

# Primjena nanočestica u kozmetici

---

**Bušić, Bruno**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:266639>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Bruno Bušić

**PRIMJENA NANOČESTICA U KOZMETICI**

ZAVRŠNI RAD

Mentorica: prof. dr. sc. Emi Govorčin Bajsić

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Emi Govorčin Bajsić

prof. dr. sc. Veljko Filipan

dr. sc. Andrej Vidak

Zagreb, rujan 2022.

*Najljepše se zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Emi Govorčin Bajsić, na ukazanom povjerenju i vođenju prilikom izradi završnoga rada.*

*Posebno se zahvaljujem roditeljima na podršci i motivaciji koju su mi pružili te ostatku obitelji i svim prijateljima za pruženu potporu tijekom proteklih godina studiranja.*

## **SAŽETAK**

Nanotehnologija kao inženjerska disciplina u progresivnom razvoju, proučava čestice u opsegu nanometarskih veličina. U svojoj širokoj primjeni, izdvojila se kao vrlo važan dio elektrotehnike, medicine, farmacije i kozmetičke industrije.

U uvodnom dijelu rada naglasak je na samoj definiciji nanotehnologije te njenoj primjeni u raznim granama industrije, uključujući i kozmetičku industriju.

Uvodni dio slijedi opis svojstava nanočestica koja su unaprijedila kozmetičku industriju i učinila ju prihvatljivijom i efikasnijom u borbi protiv oštećene kože.

Središnji dio rada detaljno je razradio neke od vrsta nanočestica na što se nadovezuje dio o penetraciji spomenutih nanočestica kroz kožu putem kozmetičkih proizvoda te njihov utjecaj na zdravstveno stanje čovjeka.

Zaključak na pregledan način objedinjuje sve prethodno navedene dijelove rada.

*Ključne riječi:* nanotehnologija, kozmetička industrija, nanočestice, penetracija nanočestica

## **ABSTRACT**

Nanotechnology as an engineering discipline in a progressive development studies particles in the nanometer size. In its wide application, it stood out as an important part of electrical engineering, medicine, pharmaceutical and cosmetic industries.

In the introduction, the emphasis is on the definition of nanotechnology and its application in various sectors of industry, including the cosmetic industry.

The introduction follows a description of the nanoparticle properties that have advanced the cosmetic industry and made it more acceptable and effective in the reduction of damaged skin.

The formulation of some types of nanoparticles was explained, which is followed by the explanation of the penetration of nanoparticles from the cosmetic products through the skin and their impact on human health.

In the conclusion overview of all previously mentioned parts was shown.

*Key words:* nanotechnology, cosmetic industry, nanoparticles, penetration of nanoparticles

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. KOZMETIKA, KOZMECEUTICI I NANOKOZMETIKA</b> .....	2
<b>2.1. Nanotehnologija: Definicija i primjena</b> .....	3
<b>2.2. Svojstva nanomaterijala</b> .....	3
<b>3. NANOMATERIJALI KORIŠTENI U KOZMETICI</b> .....	5
<b>3.1. Načini dobivanja nanočestica</b> .....	5
<b>3.2. Kubosomi</b> .....	6
<b>3.3. Liposomi</b> .....	9
3.3.1. Indikacije za liposome kao nosače lijekova u kozmetici .....	11
<b>3.4. Nanoemulzije</b> .....	14
<b>3.5. Niosomi</b> .....	15
<b>3.6. Micele</b> .....	15
<b>3.7. Nanokapsule</b> .....	16
<b>3.8. Čvrste lipidne nanočestice</b> .....	16
<b>3.9. Nanokristali</b> .....	16
<b>3.11. Dendrimeri</b> .....	17
<b>3.12. Odabrani kozmetički proizvodi koji sadrže nanomaterijale</b> .....	17
<b>4. MEHANIZAM PENETRACIJE NANOČESTICA U KOŽU</b> .....	19
<b>4.1. Struktura kože</b> .....	19
4.1.1. Epidermis.....	20
<b>4.2. Mehanizam penetracije</b> .....	21
<b>5. UTJECAJ NANOČESTICA NA LJUDSKO ZDRAVLJE</b> .....	22
<b>5.1. Kozmetička sigurnosti i briga o zdravlju</b> .....	22
<b>5.2. Metode karakterizacije za procjenu sigurnosti nanočestica u kozmetici</b> .....	22
<b>5.3. Toksičnost nanomaterijala u kozmetici</b> .....	23
<b>5.4. Nanotoksičnost dišnih i krvožilnih sustava</b> .....	24
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	27
<b>7. LITERATURA</b> .....	28
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	34

