injektovana zapremina uzorka je 20 µL. Talasna dužina detekcije je iznosila 254 nm.

Procedura: Rastvori su injektovani u triplikatu pod izokratskim uslovima i određena su retencionna vremena analita. Retenciono vreme mobilne faze određeno je injektovanjem natrijum-nitrata koji ima neretenciono ponašanje. Na osnovu dobijenih vrednosti izračunata je vrednost retencionog faktora, a zatim i logaritam dobijene vrednosti.

Na osnovu dobijenih rezultata konstruiše se grafik zavisnosti $\log k$ od udela metanola u mobilnoj fazi za svako ispitivano jedinjenje. Odsečak na y osi predstavlja vrednost $\log K_w$ za dato jedinjenje. Konstruiše se grafik zavisnosti $\log P$ za standardna jedinjenja (aspirin, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, fenantren) od eksperimentalno dobijenih $\log K_w$ vrednosti za ta ista jedinjenja. Interpolacijom $\log K_w$ sa grafika se očitavaju vrednosti $\log P$ za ispitivana jedinjenja.

3. Rezultati

U Tabeli II su prikazane srednje vrednosti retencionih vremena za sintetisana i standardna jedinjenja i za natrijum-nitrat.

Tabela II Srednja vrednost retencionih vremena ispitivanih jedinjenja**Table II** Mean retention times of tested compounds

Jedinjenje	Srednja vrednost retencionog vremena (min)			
	MF1	MF2	MF3	MF4
NaNO ₃	0,340	0,330	0,355	0,320
ASPIRIN	0,615	0,532	0,465	0,422
IBUPROFEN	15,225	10,287	5,779	4,037
NAPROKSEN	3,114	2,326	1,551	1,229
FENANTREN	44,132	27,548	13,627	8,435
KETOPROFEN	2,364	1,820	1,265	1,009
1A	3,347	2,474	1,755	1,216
1Ba *	4,996	3,598	2,473	1,616
1Bb *	7,073	4,940	3,259	1,825
1C	11,496	7,824	4,983	3,000
2A	3,382	2,466	1,739	1,216
2B	3,416	2,574	1,776	1,252
2C	7,561	5,352	3,402	2,145
2APN	4,931	3,597	2,338	1,543
2APTF	7,881	5,444	3,315	1,995
2APH	4,939	3,576	2,108	1,570
2APM	3,356	2,557	1,655	1,289
2AMTF	6,211	4,369	2,648	1,663
2AMH	4,939	3,593	2,299	1,544
2AMM	3,016	2,318	1,519	1,181

*oznake a i b se odnose na pojedinačne diastereoizomere jedinjenja 1B

MF1: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (40:60, v/v)

MF2: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (45:55, v/v)

MF3: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (50:50, v/v)

MF4: metanol (sa oktanolom) i fosfatni pufer (55:45, v/v)

Dobijena linearna regresiona jednačina na osnovu koje su očitane ekstrapolisane logP vrednosti sintetisanih kiselina glasi:

$$y = 0,6736 x + 1,7294. \quad \text{Jednačina (1)}$$

Jednačine prave, kao i očitane vrednosti $\log K_w$ i vrednosti logP za sintetisana jedinjenja koje su dobijene ekstrapolacijom su prikazane u Tabeli III.

Tabela III Jednačine prave, vrednosti $\log K_w$ i logP za ispitivana jedinjenja

Table III Linear regression, $\log K_w$ and logP values for tested compounds

Jedinjenje	Jednačina prave	LogK _w	LogP
ASPIRIN	$y = -2,996x + 1,0961$	1,0961	-
IBUPROFEN	$y = -4,0406x + 3,2622$	3,2622	-
NAPROKSEN	$y = -3,256x + 2,2156$	2,2156	-
FENANTREN	$y = -4,916x + 4,0861$	4,0861	-
KETOPROFEN	$y = -3,136x + 2,0331$	2,0331	-
1A	$y = -3,426x + 2,3286$	2,3286	3,304
1Ba*	$y = -3,614x + 2,5959$	2,5959	3,478
1Bb*	$y = -4,208x + 3,0058$	3,0058	3,754
1C	$y = -4,032x + 3,1432$	3,1432	3,847
2A	$y = -3,462x + 2,1757$	2,1757	3,105
2B	$y = -3,046x + 2,3321$	2,3321	3,300
2C	$y = -3,916x + 2,9101$	2,9101	3,690
2APN	$y = -3,778x + 2,6588$	2,6588	2,901
2APTF	$y = -4,152x + 3,0342$	3,0342	3,773
2APH	$y = -3,832x + 2,6727$	2,6727	3,530
2APM	$y = -3,326x + 2,2856$	2,2856	3,269
2AMTF	$y = -4,232x + 2,9502$	2,9502	3,718
2AMH	$y = -3,8x + 2,667$	2,667	3,526
2AMM	$y = -3,318x + 2,2318$	2,2318	3,233

U Tabeli IV su dati rezultati predviđanja logP vrednosti za sintetisana jedinjenja i ibuprofen pomoću programa AlogPS 2.1., Molinspiration, MarvinSketch i KOWWIN.

Tabela IV Rezultati računarskog previđanja logP**Table IV** Predicted logP values

Jedinjenje	AlogPS 2.1.	miLogP Molinspiration	MarvinSketch	KOWWIN
1A	2,91	3,02	2,86	2,96
1B	3,28	3,50	3,34	3,38
1C	3,71	3,91	3,78	3,84
2A	2,36	1,82	3,48	2,42
2B	2,75	2,30	3,97	2,84
2C	3,06	2,71	4,41	3,29
2APN	2,18	1,78	3,44	2,24
2APTF	3,04	2,72	4,35	3,38
2APH	2,94	2,50	4,14	3,06
2APM	2,60	2,27	4,05	2,96
2AMTF	3,02	2,69	4,35	3,38
2AMH	2,93	2,48	4,14	3,06
2AMM	2,59	2,25	4,05	2,96
IBUPROFEN	3,50	3,46	3,74	3,79

U poređenju sa ostalim programima, korelacija između eksperimentalno određenih i predviđenih logP vrednosti u programu KOWWIN ($R^2 = 0,8864$) je najbolja.

3. Diskusija

Ispitivana jedinjenja su kiseline čije su pK_a vrednosti u intervalu od 3,40 do 3,75. Poznato je da je za jonizujuća jedinjenja neophodno da se obezbede uslovi gde je pH najmanje za jednu jedinicu niža od pK_a vrednosti kako bi se direktno određivao logP(16), tako da je pH mobilne faze podešen na 2,00.

Stacionarnu fazu je predstavljao oktadecil modifikovani silikagel u hromatografskoj koloni na čijoj površini postoji i izvestan broj nemodifikovanih silanolnih grupa koje mogu da stupe u interakcije sa molekulima organske komponente mobilne faze (vodonične veze, dipol-dipol interakcije). Verovatnoća uspostavljanja ovih

interakcija zavisi od elektronskih svojstava i mogućnosti građenja vodoničnih veza upotrebljene organske komponente. Metanol ima značajne prednosti kao što su najmanja eluciona moć na oktadecil modifikovanom silikagelu i najmanja moć sorpcije (17). *n*-Oktanol koji je dodat u mobilnu fazu se ponaša kao blago maskirajući agens i redukuje sekundarne interakcije nastale preko slobodnih silanolnih grupa (18). Autori Benhaim i Grushka(15) su pokazali da dodatak *n*-oktanola u mobilnu fazu poboljšava linearnu korelaciju između logP vrednosti neutralnih rastvora i njihovih ekstrapolisanih $\log K_w$ vrednosti.

Kao standardne supstance su odabrani aspirin (logP=1,19), ibuprofen (logP=3,97), ketoprofen (logP=3,12), naproksen (logP=3,18) i fenantren (logP=4,46). LogP vrednosti su preuzete iz literature(19). Sva standardna jedinjenja sem fenantrena pripadaju grupi NSAIL. Najviše strukturnih sličnosti sa sintetisanim kiselinama pokazuju ibuprofen, ketoprofen i naproksen. Fenantren je odabran zbog logP vrednosti (4,46) kako bi se pokrio opseg u kojem se očekuju rezultati za sintetisana jedinjenja.

Sintetisana jedinjenja su derivati β -hidroksi- β -bifenilbuterne kiseline ili β,β -difenilpropionske kiseline. Tri derivata β -hidroksi- β -bifenilbuterne i tri derivata β,β -difenilpropionske kiseline su bez metil grupe, sa jednom ili dve metil grupe u α -položaju u odnosu na karboksilnu grupu. Ostalih šest derivata β,β -difenilpropionske kiseline imaju različite supstituente u para (trifluorometil, hloro, metil) ili meta položaju (nitro, trifluorometil, hloro, metil).

Dobijeni rezultati za logP ispitivanih jedinjenja su u uskom opsegu od 2,901 (2APN) do 3,847 (1C). Među položajnim izomerima (*meta* ili *para*) nema značajne razlike u vrednosti logP, tako da jedinjenja 2APTF i 2AMTF sa najlipofilnijom trifluorometil grupom imaju logP vrednosti 3,773 i 3,718. Položajni izomeri sa hlorom 2APTH i 2AMTH imaju logP vrednosti 3,530 i 3,526, a položajni izomeri sa metil grupom 2APM i 2AMM 3,269 i 3,233. Uvođenjem metil grupe u α -položaj bočnog niza dolazi do povećanja vrednosti logP. Dijastereoizomeri jedinjenja 1B su bili potpuno razdvojeni na svakom hromatogramu za svaku od korišćenih mobilnih faza, tako da je bilo moguće izračunati logP pojedinačno za svaki dijastereoizomer. Uvođenjem metil grupe u bočni niz derivata β -hidroksi- β,β -difenilpropionske kiseline dolazi do povećanja vrednosti logP.

Vrednosti logP su predviđene pomoću četiri računarska programa (AlogPS, Molinspiration, MarvinSketch, KOWWIN) i najbolja korelacija sa eksperimentalnim rezultatima je dobijena korišćenjem programa KOWWIN ($R^2=0,8864$), tako da je ovaj program pogodan za predviđanje logP vrednosti ovog tipa jedinjenja. Korelacija eksperimentalnih rezultata sa predviđenim uz pomoć programa AlogPS je bila nešto lošija ($R^2=0,8336$), a najlošija korelacija je bila sa predviđenim rezultatima u programu MarvinSketch ($R^2=0,3398$).

4. Zaključak

Parametri lipofilnosti ($\log P$) su određeni za trinaest sintetisanih β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina primenom reverzno fazne tečne hromatografije pod visokim pritiskom. Primenom linearne regresione analize uspostavljena je jednačina zavisnosti $\log P$ vrednosti od hromatografski određenih parametara lipofilnosti ($\log K_w$) koja se može koristiti za izračunavanje lipofilnosti srodnih β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina. Eksperimentalno dobijene $\log P$ vrednosti sintetisanih kiselina su u najboljoj korelaciji sa predviđenim vrednostima u programu KOWWIN, što čini ovaj program pogodnim za predviđanje lipofilnosti srodnih β -hidroksi- β -arilalkanskih kiselina.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, ugovor broj 172041.

Literatura

1. Brune K, Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheumatol* 2004; 50: 2391-99.
2. Radi Z, Khan N. Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract. *Exp Tox Path* 2006; 58: 163-73.
3. Mason PR, Walter MF, Day CA, Jacob RF. A biological rationale for the cardiotoxic effects of rofecoxib in: Harris RE. ed. *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases, The COX-2 controversy*. Springer, New York, 2007: 1175-90.
4. Fujita T, Iwasa J, Hansch C. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 5175-80.
5. Leo A, Hansch C, Elkins D. Partition coefficients and their uses. *Chem Rev* 1971; 71: 525-616.
6. Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A. Alternative measures of lipophilicity: From octanol-water partitioning to IAM retention. *J Pharm Sci* 2008; 97: 2984-3004.
7. Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, Hallberg A, Lennernäs H, Karlén A. Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drugs with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *J Med Chem* 1998; 41: 4939-49.

8. Katritzky AR, Kuanar M, Slavov S, Dobchev DA, Fara DC, Karelson M, Varnek A. Correlation of blood–brain penetration using structural descriptors. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 4888-917.
9. Testa B, Crivori P, Reist M, Carrupt PA. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: concepts and examples. *Persp Drug Discov* 2000; 19: 179-211.
10. Gocan S, Cimpan G, Comer J. Lipophilicity measurements by liquid chromatography. *Adv Chromatogr* 2006; 44: 79-176.
11. Kalisznan R, Nasal A, Markuszewski MJ. New approaches to chromatographic determination of lipophilicity of xenobiotics. *Anal Bioanal Chem* 2003; 377: 803-11.
12. Dilber S, Žižak Ž, Stanojković T, Juranić Z, Drakulić B, Juranić I. Antiproliferative activity of β -hydroxy- β -arylalkanoic acids. *Int J Mol Sci* 2007; 8: 214-28.
13. Savić JS, Dilber SP, Marković BD, Milenković MT, Vladimirov SM, Juranić IO. Docking studies and α -substitution effects on the anti-inflammatory activity of β -hydroxy- β -arylpropanoic acids. *Molecules* 2011; 16: 6645-55.
14. Savić J, Dilber S, Milenković M, Kotur-Stevuljević J, Vladimirov S, Brborić J. Docking studies, synthesis and biological evaluation of β -aryl- β -hydroxypropanoic acids for anti-inflammatory activity. *Med Chem* 2017; 13: 186-95.
15. Benhaim D, Grushka E. Effect of n-octanol in the mobile phase on lipophilicity determination by reversed-phase high-performance liquid chromatography on a modified silica column. *J Chromatogr A* 2008; 1209: 111-19.
16. Hajare A, Mali M, Sarvagod S, Kurane S, Patwardahn S, Dange A. Adsorption and partition studies of fluconazole. *Asian J Research Chem* 2009; 2: 213-1.
17. Bašić J, Ivković B, Stevanović S, Lazarević A, Vujić Z. Određivanje lipofilnosti 2' hidroksihalkona primenom RP-HPLC metode. *Hem Ind* 2016; 70:511-18.
18. Giaginis C, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Octanol/water partitioning simulation by reversed-phase high performance liquid chromatography for structurally diverse acidic drugs: Effect of n-octanol as mobile phase additive. *J Chromatogr A* 2007; 1166: 116-25.
19. Lombardo F, Shaleva MY, Tupper KA, Gao F, Abraham MH. ElogPoct: a tool for lipophilicity determination in drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43: 2922-28

Lipophilicity determination of β -hydroxy- β -arylalkanoic acids by reversed phase liquid chromatography under high pressure

Jelena Savić^{1*}, Sanda Dilber², Milkica Crevar Sakač¹,
Sote Vladimirov¹, Jasmina Brborić¹

¹ University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry,

² University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Organic Chemistry,

Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

*Corresponding author: Jelena Savić e-mail: jelena.savic@pharmacy.bg.ac.rs

tel: +381-11-3951-340, fax: +381 11 3972840

Summary

Lipophilicity parameters ($\log P$) were determined for thirteen synthesized β -hydroxy- β -arylalkanoic acids using reversed phase high performance liquid chromatography. Anti-inflammatory activity and potential selectivity towards cyclooxygenase-2 inhibition of synthesized compounds was assessed. Stationary phase was octadecyl modified (C-18) silicagel, and four used mobile phases contained different amount of methanol. Both synthesized and standard compounds with known $\log P$ values (aspirin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen and phenanthrene) were tested in a chromatographic system. Using retention times for each standard and synthesized compound $\log k$ values (logarithm of capacity factor) were calculated. Intercept on a graph showing dependency of $\log k$ from methanol amount in the mobile phase for each compound represents $\log K_w$ (capacity factor when organic solvent amount is zero). Graph showing linear dependency of $\log P$ of standard compounds from experimentally obtained $\log K_w$ values was plotted. $\log P$ values for synthesized compounds were obtained by interpolation from the plotted graph. Obtained values are in a range from 2.901 to 3.847. The best correlation between experimentally obtained and predicted $\log P$ values was using KOWWIN software ($R^2=0.8864$), which makes this software appropriate for predicting $\log P$ values of this type of compounds.

Key words: Partition coefficient, $\log P$, anti-inflammatory compounds,
RP-HPLC, KOWWIN

Materijali koji obrazuju film u savremenim formulacijama kozmetičkih proizvoda

Ivana Pantelić*, Snežana Savić, Jela Milić, Gordana Vuleta

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju:

Doc. dr Ivana Pantelić, e-mail: ivana.pantelic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Materijali/sastojci koji obrazuju film na mestu primene kozmetičkih proizvoda su poznati i pod nazivom film-formirajući materijali ili film-formeri. Poslednjih godina, primetno je povećanje broja ovih sirovina na tržištu, kojima se pripisuju različite uloge u kozmetičkim formulacijama, ali i kozmetički efekti na koži ili njenim adneksima, čineći ih dobrim primerom multifunkcionalnih sastojaka. *CosIng* baza podataka trenutno vodi čak 965 sastojaka sa ulogom „film forming” sirovina. U radu je dat pregled film-formera različitog porekla, karakteristika i mogućnosti kombinovanja u kozmetičkim proizvodima za negu, zaštitu ili ulepšavanje kože, kose ili noktiju. Ove kozmetičke sirovine su sve češće deo savremenih kozmetičkih formulacija različite vrste i namene, ali su u radu obrađene one grupe kozmetičkih proizvoda koje ih sadrže u većoj koncentraciji, kao što su *anti-age* kozmetički proizvodi (*lifting* efekat), kozmetički proizvodi za zaštitu kože od sunca (vodootpornost i potenciranje SPF/UVA-PF faktora), za stilizovanje kose i dekorisanje noktiju. U skladu sa sve većom primenom, Naučni komitet za bezbednost korisnika pri Evropskoj komisiji najavio je skoro objavljivanje stručnih mišljenja o nekoliko kozmetičkih sastojaka iz ove grupe.

Ključne reči: film-formirajući materijali; (bio)polimeri; uloge u kozmetičkom proizvodu; kozmetički efekti na koži i kosi.

Uvod

Sastojci farmaceutskih preparata ili kozmetičkih proizvoda koji obrazuju određeni film nakon primene, svakako se ne mogu smatrati novim konceptom u razvoju formulacija ove dve različite kategorije proizvoda (1). Međutim, sa sve bržim razvojem i velikim brojem novih kozmetičkih materijala/sirovina na tržištu, kojima se potencira svojstvo obrazovanja filma, potrebno je upoznati se sa njihovim objektivnim ulogama u kozmetičkim proizvodima, odnosno očekivanim kozmetičkim efektima na koži, kosi ili noktima. Prema listi funkcija koje daje *CosIng*¹ baza podataka, pod izrazom „film forming” definišu se sirovine koje nakon primene na koži, kosi ili noktima obrazuju kontinuirani film (2). O sve većem značaju ove grupe kozmetičkih materijala govori i činjenica da navedena baza podataka Evropske komisije trenutno vodi čak 965 sastojaka sa navedenom ulogom. Naravno, sa sve većom primenom ovih materijala, raste i interesovanje organizacija poput Naučnog komiteta za bezbednost korisnika (engl. *Scientific Committee on Consumer Safety*, SCCS) koji je najavio skoro objavljivanje stručnih mišljenja o nekoliko sastojaka iz ove grupe. Za sada je pripremljeno preliminarno mišljenje o kopolimerima stirena i akrilata (3).

Kozmetički materijali koji su primarno odgovorni za obrazovanje filma na mestu primene, u literaturi se mogu sresti pod različitim nazivima: filmogene supstance/materijali/agensi ili film-formeri. Iako je obično reč o različitim polimerima, brojni su primeri mono-, oligosaharida, aminokiselina i hidrolizata proteina, pa čak i određenih surfaktanata za koje je pokazana izvesna filmogena aktivnost. Dodatno, poznato je da određeni kozmetički aktivni sastojci (KAS) poseduju i filmogena svojstva, kojima u određenoj meri duguju i efekat na mestu primene, poput hijaluronske kiseline, derivata kolagena, elastina ili keratina (4). Kada je reč o savremenim kozmetičkim formulacijama, materijali koji obrazuju film, intenzivno se inkorporiraju u različite vrste (oblike) kozmetičkih proizvoda: emulzione sisteme različite konzistencije i namene (kreme i mleka), hidrogele, krem gelove, serume, kao i različite proizvode dekorativne kozmetike (ruževi za usne, maskare, lakovi za nokte). Primena biopolimera u kozmetičkim proizvodima beleži kontinuirani rast poslednjih godina, kako kao posledica trenda održivog razvoja, tako i zbog određenih prednosti u poređenju sa sintetskim analogima koje se tiču biokompatibilnosti i biodegradabilnosti. Ipak, biopolimeri nose sa sobom i određene nedostatke, poput nezadovoljavajućih mehaničkih svojstava i osetljivosti na vlagu, što se može prevazići njihovim kombinovanjem u odgovarajućim odnosima ili dodatkom drugih pogodnih sastojaka (5,6).