## 1. UVOD

Nanotehnologija se može definirati kao dio inženjerstva u čijem djelokrugu je proučavanje molekula te atoma u opsegu od jednog do sto nanometara. Glavni dio primjene, nanotehnologija pronalazi u stvaranju i osmišljavanju inovativnih materijala koje odlikuju poboljšana svojstva. Sama pojava nanotehnologije inicirala je razvoj raznih nanomaterijala koje odlikuje superiornost u odnosu na konvencionalne i prethodno poznate materijala. Kako nanotehnologija nalazi nove primjene, formulacija i uporaba struktura nanočestica u proizvodnji kozmetike i kozmeceutika nastavlja se povećavati. Materijali nanoveličine kao što su kubosomi, liposomi, dendrimeri, nanoemulzije sada postaju uobičajeni sastojci u kozmetičkim pripravcima. Ova kozmetika ili nanokozmetika na bazi nanočestica nalazi primjenu u kozmetici protiv bora, za stanje dehidrirane i neelastične kože povezane sa starenjem i hiperpigmentacijom.[1]

Zahvaljujući primjeni nanotehnologije u medicini i farmaciji, na primjer, nanotehnologija je unaprijedila dijagnozu, poboljšala isporuku lijekova i čak je poboljšala proizvodnju medicinskih uređaja i pribora. [1] U pokušaju da zadovolji sve veću želju potrošača da izgledaju lijepo i mladoliko, kozmetička industrija (putem svojih proizvođača i istraživača) primjenjuje nanotehnologiju u kozmetici. Dendrimeri, kubosomi, nanoemulzije dobri su primjeri nano čestica u kozmetici.[2] Ostali dodatci nano veličina primjenjuju se u kremama za sunčanje, proizvodima protiv starenja, britvicama. [3]

Upotreba i primjena nanomaterijala je u porastu zbog svoje velike funkcionalnosti. Jedinstvena svojstva uz niske troškove proizvodnje pridonijeli su primjeni nanomaterijala u kozmetici. Proizvodi za njegu kože čine najveću skupinu kozmetičkih proizvoda s upotrebom nanomaterijala. Znanstvenici i stručnjaci za kozmetiku sve više pokazuju interes za nanokozmetičke proizvode. Na kraju, svaki potrošač kozmetičkog proizvoda mora biti dobro informiran i brinuti o svojoj vlastitoj sigurnosti i zdravlju. [1]

## 2. KOZMETIKA, KOZMECEUTICI I NANOKOZMETIKA

U prosjeku, odrasla osoba dnevno koristi oko devet kozmetičkih proizvoda.[4] Bez sumnje, kozmetika je vjerojatno među najkorištenijim proizvodima na svijetu. Njihova privlačnost je izravno povezana s njihovom funkcionalnošću u postizanju čovjekove urođene želje za lijepim izgledom i ostati uvijek mlad. Plaut, rimski dramatičar rekao je: „Žena bez boje(kozmetike) je kao hrana bez soli.“ Iz ovih riječi vidi se koliko je važna uloga kozmetike u društvu. Kozmetika i srodni materijali primjenjivi su i imaju važnu ulogu od pamtivijeka.[5] Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA), kozmetika je svaki proizvod/artikl koji se trlja, posipa, raspršuje, unosi ili na drugi način primjenjuje na ljudsko tijelo ili njegov dio, osim sapuna, namijenjem za čišćenje, uljepšavanje, promicanje privlačnosti ili mijenjanje izgleda. [6]

Kozmetika pokriva širok raspon za osobnu njegu. Na temelju dijelova tijela na koje se nanose, kozmetika se može klasificirati kao:

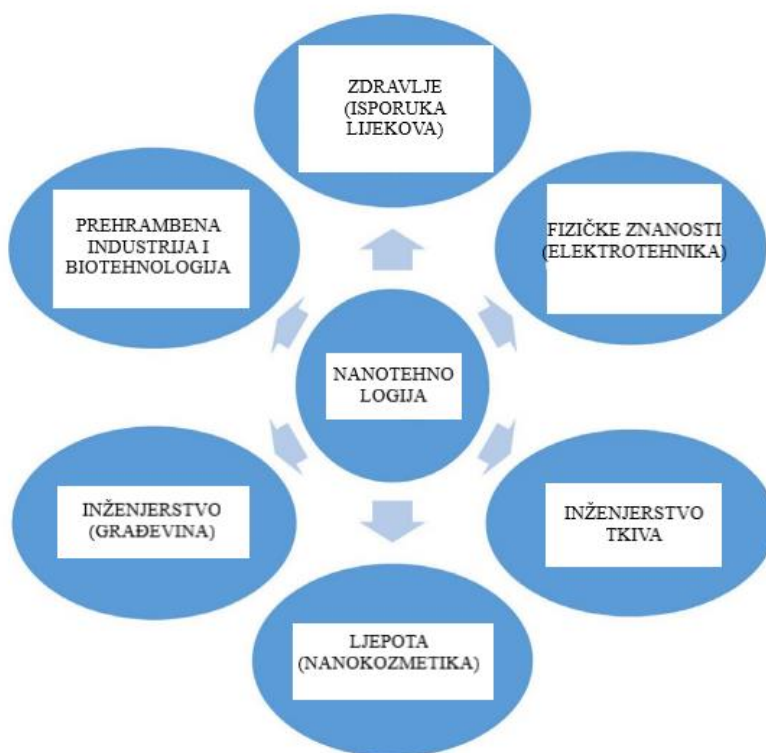
1. Kozmetika za njegu kože (npr. hidratantna sredstva, sredstva za čišćenje)
2. Proizvodi za njegu kose (npr. boje za kosu, sredstva za oblikovanje, šamponi)
3. Proizvodi za njegu lica (npr. ruževi za usne, maskara, puderi, podloge za lice)
4. Proizvodi za njegu noktiju (npr. odstranjivači boje laka za nokte)
5. Proizvodi s mirisima (npr. kolonjska voda, dezodoransi, vodice poslije brijanja, parfemi)
6. Proizvodi za zaštitu od ultraljubičastog (UV) svjetla (npr. kreme za sunčanje)