¹ *Online* baza podataka Evropske komisije koja pruža različite informacije o kozmetičkim sastojcima (uključujući njihova INCI imena, CAS ili EC brojeve, itd).

Od pomenutih sastojaka koji obično prate dodatak filmogenih materijala u kozmetičkim proizvodima, svakako treba spomenuti plastifikatore, kao sirovine koje doprinose da film kozmetičkog proizvoda bude savitljiv i ne puca, odnosno da lako trpi deformacije tokom razmazivanja na mestu primene (7). Oni sprečavaju da nastali film bude suviše krut/krt, što bi ga činilo podložnim krzanju ili pucanju (8). Neizbežan je i dodatak pogodnih rastvarača/solvenasa, čiji izbor i udeo zavisi od karakteristika konkretnog filmogenog sastojka i vrste kozmetičkog proizvoda. Primera radi, rastvarači čine oko 70% prosečne formulacije laka za nokte (npr. butil acetat, etil acetat, toluen). Međutim, često je reč o sastojcima čija je koncentracija u kozmetičkim proizvodima ograničena prema Aneksu/Prilogu III Uredbe EU 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima (9).

Prilikom karakterizacije kozmetičkih materijala koji mogu stvoriti film, ili pak kada je reč o karakterizaciji kozmetičkih proizvoda koji ih sadrže, mora se sprovesti veći broj ispitivanja koja između ostalog uključuju procenu morfoloških, fizičko-hemijskih, mehaničkih i termalnih karakteristika. Pored toga, jednako je važno proceniti aspekt (bio)adhezivnosti, podnošljivosti, stabilnosti i uticaja na oslobađanje inkorporiranih KAS. Veći broj metoda karakterizacije oslanja se na važeće standarde (poput ISO ili ASTM² standarda) koji su primarno osmišljeni za procenu karakteristika filmova koji nalaze primenu u drugim sferama industrije (npr. ISO2813, ASTM D523, D336336, D3359, D6677, D882-02). Međutim, činjenica da koža i njeni adneksi ne predstavljaju ravnu, inertnu površinu, dodatno komplikuje tumačenje tako dobijenih rezultata (10).

Iz svega prethodno navedenog očigledan je značaj poznavanja karakteristika ove grupe kozmetičkih materijala koji mogu uticati na stabilnost, kvalitet i efikasnost kozmetičkog proizvoda koji obrazuje film na mestu primene. Iz pobrojanih razloga, filmogeni materijali se sve češće uključuju u savremene formulacije kozmetičkih proizvoda, sa ciljem unapređenja njihovih performansi (11). Imajući to u vidu, cilj ovog rada bio je da napravi pregled najznačajnijih grupa film-formirajućih materijala, njihovih karakteristika od značaja za razvoj formulacije kozmetičkih proizvoda, odnosno namenjenu ulogu u proizvodu. Takođe, razmotreni su vrste i intenziteti kozmetičkih efekata koji se mogu očekivati nakon nanošenja takvog proizvoda na kožu, nokte ili kosu.

² ASTM (American Society for Testing and Materials) International Standards Worldwide

Pregled najvažnijih grupa kozmetičkih materijala koji obrazuju film

Kozmetički materijali koji obrazuju film, kao osnovni preduslov moraju zadovoljiti aspekt bezbednosti primene i kompatibilnosti sa ostalim kozmetičkim sirovinama u proizvodnji. Poželjno je da su i lako rastvorni u odgovarajućim rastvaračima, kao što su voda, alkohol, kozmetička ulja, potisni gasovi (propelenti) koji se koriste u kozmetičkoj industriji. U literaturi se mogu naći različiti nedovoljno precizni navodi o karakteristikama pojedinih grupa filmogenih materijala. Primera radi, za nejonske filmogene sastojke se smatra da su jednostavniji za formulaciju, jer ne zahtevaju naknadnu neutralizaciju, a karakteristike obrazovanog filma najčešće ne zavise od primenjenih rastvarača. Za katjonske filmogene materijale se podrazumeva dobra supstantivnost za kožu i kosu. Većina anjonskih materijala treba da se neutrališu da bi obrazovala film, koji je veće krutosti od drugih, ali zadovoljavajućeg ponašanja u uslovima visoke vlažnosti (12). Za polimere koji su rastvorni u vodi, obično se navodi da obrazuju tanji film, koji relativno brzo podleže raspadanju pod uticajem vlage ili znoja. Ipak, smatra se da se odgovarajućom formulacijom proizvoda može postići da nastali film poseduje dovoljna mehanička svojstva za namenu koju treba da ostvari (1).

Frederiksen i saradnici (13) smatraju da kada je poželjno postići obrazovanje svojevrsnog rezervoara lekovite supstance ili KAS, rastvorljivost polimera u vodi je karakteristika koja često određuje lokalizaciju rezervoara koji treba da se obrazuje. Tako hidrofilni film-formirajući polimeri, da bi se smatrali efikasnim, treba da obrazuju rezervoar KAS u koži, usled niske vodootpornosti i relativno kratkog zadržavanja na površini kože. S druge strane, hidrofobne filmove odlikuje veća vodootpornost i supstantivnost, te mogu da obrazuju spoljašnji rezervoar KAS na koži, a nekada i unutrašnji rezervoar u koži.

Važnom karakteristikom formulacija proizvoda koji obrazuju film smatra se vrednost temperature staklastog prelaza/ostakljivanja (T_g), koja treba da bude $< 20^\circ\text{C}$, kako bi se film u potpunosti obrazovao na temperaturi površine kože (oko 32°C). Međutim, prilikom razvoja formulacije proizvoda važno je imati u vidu da svaki sastojak može uticati na promenu inicijalne T_g izabranog filmogenog polimera (14).

Ipak, iako kozmetička industrija teži ka razvoju multifunkcionalnih sirovina, jasno je da nema idealne kozmetičke sirovine iz ove grupe, koja bi samostalno obezbedila: zadovoljavajuću ulogu u proizvodnji, kozmetički efekat na mestu primene i optimalni senzorni profil proizvoda (10).

U daljem tekstu dat je pregled najčešće korišćenih grupa kozmetičkih materijala koji mogu biti odgovorni za obrazovanje filma na koži ili njenim adneksima.

Kozmetički materijali sintetskog porekla

Polivinilpirolidon (INCI³: PVP), jedan je od najduže korišćenih filmogenih sintetskih polimera. Lako se rastvara u hladnoj i toploj vodi, rastvara se u alkoholu, a kompatibilan je i sa propanom i butanom. Prisustvo N⁺ u strukturi čini ga veoma supstantivnim za kožu i kosu. Kompatibilan je sa većinom često korišćenih kozmetičkih sirovina, a stabilan je i u širokom opsegu pH, kao i u prisustvu elektrolita. Međutim, PVP je higroskopan polimer, koji lako apsorbuje atmosfersku vlagu i postaje lepljiv u uslovima povećane vlažnosti vazduha. Dodatno, filmovi obrazovani sa PVP podložni su krunjenju, ukoliko se u formulaciju ne doda i odgovarajuća vrsta i koncentracija plastifikatora (12).

Polivinilpirolidon/vinil acetat (INCI: PVP/VA) serije polimera (poput *PVP/VA/Itaconic Acid Copolymer*) su razvijene radi prevazilaženja prethodno navedenih nedostataka PVP filmova. VP i VA zajedno mogu obrazovati transparentne, elastične filmove, propustljive za gasove. VA je hidrofoban, manje lepljiv, mekši i elastičniji od VP. Prema tome, sa povećanjem udela VA može se smanjiti krutost, odnosno povećati elastičnost nastalih filmova (Slika 1). Međutim, PVP/VA odnosa 60:40 je kopolimer sa najnižim udelom VP koji je i dalje rastvoran u vodi. S obzirom da VA nije rastvoran u propanu i butanu, treba imati u vidu da povećanje udela VA smanjuje podnošljivost (engl. tolerance) datog kopolimera na navedene propelente koji su najčešće korišćeni potisni gasovi u kozmetičkim proizvodima tipa aerosola (12).

Kopolimeri VP i dimetilaminoetilmetakrilata (PVP/DMAEMA) predstavljaju serije polimera koji se smatraju „blažom” verzijom polikvaternijuma. U ovom slučaju DMAEMA je zaslužan za unapređenje filmogenog, ali i kondicionirajućeg efekta posredstvom poboljšane supstantivnosti i lubrikacije. PVP/DMAEMA kopolimeri rastvorni su u vodi i alkoholu, a kompatibilni su i sa najčešće korišćenim propelentima (14). Primer kozmetičke sirovine iz ove grupe je sastojak INCI: *VP/Dimethylaminoethylmethacrylate/Polycarbamyl Polyglycol Ester*, ali i vinilkaprolaktam/vinil pirolidon/dimetilaminopropilmetakrilamid za koje se navodi da su pogodni za široku paletu kozmetičkih proizvoda za oblikovanje kose, od bezvodnih proizvoda u spreju (aerosol pakovanja), do gelova i losiona (15).

Kvaternerni kopolimeri vinilimidazolijum metohlorida i vinil pirolidona (QVI/VP), kao što je INCI: *Polyquaternium-16*, predstavljaju grupu kopolimera sa varijabilnim katjonskim aktivnostima (30-95% QVI) i molekulskim masama. Ove polimere karakteriše veća stabilnost na hidrolizu u poređenju sa drugim polikvatima usled prisustva hloridnog jona. Supstantivnost polikvaternijuma zavisi upravo od njegovog naelektrisanja, odnosno udela katjonskog monomera (8).

³ International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.

Poliuretanski polimeri (npr. INCI: *Polyurethane Crosspolymer-2*), su primer tzv. „pametnih“ (engl. *smart*) polimera koji već u veoma niskim koncentracijama mogu da obrazuju film zadovoljavajućih osobina (16).

I među kozmetičkim sirovinama iz grupe silikona mogu se izdvojiti oni sa pokazanim filmogenim svojstvima (17). Čak i za silikonska ulja, koja su često deo masne faze kozmetičkih proizvoda, smatra se da generalno poseduju dobra filmogena svojstva, zahvaljujući nižem međupovršinskom naponu (18). Od novijih predstavnika može se izdvojiti Dow Corning® FA 4004 ID Silicone Acrylate (INCI: *Isododecane (and) Acrylates/Polytrimethylsiloxymethacrylate Copolymer*), kao smeša oko 40% silikoakrilatnog kopolimera u isparljivom izododekanu. Proizvođač (Dow Corning Corporation, SAD) ga preporučuje za formulacije dekorativne kozmetike koje obezbeđuju vodootpornost i postojanost boja/pigmenata na mestu primene (19).

Poliakrilati, poput akrilat/oktilakrilamid kopolimera, takođe nalaze široku primenu u kozmetičkim proizvodima različite namene, a posebno u savremenim formulacijama proizvoda za zaštitu od sunca (8). Kopolimer stirena, akrilamida, oktil akrilata i metilmetakrilata (INCI: *Polyacrylate-2 Crosspolymer*), čest je sastojak gelova za stilizovanje kose. Međutim, po Aneksu III Uredbe EU 1223/2009, poliakrilamidima je ograničen rezidualni sadržaj akrilamida zavisno od namene proizvoda (9).

Kozmetički materijali prirodnog porekla

Iako već duži niz godina u kozmetičkoj industriji vlada trend primene sirovina prirodnog porekla, nije uvek lako naći odgovarajuće prirodne materijale koji bi zamenili one sintetskog porekla (20). Polisaharidi koji već nalaze takvu primenu uključuju hijaluronan, hitozan, derivate celuloze, skroba i pektina, koji su se upravo izdvojili zahvaljujući značajnim filmogenim svojstvima (21). Dobar primer su i sirovine osmišljene kao alternativa onim iz grupe silikona. Tzv. „biljni silikoni“, poput onog poreklom iz algi, INCI: *Aqua & Chondrus crispus extract* (Oligogeline™ PF, Seppic, Francuska), oglašavaju se kao kozmetičke sirovine koje „trenutno“ stvaraju film na koži; film doprinosi intenzivnijoj hidraciji, glatkoj teksturi kože, utiče na smanjenje vrednosti transepidermalnog gubitka vode (engl. *TEWL*) i produžava isporuku prisutnih KAS (22).

Velika pažnja je usmerena i ka derivatima skroba, zbog kompletne biorazgradivosti i niske cene. Skrob se smatra pogodnim materijalom za obrazovanje matriks strukture, koja se relativno lako može modifikovati variranjem porekla skroba, fizičkim i/ili hemijskim postupcima, s obzirom da osnovni nedostatak ovih materijala leži u velikoj hidrofilnosti, odnosno značajnom uticaju relativne vlažnosti vazduha na njihove karakteristike. Poznavanje efekta koji se ovakvim modifikacijama skroba postiže, značajno je za razumevanje funkcionalnih karakteristika materijala (23-25). Kao i kod drugih sastojaka koji obrazuju film, i kod derivata skroba je teško izbeći

dodatak plastifikatora. Određeni oligosaharidi, polioli i lipidi su primeri plastifikatora koji su hemijski kompatibilni sa filmovima na bazi hidrokoloida. Među njima, svakako treba istaći glicerol (INCI: *Glycerin*) jer nalazi najveću primenu (24, 26).

Mnogi od derivata hitina koji su rastvorni u vodi, poput N-karboksimetil hitozana, imaju sposobnost obrazovanja filma, ali i izvesnog ugušćivanja proizvoda, dok sukcinil hitozan, osim što obrazuje film može i da vezuje značajnu količinu vode za sebe. *CosIng* baza podataka za hitozan (INCI: *Chitosan*) kao kozmetičku sirovinu navodi dve moguće funkcije u proizvodu: engl. *film forming* i *hair fixing* (27). Kozmetički proizvodi za kosu koji sadrže hitozan generalno pokazuju dobru sposobnost obrazovanja filma oko vlasi, lako češljanje i zadovoljavajuće zadržavanje kovrdža, u poređenju sa određenim sintetskim polimerima koji se mogu dodati sa istom svrhom (28). Norveška kompanija Chitinor AS, specijalizovana je za dobijanje kozmetičkih sirovina iz ljuštore račića *Pandalus borealis*. Jedna od kozmetičkih sirovina u ponudi navedene kompanije je Hydamer™ CMF (INCI: *Chitosan Glycolate*), za koju se navodi da je katjonski biopolimer koji ujedno predstavlja i KAS koja štiti kožu lica ili tela obrazovanjem filma koji poseduje i umirujući efekat. Ipak, jedan od osnovnih nedostataka filmova na bazi derivata hitozana leži u njihovim mehaničkim osobinama, naročito u kontekstu pokazane sposobnosti elongacije/istezanja filma (29).

Derivati celuloze su često korišćeni biopolimeri, a etilceluloza ili hidroksietilceluloza već dugi niz godina uspešno se koriste u kozmetičkim proizvodima kao ugušćivači i filmogena sredstva (20, 30).

Izvestan filmogeni efekat pripisuje se i gumama različitog porekla (ksantan, arapska, akacija, guar guma, ili njihovi derivati poput hidroksipropil guar gume), ali sa povećanjem koncentracije ovih sastojaka, primećeno je da proizvod često poprima nezadovoljavajuće senzorne karakteristike (20).

Egzopolisaharidi su noviji predstavnici polisaharida koje sintetišu pojedine vrste biljaka, bakterija ili gljivica prilikom obrazovanja svog zaštitnog biofilma. Jedan od do sada najbolje istraženih egzopolisaharida je pululan koga iz skroba stvara gljivica *Aureobasidium pullulans*. Pululan (INCI: *Pullulan*) se može koristiti za pripremu tankih filmova koji na koži ne opterećuju korisnika, ali poseduju dobre mehaničke karakteristike i stabilni su u širokom rasponu temperatura (1). Ovaj sastojak ima i status farmaceutskog ekscipijensa, a zvanična monografija prvi put je uvedena u Ph.Eur.8.3 (31).

Aminokiseline i hidrolizati proteina primer su sirovina kod kojih molekulska masa značajno utiče na stepen adsorpcije na kožu i kosu, sposobnost penetracije i interakcije sa drugim sastojcima. Kao opšte pravilo, prihvaćeno je da što je veća molekulska masa, izraženiji je filmogeni efekat, a manja je moć penetracije ove grupe materijala. Drugim rečima, dovoljno mali molekuli mogu penetrirati i kroz kutikulu dlake, te doći i do

korteksa, odnosno, molekulska masa određuje da li će efekat vlaženja biti dominantno površinski, ili može obuhvatiti i dublje slojeve kože ili kose. Stoga, u kozmetičkim proizvodima za kosu doprinose volumenu i sjaju, olakšavaju češljanje i poboljšavaju elastičnost vlasi, zadržavaju vlažnost i potpomažu obnavljanje određenih struktura, dok u sastavu proizvoda za lice i telo, poboljšavaju elastičnost kože posredstvom vlažećeg i filmogenog efekta (30).

Želatina (INCI: *Gelatin*) se koristi kao sastojak koji poboljšava konzistenciju, povećava elastičnost i stabilnost mnogih proizvoda. Kao posledica pojave goveđe spongiformne encefalopatije i određenih religijskih razloga, želatina ribljeg porekla se danas dominantno koristi kao filmogeni sastojak i ugušćivač u kozmetičkim proizvodima (32, 33).

Huminska kiselina (INCI: *Humic acids*) predstavlja jednu od najzastupljenijih organskih makromolekula na Zemlji, koju karakteriše snažna adsorpcija na organske i neorganske materijale, helatna i redukujuća svojstva. Uvid u hemijsku strukturu ove kiseline otkriva prisustvo aromatičnih prstenova, ugljovodoničnih lanaca i anjonskih funkcionalnih grupa. Takve strukturne karakteristike omogućavaju hemijske interakcije posredstvom različitih mehanizama (34). Snažna svojstva adsorpcije od naročitog su značaja za modifikovanje površine materijala posredstvom formiranja filma, ali za sada *CosIng* baza podataka za ovu kozmetičku sirovinu navodi samo ulogu kondicionera kože (35).

Biopolimeri dobijeni iz svile spadaju u novije kozmetičke sirovine sa filmogenim svojstvima, a dobijeni su odgovarajućim patentno zaštićenim biotehnološkim postupcima (npr. *Silkgel* i *Silkbeads* linije kozmetičkih sirovina kompanije AMSilk, Nemačka). Proizvođač navodi da se posredstvom obrazovanja filma na površini kože, od ovih kozmetičkih materijala može očekivati i zaštita kože od različitih zagađenja (tzv. *anti-pollution* efekat) i efekat fiksiranja boja/pigmenata za mesto primene, ukoliko je reč o dekorativnoj kozmetici, čineći ove kozmetičke sirovine multifunkcionalnim materijalima (36).

Primena smeša kozmetičkih materijala koji obrazuju film

Kombinovanje dva ili više filmogenih sastojaka nekada pruža mogućnost za unapređenje ili modifikovanje fizičkih svojstava pojedinačnih sirovina, sa ciljem dobijanja funkcionalnih sistema. U literaturi se mogu naći brojni primeri karakterizacije smeša sirovina različite vrste i porekla. Primera radi, karakteristike disperzija celuloze mogu se modifikovati njenim mešanjem sa sintetskim polimerima poput PVP ili kopolimerima akrilne kiseline, čime se povećava mehanički integritet filma. Ipak, ukoliko je cilj formulirati proizvod baziran na prirodnim sastojcima, derivati celuloze se moraju mešati sa drugim polimerima prirodnog porekla (npr. celuloza/hitozan ili

celuloza/skrob/lignin, kod kojih je pokazano da celuloza i lignin doprinose integritetu, a skrob elastičnosti filma) (37).