Iz svega navedenog, trebalo bi biti jasno da kozmetički proizvodi nisu lijekovi, no neki kozmetički proizvodi mogu sadržavati sastojke koji mogu izazvati biološki učinak, blago terapijsko djelovanje ili blagotvorno djelovanje na kožu poput lijekova, stoga se takvi proizvodi opisuju pojmom kozmeceutika.[6] Ovaj izraz nema službeno značenje u zakonima, no ipak se koristi od strane znanstvenika, proizvođača, stručnjaka za njegu kože i koristi se u akademskim i kozmetičkim člancima. Bit pojma kozmeceutik je razlučiti koji kozmetički proizvod ima ili nema biološki učinak. [7]



## 2.1. Nanotehnologija: Definicija i primjena

U nanotehnologiji, atomi i molekule su nanometarske veličine. To znači da se dizajn, proizvodnja, karakterizacija strukture, uređaji i sustavi rade u mjerilu veličine 1-100 nm. Drugim riječima, nanometarska čestica ima veličinu 80000 puta manju od promjera ljudske kose. Primjena nanotehnologije uključuje različita područja znanosti, od kemijske znanosti do farmaceutske industrije, a sada je primjenu pronašla i u području kozmetike (slika 1). [1]

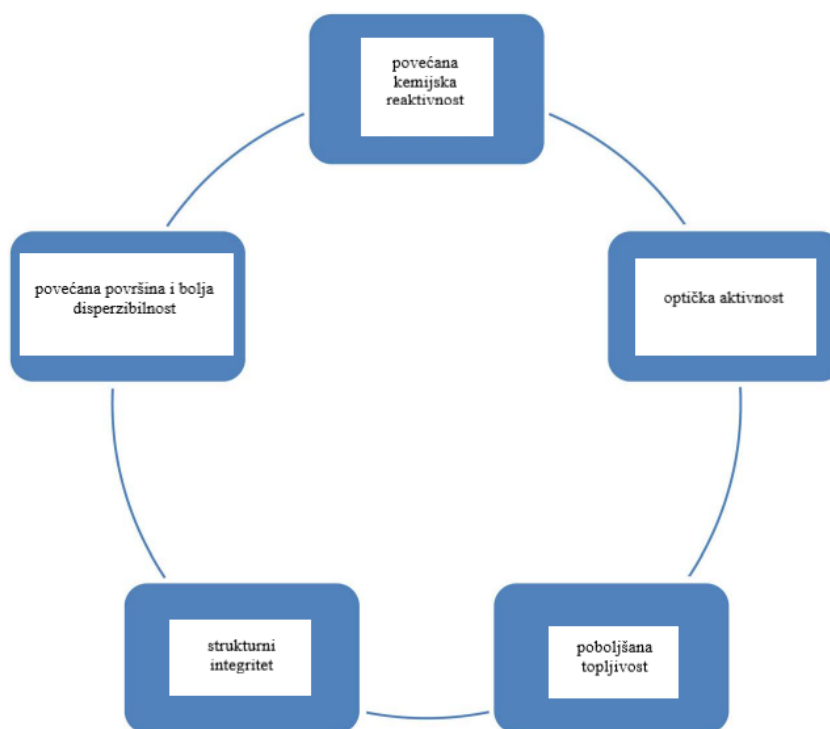


Slika 1. Primjena nanotehnologije [8]

## 2.2. Svojstva nanomaterijala

Jedan od mogućih razloga zašto mnogi znanstvenici i proizvođači daju povećanu pozornost korištenju nanomaterijala u kozmetici je postizanje bolje isporuke kozmetičkih proizvoda u kožu. [9] Nanomaterijali imaju iznimna svojstva koja ih razlikuju od istih materijala u većim

mjerilima.[1] Veličine čestica utječu na svojstva određenog materijala. Nanočestice tako posjeduju izmijenjena svojstva od istih čestica u većim mjerilima. Svojstva koja se razlikuju su boja, strukturni integritet, prozirnost, optička aktivnost, topljivost i kemijska reaktivnost (slika 2). Na primjer, materijali nanometarskih veličina posjeduju jedinstvenu veličinu koja im omogućava bolju topljivost, usklađivanje veličine kozmetičkih sastojaka s biološkim strukturama stanica kože što za posljedicu ima lakšu interakciju.[10] Svojstva nanočestica u kozmetici omogućuju bolju UV zaštitu, dugotrajne učinke, poboljšano prodiranje kroz kožu. [9]



Slika 2. Svojstva nanomaterijala [1]

Još jedno neprocjenjivo svojstvo nanomaterijala je da posjeduju veći omjer površine prema masi ili volumenu u usporedbi s česticama veće veličine. Smanjenje veličine povećava omjer površine prema volumenu čestica.[1] Veća površina materijala u nanometarskoj veličini znači više površinskih neravnina što potiče dobro prijanjanje zbog većeg broja kontaktnih točaka koje podržavaju van der Waalovu privlačnost. Dobro prijanjanje na kožu potići će bolji kozmetički

učinak. Velika površina pruža aktivnija mjesta za provođenje kemijskih reakcija čime se povećava reaktivnost nanomaterijala.[11]

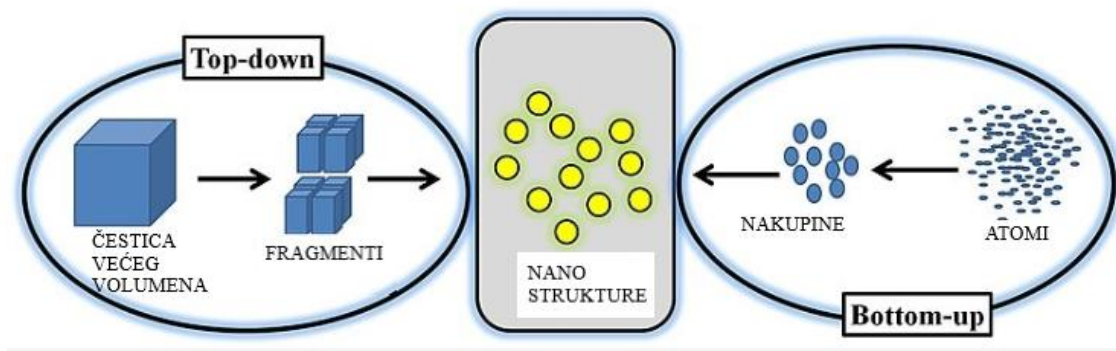
Materijali nano veličine, čak i oni visoke gustoće, kada su u suspenziji, tvore dobro dispergirane sustave koji se ne talože pod utjecajem Brownovog gibanja. Što znači da će sastojci na nano veličini ostati dulje suspendirani u kozmetičkim proizvodima od svojih dvojnika na mikro razini. Ovo svojstvo pripravcima za kožu daje izvjesnu mjeru stabilnosti i dulji rok trajanja.[1]

Optička aktivnost i prozirnost nanomaterijala daju estetiku kozmetičkim proizvodima. To je osobito vidljivo u mnogim kremama i kremama za sunčanje. Cinkov oksid i titanijev oksid glavne su komponente u kremama za sunčanje.[12]

### 3. NANOMATERIJALI KORIŠTENI U KOZMETICI

#### 3.1. Načini dobivanja nanočestica

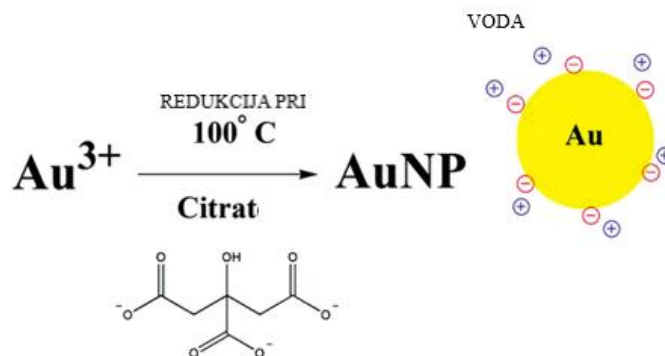
Postoje dva načina dobivanja nanočestica (slika 3).



Slika 3. Top-down i Bottom-up metoda dobivanja nanočestica [13]

Top-down metoda ili mehanička metoda dobivanja nanočestica je metoda u kojoj se rasuti materijal fizički usitnjava do manjih molekula mljevenjem, usitnjavanjem laserom. Bottom-up

metoda ili kemijska metoda dobivanja nanočestica zasniva se na dobivanju nanočestica iz čestica veličine atoma. Vrste sinteza koje se koriste u ovoj metodi su Turkevich metoda (redukcija citratom), sinteza u plinovitom stanju, sinteza kopolimerom i mikrobna sinteza. [13]