Filmovi formulisani isključivo na bazi polisaharida ili proteina često imaju nezadovoljavajuća mehanička svojstva, te se i u tom slučaju intenzivno ispituje primena filmova dobijenih mešanjem dva ili više filmogena materijala. S druge strane, smatra se da dodatak optimalne vrste i količine masnog sastojka (lipidne komponente) može doprineti poboljšanju fizičkih svojstava filmova na bazi proteina. Iako bi se tačan mehanizam morao ispitati za svaku masnu komponentu, generalno se smatra da njihovo prisustvo ojačava proteinsku mrežu, a time i kompaktnost nastalog filma (38).

Međutim, većina istraživanja ovih materijala zasniva se na primeni sintetskih polimera rastvorenih/dispergovanih u pogodnom rastvaraču. U tom slučaju, vreme potrebno za obrazovanje filma na koži zavisi od isparljivosti rastvarača, temperature okoline i stepena hidratisanosti kože. U novijim radovima, ispituje se potencijal primene hibridnih matriks sistema kombinovanjem organskih i neorganskih materijala poput ureasil-polieter sistema, koje navodno odlikuje visoka transparentnost, a zadovoljavajući odnos mehaničke otpornosti i elastičnosti, što su osnovni preduslovi za primenu ovakvih sistema u kozmetičkoj industriji (11).

Primena filmogenih materijala u različitim formulacijama kozmetičkih proizvoda

Filmovima se generalno smatraju tanki, fleksibilni slojevi polimera sa ili bez dodatka plastifikatora. S obzirom da im je debljina takva da ih korisnici i ne osećaju na svojoj koži ili adneksima, smatra se da će biti i bolje prihvaćeni od nekih konvencionalnih proizvoda. Osim toga, filmovi koje obrazuju kozmetički proizvodi mogu obezbediti ciljanu isporuku i/ili brži početak efekta KAS, produženi kontakt sa mestom primene, manje čestu upotrebu i unapređenu efikasnost proizvoda. Uz to, „idealni” film bi trebalo da obezbedi i zadovoljavajući kapacitet za inkorporiranje KAS i željeni način njihovog oslobađanja. Iz pobrojanih razloga, izraz „film” se sve češće navodi u brošurama o kozmetičkim sastojcima, bilo kada je reč o anticipiranoj ulozi u proizvodu ili efektu te sirovine na mestu primene kozmetičkog proizvoda. Međutim, shodno Uredbi EU 1223/2009 i Uredbi EU 655/2013, navedene tvrdnje o kozmetičkim filmogenim sastojcima ne smeju se pripisivati gotovom kozmetičkom proizvodu koji ih sadrži, ukoliko iznete/obeležene tvrdnje nisu na odgovarajući način potkrepljene dokumentacijom o proceni efekata tog kozmetičkog proizvoda (9, 39).

***Anti-age* kozmetički proizvodi**

Smatra se da sektor *anti-age* kozmetike podleže najintenzivnijim promenama u okviru ove grane industrije, delimično zato što korisnici ovih proizvoda očekuju ne

samo dugoročne efekte, već i efekte koji su vidljivi neposredno nakon primene. Stoga su razvijeni proizvodi sa tzv. *lifting* efektom, koji mogu da pružaju i dodatni *soft focus* efekat. Trenutni *lifting* efekat se postiže upravo obrazovanjem filma na koži koji pruža dominantno subjektivni osećaj zatezanja, ali izvesno vreme uspeva i da, donekle, „smanji” opuštenost kože. Kako bi se obrazovao ovakav film na koži, obično se koriste filmogeni sastojci iz grupe proteina i/ili sintetskih polimera. Međutim, primećeno je da navedeni proizvodi često podležu reformulaciji, kako bi se prevazišli određeni nedostaci na koje su ukazali korisnici - lepljivost ili nezadovoljavajući senzorni profil proizvoda (30). Dodatkom filmogenih sastojaka koji ujedno obezbeđuju i specifično prelamanje svetlosti na površini kože, privremeno se smanjuje izraženost finih linija i bora. Primer kozmetičke sirovine kojom se takav efekat postiže je Dow Corning® 9701 Cosmetic Powder (INCI: *Dimethicone/Vinyl Dimethicone Crosspolymer (and) Silica*), veličine čestica 1-10 µm, koja osim što obezbeđuje odgovarajuću transmisiju i rasipanje svetlosti, adsorbuje i višak sebuma sa površine kože lica (8, 30, 40). Zbog visoke cene, navedena kozmetička sirovina za sada se može primetiti samo u listi sastojaka kozmetičkih proizvoda određenih luksuznih brendova.

Iskoraci u formulisanju *anti-age* proizvoda omogućeni su i razvojem novih tehnologija, poput one patentirane od strane kompanije Silab (Francuska), koja je razvila biopolimer velike molekulske mase na bazi proteina badema (INCI: *Water (and) Prunus amygdalus dulcis (Sweet Almond) Seed Extract*; trgovačkog naziva Polylift®). Proizvođač navodi da ovaj kozmetički sastojak omogućava dobro rasprostiranje proizvoda po koži, i stvaranje filma koji „smanjuje” dubinu bora i finih linija kože. Pokazano je da je ovaj kompleks proteina visoko kompatibilan sa proteinima kože, da je lako rastvoran u vodi, ali i da je film koji obrazuje zadovoljavajuće elastičnosti. U specifikaciji, proizvođač ističe da se ovaj biopolimer jednostavno primenjuje u formulaciji i proizvodnji kozmetičkih proizvoda (41). Važno je istaći da u ovoj i sličnim kozmetičkim sirovinama, proces unakrsnog vezivanja povećava broj hidrofobnih grupa u lancima proteina, hidrofobne interakcije su na taj način brojnije, te je poboljšan i afinitet takve sirovine ka lipidima kože. To doprinosi dugotrajnijem efektu zatezanja, koje korisnik subjektivno oseća na koži. Međutim, ne treba izgubiti iz vida da iako *lifting* efekat na koži treba da bude primetan (čineći mikroreljef kože glatkim i mekšim na dodir, a nesavršenosti kože manje vidljivim), on ne sme biti neprijatan i opterećivati korisnika (30).

Kozmetički proizvodi za zaštitu od sunca

Od savremenih formulacija proizvoda za zaštitu od sunca, očekuje se ne samo da budu efikasni, već i da pruže izvesnu vodootpornost (što je deklarirano kroz tvrdnje vodootporan/*water resistant* ili veoma vodootporan/*very water resistant*), a da pri tome zadrže optimalan profil senzornih karakteristika. Prema tome, jasno je da se očekuje da

nakon primene na koži obrazuju film koji određeno vreme mora biti otporan na različite uticaje (voda, znoj, trenje), kako bi se korisniku pružio deklarirani nivo zaštite (42). Film koji na koži obrazuju proizvodi za zaštitu od sunca donekle sprečava vodu da iz spoljašnje sredine uđe u *stratum corneum*, te smanjuje fenomen bubrenja kože kada je duže izložena vodi, a donekle sprečavaju i molekule vode da nesmetano napuštaju kožu, što je i pokazano ispitivanjem stepena hidracije kože (43). Iz navedenih razloga, često se u popisu sastojaka proizvoda mogu uočiti određeni derivati silikona i/ili alkil PVP (8). Uz to, proizvodima za zaštitu od sunca filmogeni sastojci mogu omogućiti i veći SPF i UVA-PF faktor, zbog čega se nazivaju i SPF/UVA-PF *booster*-ima. Proizvodu sa ravnomerno raspoređenim UV filterima na koži, koji će se zahvaljujući obrazovanom filmu zadržati duže vreme na mestu primene, povećava se celokupna zaštita od štetnog UV zračenja. U tu svrhu se u savremenim formulacijama koriste hidrolizovani protein pšenice/PVP krosopolimer, metilceluloza, poliestar-7 ili akrilati/oktilakrilamid kopolimeri (8).

Za nekoliko polimera koji obrazuju film, proizvođači reklamiraju da potenciraju faktor zaštite od sunca i doprinose fotostabilnosti kozmetičkog proizvoda: vinil acetat/butil maleat/izobornil akrilat kopolimer i mikrosfere polimetil metakrilata. Ali, kada se proveru u *CosIng* bazi, za te kozmetičke sastojke jedina navedena uloga je obrazovanje filma (44). Osnovni nedostatak primene filmogenih sastojaka u nekim kozmetičkim proizvodima je moguć uticaj na određene tipove ambalaže. U slučaju kozmetičkih proizvoda za zaštitu od sunca tipa aerosola, može doći do začepjenja ventila kao posledica neodgovarajućeg izbora vrste i/ili količine filmogene materije (8).

Među novijim kozmetičkim sirovinama koje se koriste za obezbeđivanje vodootpornosti kozmetičkih proizvoda za zaštitu od sunca, navodi se polimer INCI naziva *Polyester-5* (Eastman AQ™ 38S polymer, Eastman Chemical Company, SAD). U pitanju je sulfopoliestar koji se lako disperguje u vrućoj vodenoj fazi proizvoda, navodno bez potrebe za dodatkom korastvarača, surfaktanata ili drugih sastojaka. Ne zahteva naknadnu neutralizaciju, a obrazovani film se brzo suši uz zadržavanje vodootpornosti (45). Korak dalje u tvrdnjama otišla je kompanija Covestro (Nemačka), koja za svoje sirovine iz Baycusan® linije, osim doprinosa vodootpornosti proizvoda, navodi i izvesnu „otpornost na pesak” (tj. otpornost na uklanjanje proizvoda sa kože trenjem). U pitanju su pretežno tečni poliuretanski polimeri koji se lako disperguju u vodenoj fazi kozmetičkog proizvoda (Tabela I) (46).

Tabela I Pregled kozmetičkih materijala koji obrazuju film iz Baycusan® linije (46).

Table I Overview of the cosmetic film-forming materials from the Baycusan® portfolio (46).