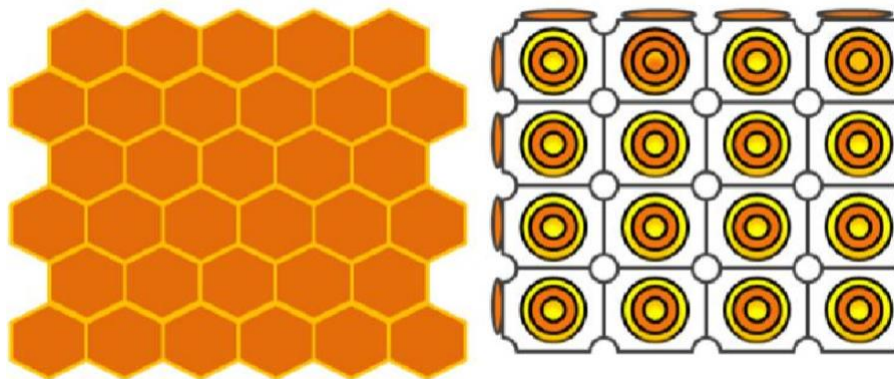
Slika 4. Dobivanje nanočestica zlata pomoću Turkevich metode [14]

Bottom-up metode se još nazivaju i „mokre“ metode jer uključuju serije otapala i druge kemikalije. Čestice često moraju biti stabilizirane u otopini da nebi došlo do rasta čestica iznad nano veličine. Čestice, zatim moraju biti premještene iz otopine, što se događa tako da se otopina u kojoj su čestice posipa po površini supstrata. Sa supstrata se zatim uklanja otapalo da bismo izdvojili nanočestice. [13]

### 3.2. Kubosomi

Kubosomi su čestice nano veličine koje nastaju disperzijom tekućeg kristalnog kubnog agregata u vodenom mediju. Imaju istu mikro strukturu kao i kubni agregat od kojeg su nastali. Tvore ih amfifilni lipidi poput glicerol monooleata (GMO) i fitantriola (PHYT) koji imaju mogućnost formiranja kubosoma u vodi tako da se samostalno spajaju. Struktura im je u obliku saća veličine od 100 do 500 nm (slika 5). Kubosomi pobuđuju sve veći interes u farmaceutskoj industriji i sve se više koriste u liječenju i u dermatološke svrhe. Kubosomi kao sustav za isporuku lijekova imaju razne prednosti u svom korištenju. Jednostavno se pripremaju i sastavljeni su od biorazgradivih lipida. Mogu kapsulirati molekule različitih lijekova s hidrofobnim, hidrofilnim i amfifilnim

svojstvima. Štite lijek od fizičke i kemijske razgradnje. Nanovezikule koje grade lipid (GMO) omogućuju poboljšanje propusnosti tijekom penetracije kubosoma kroz kožu. [15]

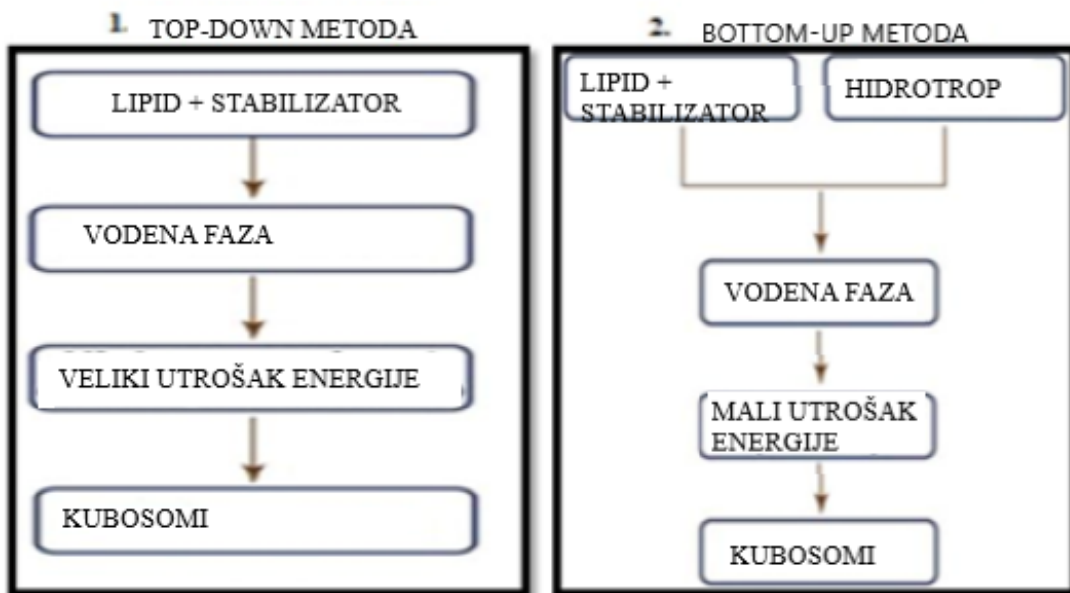


Slika 5. Struktura kubosoma u obliku saća [16]

Postoje dvije metode pripreme kubosoma (slika 6). Top-down metoda je najčešće korištena metoda pripreme, koja je sastavljena od dva osnovna koraka. Prvi korak je miješanje lipida koji tvori kubosome sa odabranim stabilizatorom da bi se dobio rasuti, viskozni, kubni agregat. Zatim slijedi disperzija proizvedenog viskoznog, kubnog agregata u vodenom mediju uz primjenu visoke energije kao što je visokotlačni homogenizator ili sonifikator, što konačno rezultira stvaranjem kubosoma. Kubosomi pripremljeni top-down metodom otporni su na agregaciju godinu dana nakon nastanka. Problem ove metode se javlja u temperaturno osjetljivim okruženjima, budući da je za nastanak kubosoma ovom metodom potrebno dosta energija.

Bottom-up metoda se još naziva i metoda razrjeđivanja otapala. Uključuje disperziju smjese koja sadrži lipide koji tvore kubosome, stabilizator i hidrotrop u suvišku vode. Ovaj proces se događa s minimalnim utroškom energije. Hidrotrop je ključan čimbenik u bottom-up metodi jer služi za otapanje lipida koji nisu topljivi u vodi da bi se stvorili lipidni prekursori i da bi se spriječilo stvaranje lipidnih kristala pri visokim koncentracijama. Hidrotrop je molekula koja može otopiti molekule koje mogu otopiti slabo topljive tvari u vodenom mediju hidrotropnim otapanjem što znači povećanje topljivosti jedne otopljene tvari dodatkom druge otopljene tvari. Urea, natrijev alginat i natrijev benzoat su najčešće korišteni hidrotropi. Bottom-up metoda ima više prednosti od top-down metode jer je potrebno uložiti manje energije što znači da se može koristiti i u

temperaturno osjetljivim situacijama. Kubosomi pripremljeni bottom-up metodom pokazuju dugotrajnu stabilnost. [15]



Slika 6. Prikaz top-down i bottom-up metode nastanka kubosoma[17]

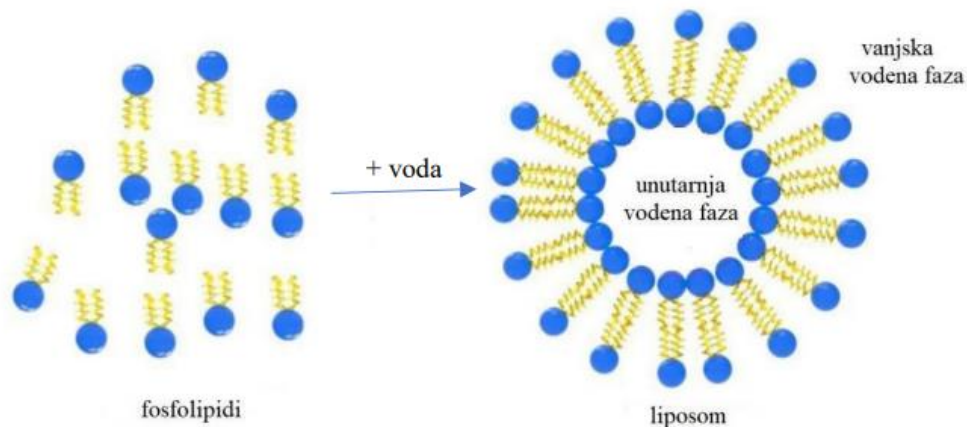
U transdermalnoj isporuci lijekova, stratum corneum tj. vanjski sloj kože predstavlja jaku barijeru za penetraciju kože prilikom lokalne primjene lijekova i ostalih dermatoloških preparata. No, kubosomi se zbog svojih bioadhezivnih svojstava mogu učinkovito koristiti prilikom lokalne ili transmukozne primjene ( primjena lijekova kroz usnu šupljinu, sluznicu nosa, sluznicu oka). Jedna od važnih dermatoloških primjena kubosoma je cijepljenje kroz transkutnu imunizaciju tj. lokalnu primjenu cjepiva bez korištenja igala (tablica 1). Ipak, mikroiglice i kubosomi su pokazali učinkovite rezultate kada se koriste zajedno u isporuci cjepiva kroz kožu. Pokazalo se da korištenje mikroiglica poboljšava prodiranje vodene peptidne smjese kroz slojeve kože, a peptidni kubosomi se dulje zadržavaju unutar kože. Također, njihovo zajedničko korištenje predstavlja učinkovit sustav za lokalnu isporuku antigena određenim stanicama u koži.[15]

Tablica 1. Primjeri dermatološke primjene kubosoma[15]