Trgovački naziv kozmetičke sirovine	Opis kozmetičke sirovine dat od strane proizvođača	INCI ime
Baycusan® C 1000	Polimer tečne konzistencije, koji se lako disperguje u vodi, pogodan za kozmetičke proizvode za zaštitu od sunca, za negu kože ili proizvode iz grupe dekorativne kozmetike	<i>Polyurethane-34</i>
Baycusan® C 1001	Polimer tečne konzistencije, koji se lako disperguje u vodi, pogodan za kozmetičke proizvode za negu kože ili za kosu	<i>Polyurethane-34</i>
Baycusan® C 1003	Polimer tečne konzistencije, koji se lako disperguje u vodi, pogodan za kozmetičke proizvode za negu kože ili proizvode dekorativne kozmetike	<i>Polyurethane-32</i>
Baycusan® C 1004	Polimer tečne konzistencije, koji se lako disperguje u vodi, pogodan za kozmetičke proizvode za zaštitu od sunca, za negu kože ili proizvode iz grupe dekorativne kozmetike	<i>Polyurethane-35</i>
Baycusan® C 1005	Polimer čvrste konzistencije (prašak), pogodan za kozmetičke formulacije za negu kože ili proizvode dekorativne kozmetike	<i>Methoxy PEG-11 / Methoxy PEG-17 /HDI Isocyanurate Trimer Crosspolymer</i>
Baycusan® C 1008	Polimer tečne konzistencije, koji se lako disperguje u vodi, pogodan za kozmetičke proizvode za kosu	<i>Polyurethane-48</i>
Baycusan® C 2000	Polimer tečne konzistencije koji se disperguje u alkoholu, pogodan za kozmetičke proizvode za zaštitu od sunca	<i>Polyurethane-64</i>

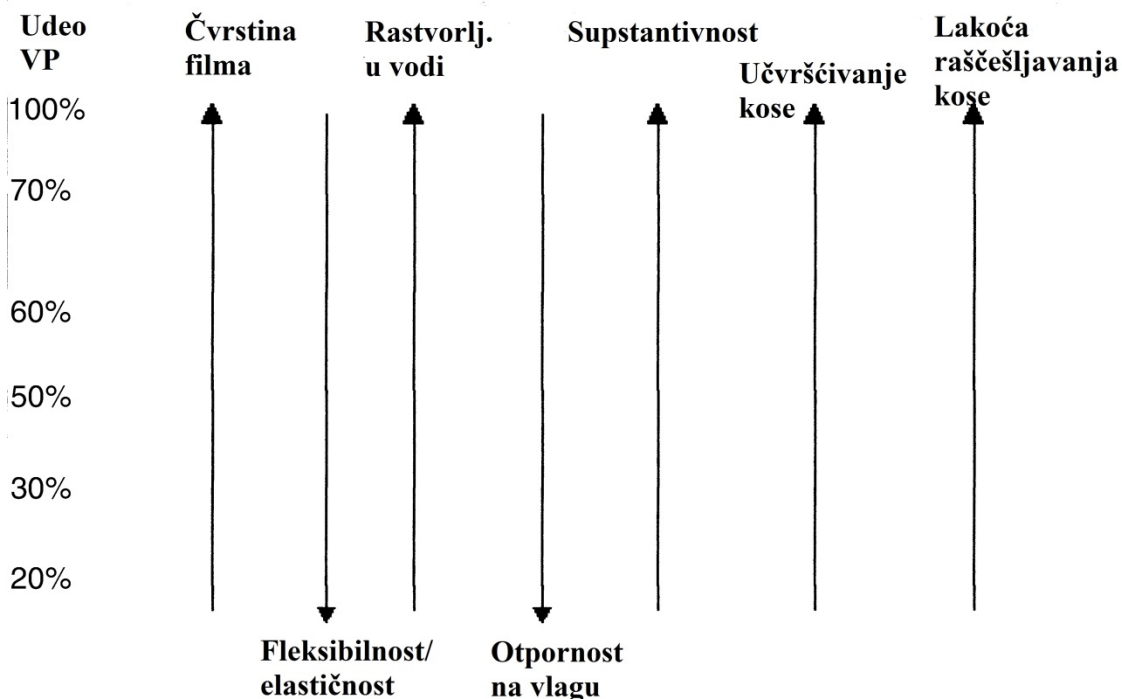
Kozmetički proizvodi za oblikovanje/stilizovanje kose

Iako se kozmetički proizvodi za oblikovanje/stilizovanje kose na tržištu nalaze u različitim oblicima, osnovu formulacije najčešće čini rastvor/disperzija jednog ili više filmogenih polimera, u koji/koju se inkorporiraju i druge kozmetičke sirovine sa ciljem postizanja npr. zaštitnog ili kondicionirajućeg efekta (12). Osnovna uloga ovih (ko)polimera je da obrazuju film oko vlasi kose, koji u određenoj meri treba i da spaja više vlasi kose. Takvi polimeri se obično inkorporiraju u kozmetičke proizvode tipa gela, naravno uz mnoge druge sastojke. Gel proizvodi ove namene ne bi smeli da dodatno upijaju vodu i stvaraju prekomernu lepljivost, ali ni da dovode do krunjenja

obrazovanog filma nakon sušenja. Ukoliko do toga ipak dođe, film se mora spontano raspadati do sitnih čestica, koje nisu vidljive golim okom. Dodatno, neki polimeri inherentno obrazuju filmove većeg sjaja od drugih, što se takođe uzima u obzir prilikom razvoja formulacije (12, 16).

Najčešće se koriste sintetski polimeri poput PVP, kopolimeri VP/VA ili VP/DMAEMA, oktilakrilamid/akrilat/butilaminoetil metakrilat kopolimer ili polikvati, dok polimeri prirodnog porekla nalaze nešto ređu primenu. Ukoliko je potreban dodatak plastifikatora, obično su u pitanju tečni parafin, dimetikon ili ricinusovo ulje (8, 30).

Konačno, od velike je važnosti da se film obrazovan na kosi lako uklanja prilikom njenog pranja, što nije slučaj kod proizvoda sa anjonskim polimerima čija neutralizacija nije adekvatno sprovedena, pa na kosi mogu da ostave neželjeni beli trag nakon pranja (12).



Slika 1. Shematski prikaz uticaja odnosa VP i VA u kopolimeru na različite karakteristike filmogenog materijala koje mogu biti od značaja u proizvodima za stilizovanje kose (12).

Figure 1. Schematic representation of VP and VA ratio and its influence on diverse characteristics of the copolymer when used as a film-former in hair styling products (12).

Filmogeni sastojci u lakovima za nokte

Iako se na tržištu može naći sve veći broj materijala koji obrazuju film, još uvek najzastupljeniji filmogeni sastojak u lakovima za nokte je nitroceluloza. Sama nitroceluloza obrazuje čvrst, krt film, te je neophodno modifikovati ga dodatkom smola i plastifikatora, koji će doprineti fleksibilnosti i sjaju. Plastifikatori (dibutil ftalat, estri kamfora ili limunske kiseline) i smole se dodaju da modifikuju adhezivnost, čvrstinu i elastičnost obrazovanog filma, dok rastvarači predstavljaju vehikulum i daju formulaciji tečnu konzistenciju odgovarajućeg viskoziteta, ponašanja prilikom nanošenja četkicom i vremena sušenja (30, 47).

Nitroceluloza se označava kao „primarno” filmogeno sredstvo u lakovima za nokte, čiji film je donekle permeabilan, i dozvoljava razmenu gasova između nokatne ploče i okoline, što je neophodno za održavanje njenog dobrog stanja. Kao primeri drugih filmogenih sredstava mogu se navesti različiti vinil polimeri, (ko)polimeri metakrilata i akrilata, estri akrilata, akrilamidi, kao i derivati celuloze (npr. celuloza acetat propionat) (4, 8).

Smole (engl. *resins*) takođe se u širem smislu ubrajaju u filmogene materijale. Hemijski, to su polimeri čvrste ili gumaste konzistencije kada su u čistom stanju. Osim što poboljšavaju adheziju proizvoda za nokat, smole laku daju i karakterističan sjajan izgled, uz izvesnu fleksibilnost i otpornost. Obično se razlikuju dva tipa smola — čvrste, sjajne smole (koje neki autori takođe ubrajaju u „primarne” filmogene materijale) i meke smole (tzv. „sekundarni” filmogeni sastojci), a koriste se u različitim koncentracijama zavisno od željenih karakteristika laka za nokte. Danas se obično koriste toluensulfonamid/epoksi smola, saharoza benzoat, poliestri, akrilati, metakrilati, polivinil butiral ili njihove smeše (8). Saharoza benzoat (INCI: *Sucrose benzoate*) je kozmetička sirovina interesantna po tome što joj se ujedno pripisuje i uloga film-formirajućeg sredstva i plastifikatora (48).

Tokom formulacionih studija mora se definisati odgovarajući odnos „primarnih” i „sekundarnih” filmogenih sastojaka, koji će dovesti do obrazovanja filma sa optimalnim vremenom sušenja i svojstvom elastičnosti. Prevelika koncentracija „sekundarnih” filmogenih materijala može dovesti do sporijeg sušenja i formiranja previše mekanog filma, dok se njihova nedovoljna količina vezuje za obrazovanje krtih filmova, nakon kratkog vremena sušenja (8).

Zaključak

Među kozmetičkim sirovinama na tržištu nalaze se i oni materijali kojima je jedna od osnovnih uloga da obrazuju film na mestu primene. Poznati su i kao film-formirajući materijali (film-formeri), a prema *CosIng* bazi podataka ih je čak 965. Takvi kozmetički materijali mogu naći primenu u različitim vrstama kozmetičkih proizvoda, sa ciljem

njihove stabilizacije, obezbeđivanja vodootpornosti, efekta hidracije i zatezanja kože lica i vrata, povećanja efekta zaštite kože od sunca (SPF/UVA-PF *boosting*), kao i dobijanja efikasnijih proizvoda za oblikovanje/stilizovanje kose ili dekorisanje noktiju. Formulatorima su na raspolaganju materijali veoma različitog porekla i osobina, te su navedene sirovine sve češće deo savremenih kozmetičkih proizvoda. Međutim, izbor najpogodnijeg filmogenog sastojka i njegove koncentracije nije lak zadatak. Odluku često ne olakšava ni uvid u specifikacije filmogene sirovine, dostupne od strane proizvođača, s obzirom da se tim putem uglavnom ističu njihove prednosti. To zahteva kritičko razmatranje mnogih aspekata, čak i od strane iskusnih formulatora, što je zatim praćeno brojnim probama na laboratorijskom nivou. Uloga ovih materijala u kozmetičkom proizvodu mora se proceniti holistički: ispitati ih najpre pojedinačno, zatim u smeši sa drugim kozmetičkim sirovinama i, konačno, kao deo završne formulacije kozmetičkog proizvoda.