	PRIPRAVAK	KORIŠTENI LIPID	PODRUČJE PRIMJENE	KOMENTAR
1	Capsaicin	GMO I PYT	Koristi se u liječenju psorijaze, svrbeža i alergije	Kubosomi osiguravaju kontinuirano otpuštanje capsaicina, produljeno zadržavanje u koži bez iritacije kože i čine capsaicin stabilnim pod jakim svjetlom i visokom temperaturom.
2	Silver sulfadiazine (SSD)	GMO	Koristi se u liječenju opekline	Kubosomi u gelovima učinkovito su korišteni u liječenju drugog stupnja opekline, pokazuju izvrsne rezultate zacijeljivanja I manje nuspojave u usporedbi s komercijalno dostupnim proizvodima
3	Indomethacin	GMO	Protuupalni lijek	Kubosomi produljuju protuupalnu aktivnost određenog lijeka kao rezultat učinka kubosoma na epidermu
4	Hydroxypropyl $\beta$ cyclodextrin / minoxidil complex	GMO	Minoxidil se koristi za rast kose	In vitro propusnost kože za kubosome napunjene minoksidilom bila je veća nego za minoksidil otopljen u propilen glikolu/void/etanolu
5	Antimicrobial peptide (AMP) LL-37	GMO	Koristi se za liječenje infekcije kože uzrokovane mikroorganizmom <i>Staphylococcus aureus</i>	Kubosomi pružaju zaštitu za napunjeni antimikrobni peptid od enzima proteolize u usporedbi s čistim LL-37 i učinkovito ubijaju bakterije bez izazivanja iritacije kože.
6	Erythromycin	GMO	Liječenje i prevencija od nekoliko vrsta akni	Kubosomi su učinkoviti u lokalnoj primjeni eritromicina na neinvazivan I dugotrajan način za liječenje i prevenciju akni.
7	Dapsone	GMO	Antibiotik i protuupalni agent koji se koristi u liječenju akni, gube i lupusa	Kubosomi poboljšavaju prodiranje dapsona kroz epidermalne slojeve na lokalnom mjestu, smanjujući sistemske nuspojave s većom vrijednošću transdermalnog protoka u usporedbi s označenom formulacijom.
8	Palmitoyl peptides (palmitoyl-GHK i palmitoyl-GQPR)	PYT	Pal-GHK i pal-GQPR djeluju protiv bora kada se lokalno nanese na kožu	Kubosomi fitantriola učinkovito uključuju pal-GHK I pal-GQPR, otpuštaju se kontinuirano do nekoliko dana I značajno povećavaju na sobnoj temperature.

### 3.3. Liposomi

Liposom je sferična vezikula s membranom koja se sastoji od dvosloja fosfolipida i kolesterola (slika 7). Liposomi su jednostavne, mikroskopske vezikule u kojima je vodeni medij potpuno obavijen membranom koja se sastoji od molekula lipida.[18] Vrsta strukture omogućuje ugradnju lipofilnog lijeka u lipidne dvosloje, kao i hidrofilnog lijeka u vodeni odjeljak.[19]



Slika 7. Prikaz formiranja liposoma [20]

Liposomi se obično dijele u tri skupine na temelju njihove veličine i lamelarnosti tj. broja dvosloja: unilamelarni, oligolamelarni i multilamelarni.[21] Liposomi su jedan od najistraživanijih sustava za prijenos lijekova zbog svojih jedinstvenih svojstava.[22] Sastav lipida, veličina, površinski naboj i topljivost utječu na stabilnost i farmakokinetičke profile liposoma i na obrazac za otpuštanje lijeka.[19] Liposomske formulacije raznih lijekova pokazuju značajno povećanje terapijske aktivnosti u usporedbi s neliposomskim formulacijama. Stoga se, u novije vrijeme, pokazao veliki interes za korištenje liposoma u kremama za kožu. Liposomi pomažu vezati aktivne sastojke za vanjski sloj kože.[23]

Glavne prednosti liposoma su:

1. Smanjenje ozbiljnih nuspojava
2. Veće nakupljanje lijeka na kožu zbog sastava epidermisa koji omogućuje povezanost liposoma s biološkom membranom.
3. Netoksični su i biorazgradivi[24]
4. Vlaženje i obnavljanje djelovanja lipidnih membrana kože
5. Mogućnost lokaliziranja gdje se lijek treba otpustiti čime se poboljšava terapijski indeks lijeka na ciljanom mjestu.[18]



Liposomi pokazuju i neke nedostatke kao što su niska stabilnost, visoka cijena proizvodnje, razgrađnja hidrolizom ili oksidacijom, sedimentacija. [19]

Modna kuća Dior je 1986. inovacijom uvela dermatokozmetički liposomski pripravak. (Capture®) (tablica 2). [25]

Tablica 2. Primjeri dermatokozmetičkih pripravaka s liposomima [25]