Kozmetički efekti film-formirajućih sirovina na koži i kosi koji se navode u materijalima njihovih proizvođača, ne mogu se direktno pripisati i gotovom kozmetičkom proizvodu koji ih sadrži, već isključivo ukoliko su na odgovarajući način potkrepljeni dokumentacijom o proceni efekata tog kozmetičkog proizvoda.

Naravno, povećana primena ove grupe kozmetičkih materijala povećala je interesovanje organizacija poput SCCS, te se očekuje skoro objavljivanje stručnih mišljenja o bezbednosti primene nekoliko filmogenih sastojaka. Za sada je pripremljeno i otvoreno za diskusiju mišljenje o kopolimerima stirena i akrilata.

Ipak, od ove grupe kozmetičkih sirovina se dosta očekuje, pre svega u kontekstu prevazilaženja nedostataka koji se povezuju sa „konvencionalnim” vrstama kozmetičkih proizvoda, poput učestalosti primene i lakog (neželjenog) uklanjanja sa mesta primene.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja R. Srbije na podršci posredstvom projekta TR34031 i bilateralnog projekta sa R. Nemačkom broj 451-03-01413/2016-09/10.

Literatura

1. Karki S, Kim H, Na S-J, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11:559–74.
2. <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.results&function=28&search> [cited 2018 March 10]
3. Eixarch H, Andrew D. Future regulatory changes affecting cosmetic ingredients. *SÖFW J.* 2017;143:46-9.
4. Elsner P, Maibach HI (eds). *Cosmeceuticals: Drugs vs. Cosmetics.* New York: Marcel Dekker Inc; 2000.
5. Schroeder W. *Sustainable cosmetic product development.* Carol Stream: Alluredbooks, SAD, 2011.
6. El Miri H, Abdelouahdi K, Barakat A, Zahouily M, Fihri A, Solhy A, et al. Bio-nanocomposite films reinforced with cellulose nanocrystals: Rheology of film-forming solutions, transparency, water vapor barrier and tensile properties of films. *Carbohydr Polym.* 2015;129:156–67.
7. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=ref_data.functions [cited 2018 March 10]
8. Baki G, Alexander KS. *Introduction to cosmetic formulation and technology.* New Jersey: John Wiley & Sons; 2015.
9. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 Nov 2009 on cosmetic products (consolidated version of 25/12/2017 available from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20171225>).
10. Dederen JC, Chavan B, Rawlings AV. Emollients are more than sensory ingredients: the case of Isostearyl Isostearate. *Int J Cosmet Sci.* 2012;34:502–10.
11. Souza LK, Bruno CH, Lopes L, Pulcinelli SH, Santilli CV, Chiavacci LA. Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. *Colloids Surf B.* 2013;101:156–61.
12. Martiny S. Acetylenic polymers for hair styling products. *Int J Cosmet Sci.* 2002;24:125-34.
13. Frederiksen K, Guy RH, Petersson K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;91:9–15.
14. Lunter DJ, Daniels R. New film forming emulsions containing Eudragit® NE and/or RS 30D for sustained dermal delivery of nonivamide. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;82:291–8.
15. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=60154 [cited 2018 March 10]
16. Liu Y, Liu YJ, Hu J, Ji FL, Lv J, Chen SJ, et al. Development of a smart, anti-water polyurethane polymer hair coating for style setting. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38:305–11.
17. Sahota A (ed). *Sustainability: How the Cosmetics Industry is Greening Up.* Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2014.
18. Nazir H, Zhang W, Liu Y, Chen X, Wang L, Naseer MM, et al. Silicone oil emulsions: strategies to improve their stability and applications in hair care products. *Int J Cosmet Sci.* 2014;36:124–33.

19. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/2667/699253/DOWSIL-FA-4004-ID-Silicone-Acrylate> [cited 2018 March 10]
20. Gilbert L, Picard C, Savary G, Grisel M. Rheological and textural characterization of cosmetic emulsions containing natural and synthetic polymers: relationships between both data. *Colloids Surf A*. 2013;421:150–63.
21. Bai H, Sun Y, Xu J, Dong W, Liu X. Rheological and structural characterization of HA/PVA-SbQcomposites film-forming solutions and resulting films as affected by UV irradiation time. *Carbohydr Polym*. 2015;115:422–31.
22. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/1431/637810/OLIGOGELINE-PF> [cited 2018 March 10]
23. Bonacucina G, Di Martino P, Piombetti M, Colombo A, Roversi F, Palmieri GF. Effect of plasticizers on properties of pregelatinised starch acetate (Amprac 01) free films. *Int J Pharm*. 2006;313:72–7.
24. Lopez OV, Garcia MA, Zaritzky NE. Film forming capacity of chemically modified corn starches. *Carbohydr Polym*. 2008;73:573–81.
25. Tarvainen M, Peltonen S, Mikkonen H, Elovaara M, Tuunainen M, Paronen RP, et al. Aqueous starch acetate dispersions as a novel coating material for controlled release products. *J Control Release* 2004;96:179–91.
26. Lopez OV, Zaritzky NE, Garcia MA. Physicochemical characterization of chemically modified corn starches related to rheological behavior, retrogradation and film forming capacity. *J Food Eng*. 2010;100:160–8.
27. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=75065 [cited 2018 March 10]
28. Chen RH, Heh RS. Skin hydration effects, physico-chemical properties and vitamin E release ratio of vital moisture creams containing water-soluble chitosans. *Int J Cosmet Sci*. 2000;22:349-60.
29. Thakhiew W, Champahom M, Devahastin S, Soponronnarit S. Improvement of mechanical properties of chitosan-based films via physical treatment of film-forming solution. *J Food Eng*. 2015;158:66–72.
30. Salvador A, Chisvert A (eds). *Analysis of Cosmetic Products*. Amsterdam: Elsevier; 2007.
31. *European Pharmacopoeia*, 8th edition, 3rd supplement, Strasbourg: Council of Europe, 2015.
32. Boran G, Regenstein JM. Fish Gelatin. *Adv Food Nutr Res*. 2010;60:119-43.
33. Hoque MS, Benjakul S, Prodpran T. Effect of heat treatment of film-forming solution on the properties of film from cuttlefish (*Sepia pharaonis*) skin gelatin. *J Food Eng*. 2010;96:66–73.
34. Ata MS, Wojtal P, Zhitomirsky I. Electrophoretic deposition of materials using humic acid as a dispersant and film forming agent. *Colloids Surf A*. 2016;493:74–82.
35. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=56403 [cited 2018 March 10]
36. <https://www.amsilk.com/industries/cosmetic-ingredients/> [cited 2018 March 10]

37. Saarikoski E, Rissanen M, Seppälä J. Effect of rheological properties of dissolved cellulose/microfibrillatedcellulose blend suspensions on film forming. *Carbohydr Polym.* 2015;119:62–70.
38. Hanani ZAN, O'Mahony JA, Roos YH, Oliveira PM, Kerry JP. Extrusion of gelatin-based composite films: Effects of processing temperature and pH of film forming solution on mechanical and barrier properties of manufactured films. *Food Packag Shelf Life* 2014;2:91–101.
39. Commission Regulation (EU) No 655/2013 of 10 July 2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products. *OJEU* 190/31-34.
40. <https://knowledge.ulprospector.com/692/pcc-soft-focus-technology/> [cited 2018 March 10]
41. http://www.silab.fr/produit-35-polylift_usa.html [cited 2018 March 10]
42. Puccetti G. Water-resistant sunscreens for skin protection: an in vivo approach to the two sources of sunscreen failure to maintain UV protection on consumer skin. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37:613–9.
43. Shyr T, Ou-Yang H. Sunscreen formulations may serve as additional water barrier on skin surface: a clinical assessment. *Int J Cosmet Sci.* 2016;38:164–9.
44. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=80543 [cited 2018 March 10]
45. <http://www.eastman.com/Products/Pages/ProductHome.aspx?product=71001871&selectorType=Generic&categoryName=Water-Dispensible+Polymers> [cited 2018 March 10]
46. <https://www.coatings.covestro.com/en/Products/Baycusan/Baycusan-Product-List.aspx> [cited 2018 March 10]
47. Sun C, Koppel K, Adhikari K. Sensory factors affecting female consumers' acceptability of nail polish. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37:642–50.
48. http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=38378 [cited 2018 March 10]

Film-forming materials in contemporary formulations of cosmetic products

Ivana Pantelić*, Snežana Savić, Jela Milić, Gordana Vuleta

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

*Corresponding author:

Doc. dr Ivana Pantelić, e-mail: ivana.pantelic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Film-formers are cosmetic raw materials responsible for generating a film after their application. Recently, a certain expansion of these materials is noted, with numerous alleged functions and effects on skin or its appendages, making them a true example of multifunctional ingredients. CosIng database currently lists 965 ingredients with the recognized film-forming function. This paper offers a review of different types of film-formers as cosmetic raw materials, their properties and possible combinations in cosmetic products for skin, hair or nails. Although film-forming materials increasingly form part of contemporary cosmetic formulations, the paper mentions only the groups of cosmetic products that contain them in larger amounts, such as anti-age cosmetic products (lifting effect), sunscreens (water resistance and SPF/UVA-PF boosting), hair styling products and nail polishes. In line with the increase in their use, the Scientific Committee on Consumer Safety, operating within the European Commission, has announced recent development of scientific opinions on several cosmetic raw materials with film-forming properties.

Keywords: film-formers; (bio)polymers; functions in cosmetic products; cosmetic effects on skin and hair.

Prilozi – Contributions

Izveštaj sa 69. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Kopaonik, 24.05-27.05.2018.

25.05.2018.

Seminar 1.

Savremeno lečenje bola i glavobolje

Rešenje broj:153-02-507/2018-01 od 05.03.2018

Evidencioni broj: B-1/18

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za farmaceute, lekare i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa patofiziologijom i klasifikacijom bola i savremenim pristupom lečenju bola
2. Upoznavanje sa mehanizmom analgetičkog dejstva, neželjenim efektima, indikacijama i kontraindikacijama neopioidnih, opioidnih i adjuvantnih analgetika
3. Upoznavanje sa patogeneзом, kliničkim manifestacijama, nefarmakološkim merama i farmakoterapijom najčešćih glavobolja
4. Upoznavanje sa patogeneзом, kliničkim manifestacijama, nefarmakološkim merama i farmakoterapijom kancerskog bola
5. Upoznavanje sa savremenim farmaceutskim oblicima analgetika
6. Upoznavanje sa klinički značajnim interakcijama analgetika
7. Analiziranje slučajeva iz farmaceutske prakse, sa aspekta farmakoterapije i primene nefarmakoloških mera

PROGRAM SEMINARA 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Patogeneza i principi lečenja bola – neopioidni analgetici	predavanje	Van. prof. dr Maja Tomić
9.30-10.00	Lečenje najčešćih glavobolja u populaciji odraslih	predavanje	Doc. dr Jasna Zidverc-Trajković
10.00-10.30	Lečenje kancerskog bola	predavanje	Dr Jelena Dimitrijević, specijalista interne medicine
10.30-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11.30-12.00	Opioidni i adjuvantni analgetici u savremenom lečenju bola	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović-Petrović
12.00-12.30	Savremeni farmaceutski oblici analgetika	predavanje	Van. prof. dr LJiljana Đekić
12.30-13.00	Klinički značajne interakcije lekova koji se koriste u terapiji bola	predavanje	Van. prof. dr Sandra Vezmar-Kovačević
13.00-13.30	Diskusija		
13.30-14.30	Pauza za ručak		
14.30-16.00	Analiza slučajeva iz farmaceutske prakse – lečenje različitih bolnih stanja	radionica	Doc. dr Ana Micov
16.00-16.30	Testi evaluacija seminara		

Satelitski simpozijumi- Kongresna sala hotela Grand

17:00-17:30: NELT CO: Da li su svi ibuprofeni za decu isti?,

prof. dr Srđan Pešić, Klinički farmakolog, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet Niš

17:30-18:00: BOSNALIJEK: Enterofuryl Stop® u terapiji akutne dijareje,

prof. dr Nenad Ugrešić

- 18:00-18:30: ADOC:** Terapijski izazov u lečenju GERB-a ;
Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog trakta- IBS,
prof. dr Ivan Jovanović, Klinika za gastroenterologiju i
hepatologiju, KCS
- 18:30-19:00: HEMOFARM:** Enzimi u funkciji zdravlja i lepote kože –
mucopolysaccharidase & photoliase
Nevena Nikolić, produkt menadžer, Hemofarm
- 19:00-19:30: BOEINGER INGELHEIM:** Respimat-inhaler skrojen po meri
pacijenata, dr Slobodan Petrović
- 19:30-20:00: A&D PHARMA:** Savremeni aspekti primene probiotika,
prof. dr Ivan Jovanović, Klinika za gastroenterologiju i
hepatologiju, KCS
- 20:00-20:30: PHARMASWISS:** Istine i zablude o ibuprofenu,
prof dr Goran Tulić, Klinika za ortopedsku hirurgiju i
traumatologiju, KCS

26.05.2018.

Seminar 2.

Bezbednost kozmetičkih proizvoda

Rešenje broj:153-02-507/2018-01 od 05.03.2018

Evidencioni broj: B-7/18

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

Da se farmaceutima kao zdravstvenim profesionalcima koji u svakodnevnom radu u apoteci dolaze u kontakt sa kozmetičkim proizvodima (KP) različite namene prenesu najnovije informacije o zahtevima zakonskih propisa Evropske unije (EU) koji će uskoro biti implementirani u Republici Srbiji o kvalitetu, efikasnosti, a posebno bezbednosti KP i odgovornostima koje farmaceut ima u odnosu na pravilno preporučivanje KP i savetovanje pacijenata/korisnika o bezbednoj upotrebi KP (tumačenju tvrdnji i kompletne deklaracije KP), kao i o ulozi farmaceuta u proceni bezbednosti KP.

Upoznavanje sa zakonskim statusom u EU i karakteristikama nekih od ključnih kozmetičkih sastojaka u formulaciji KP, a koji se često naglašavaju kao iritansi, alergeni i bezbednosno rizični sastojci (konzervansi, boje/pigmenti, UV filteri, nanomaterijali).

Edukacija u pogledu novina vezanih za mikrobiološku zaštitu KP, zahtevima vezanim za izradu/proizvodnju KP (kozmetički GMP) i procenu mikrobiološkog kvaliteta i stabilnosti KP, sa ciljem procene njihove ukupne bezbednosti.

Iznošenje ključnih stavova vezanih za zahteve i metodologiju toksikološke procene KP, posebno sa aspekta zabrane testova na životinjama.

Upoznavanje slušalaca sa karakteristikama KP iz grupe organske i prirodne kozmetike, zahtevima u pogledu sastava formulacije, kvaliteta, efikasnosti i bezbednosti i specifičnosti zakonskih propisa za ovu grupu KP, a u kontekstu procene bezbednosnog profila organskih i prirodnih KP.

PROGRAM SEMINARA 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.40	Bezbednost kozmetičkih proizvoda u Evropskoj uniji: Kozmetička uredba 1223/2009 – šta kažu evropski propisi?	predavanje	dr Snežana Savić, redovni profesor
9.40-10.10	Konzervansi, bojila/pigmenti i UV filteri u kozmetičkim proizvodima: aspekti bezbedne primene	predavanje	dr Milica Lukić, docent
10.10-10.40	Mikrobiološka bezbednost kozmetičkih proizvoda i potencijalni rizici za potrošače	predavanje	dr Danina Krajišnik, vanredni profesor
10.40-11.10	Diskusija		
11.10-11.40	Pauza		
11:40-12:10	Zašto je potrebna toksikološka procena za kozmetičke proizvode?	predavanje	Dr Danijela Đukić Ćosić, vanredni profesor
12.10-12.45	Organski i prirodni kozmetički proizvodi – koliko su zaista bezbedni?	predavanje	dr Dragana Vasiljević, vanredni profesor
12.45-13.15	Diskusija		
13.15-14.15	Pauza za ručak		
14.15-16.15	Praktična radionica Deklaracija kozmetičkog proizvoda: tumačenje informacija koje treba da sadrži	praktični primeri – vežbe, rad u grupi (tumačenje primera kroz interaktivnu diskusiju)	prof. dr Jela Milić prof. dr Snežana Savić vanr. prof. dr Dragana Vasiljević vanr. prof. dr Danijela Đukić Ćosić vanr. prof. dr Danina Krajišnik vanr. prof. dr Ljiljana Đekić doc. dr Milica Lukić
16.15-16.45	Test i evaluacija seminara		

Satelitski simpozijumi- Kongresna sala hotela Grand

17:00-17:30: ADOC: Da li vrlo dobro može da bude još bolje ?,
prof. dr Nenad Ugrešić

17:30-18:00: NELT CO: Fotosenzibilizacija – kako zaštititi i negovati kožu,
prof. Ivana Binić

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu su prisustvovala **582** registrovana učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Posebnu zahvalnost dugujemo mladim kolegicama: *Milici Popadić i Elviri Đukić*, za veliku pomoć u distribuciji štampanog materijala, registraciji učesnika, izdavanju uverenja.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

ANALIZA ANKETE SPOROVEDENE NA 69. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 582

Opšta ocena Seminara 1: 4,87

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	PROSEČNA OCENA	rang
1	Maja Tomić	156	24	4	0	0	4,83	3
2	Jasna Zidverc Trajković	146	34	4	0	0	4,77	4
3	Jelena Dimitrijević	146	34	4	1	0	4,76	5
4	Radica Stepanović Petrović	160	20	4	0	0	4,85	1
5	Ljiljana Đekić	156	24	4	0	0	4,83	3
6	Sandra Vezmar Kovačević	160	19	5	0	0	4,84	2
7	Ana Micov	160	18	6	0	0	4,84	2

Ukupno 184 upitnika

Opšta ocena Seminara 2: **4,79**

Ocene predavača

	PREDAVAČ	ODLIČAN	VRLO DOBAR	DOBAR	ZADOVOLJAVA	NE ZADOVOLJAVA	PROSEČNA OCENA	rang
1	Snežana Savić	147	13	3	1	0	4,87	2
2	Milica Lukić	150	14	10	0	0	4,80	4
3	Danina Krajišnik	174	11	5	0	0	4,91	1
4	Danijela Đukić Ćosić	170	14	7	0	0	4,85	3
5	Dragana Vasiljević	155	23	2	0	1	4,85	3
6	Jela Milić	173	11	5	1	0	4,87	2

Ukupno 194 upitnika

Predložene teme za naredne simpozijume (prenosimo iz ankete onako kako su navedene):

KVS

KOŽA

ORGANSKA KOZMETIKA

KOMUNIKACIJA U FARMACEUTSKOJ PRAKSI

DIJETETSKI SUPLEMENTI NA SRPSKOM TRŽIŠTU

INTERAKCIJA LEKOVA

ANTI AGE SUPSTANCE I PROIZVODI

ANTIHIPERTENZIVI

PRIRODNA KOZMETIKA I NJENA BEZBEDNOST

LEČENJE KANDIDIJAZE
PSIHIČKE BOLESTI
HOMEOPATIJA
VAKCINE I SERUMI
PREVENCIJA DIJABETESA
UPOTREBA I ZLOUPOTREBA ANTIBIOTIKA
IZRADA MAGISTRALNIH PREPARATA
UPOTREBA ANTIBIOTIKA I ANTIPIRETIKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI
BOLESTI STAROSNE POPULACIJE
BEZBEDNOST PRIPREME CITOSTATIČNIH LEKOVA U BOLNIČKOJ PRAKSI
TRETIRANJE FOTOŠTEĆENJE KOŽE
DEPRESIJA
AKNE
KONTRACENCIJA
BIOAKUMULACIJA I BIOMAGNIFIKACIJA TOKSIČNIH SUPSTANCI

Beograd, 21.06.2018.

Stručni i Organizacioni odbor 69. simpozijuma SFUS