PRIPRAVAK	PROIZVOĐAČ	KOMENTAR
Capture®	Christian Dior (1986.)	liposomi s uklopljenim aktivnim tvarima za poboljšanje čvrstoće kože lica u obliku kreme
Cure de Vitalité®	Payot Paris	liposomi s uklopljenim aktivnim tvarima za poboljšanje čvrstoće kože lica u obliku kreme
Liftosome Lifting Cream®	Guinot	liposomi s uklopljenim aminokiselinama i proteinima prodiru u dermis i potiču biosintezu elastičnih vlakana u fibroblastima kože
Younger Looking Hair Conditioner®	Nexxus Y Serum	regenerator u obliku kreme s liposomima koji sadrže tvari za obnavljanje i protiv starenja kose
Soothing After-Shaving Balm for Him®	Pevonia Botanica	liposomi s uklopljenim ekstraktom zelenog čaja i ginka za smirivanje kože lica nakon brijanja
Flawless Finish®	Elizabeth Arden	tekući puder s liposomima
Eye Perfeactor®	Avon	umirujuća krema s liposomima za nadraženo područje oko očiju
Advanced Stop Signs®	Clinique	liposomi s uklopljenim antioksidansima i humektansima u obliku kreme protiv starenja kože
Hyalagen Nutrients®	Marilyn Miglin	liposomi s uklopljenim vitaminom E te limunskom, mliječnom, glikolnom i hijaluronskom kislinom u obliku losiona za poboljšanje čvrstoće kože lica

### 3.3.1. Indikacije za liposome kao nosače lijekova u kozmetici

#### Akne

Akne su kožna bolest koja je najčešće izražena u godinama adolescencije i pogađa više od 85 % tinejdžera.[26] Akne su upala lojnih žlijezda i povezane su s imunološkim odgovorom na razne grampozitivne bakterije uključujući *Propionibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis*. [27]

Kliničko liječenje akni lijekom na bazi liposoma pokazuje bolju učinkovitost od lijeka na neliposomskoj bazi.[28]

### Okluzivan učinak

Učinak hidratacije je važan dermatolozima, jer se hidratacija kože smatra pokazateljem njezinog zdravstvenog stanja, isto kao što je suha koža znak da postoji problem. Penetracija aktivnih spojeva u kožu ovisi o hidrataciji kože, na što okluzivni spojevi mogu imati utjecaja.[29] Koža sadrži 10-20 % vode. Nedostatak masnih kiselina, kolesterola i ceramida dovodi do poboljšanog transporta vode u kožu.[30] Primjenom okluzivnih sastojaka sprječava se isparavanje vode iz kože i time se voda zadržava u koži.[31] Proizvodi za hidrataciju čine najvažniju skupinu kozmetičkih proizvoda. Funkcija hidratantnih krema je održavanje kože hidratiziranom. Dehidrirana koža gubi elastičnost i postaje kruta, što dovodi do grube i ljuskave kože.[32]

### Hiperpigmentacija i melasma

Pigmentacija lica i vrata značajni su kozmetički problemi koji su česti kod žena srednjih godina povezani uz endogene ( hormoni ) i egzogene učinke (kozmetika, parfemi, izlaganje suncu).[33] Provedeno je istraživanje gdje su pacijenta koji boluje od melasme liječili s liposomskim i neliposomskim pripravkom. Liposomski pripravak je pokazao puno bolje rezultate od neliposomskog.[34]

### Alopecija

Androgena alopecija (gubitak kose po muškom tipu) je najčešći uzrok gubitka kose kod muškaraca i opisana je progresivnim stanjivanjem kose kod genetski osjetljivih muškaraca. Pokazalo se da su folikuli dlake od velike važnosti za prodiranje liposoma. Prilikom jednog istraživanja uspoređivali su se liposomske i neliposomske formulacije. Pokazalo se da liposomske formulacije imaju mogućnost dublje penetracije i tako mogu efikasnije djelovati na folikul dlake.[35]

### UV zaštita

UV zračenje je odgovorno za veliki dio akutnih i kroničnih učinaka na kožu. Dugotrajno izlaganje UV zračenju uzrokuje fotostarenje i fotokarcinogenezu.[36] Epidemiološka istraživanja pokazuju da više od 90 % epidermalnih stanica karcinoma i više od 50 % bazalnih stanica karcinoma pokazuju UV inducirane mutacije.[37] Poznavanje štetnosti UV zračenja rezultiralo je većim

ineteresom za proizvode poput krema za sunčanje. Sustavi za isporuku lipida kao što su liposomi pokazuju učinke blokiranja UV zračenja ovisno o sastavu lipida i veličini čestica. Što je manja čestica, to je veća zaštita od sunca.[38]

### Antioksidansi

Starenje kože je složen mehanizam koji uključuje različite genetske, okolišne i hormonske mehanizme. Slobodni radikali igraju ključnu ulogu u pogledu unutarnjeg i vanjskog starenja. Tijekom procesa starenja kože, metabolizam stanica je odgovoran za proizvodnju slobodnih radikala, dok u procesu vanjskog starenja nastaju pod utjecajem egzogenih čimbenika poput UV izloženosti, pušenje cigareta, konzumacija alkohola.[39] Antioksidansi smanjuju štetnost slobodnih radikala. Glavna poteškoća za lokalnu dostavu antioksidansa je njegova stabilnost u formulacijama i učinkovito prodiranje u kožu. Liposomi su predloženi kao prikladan nosač za ove svrhe.[40]

### Psorijaza

Psorijaza je upalno stanje kože i obično se javlja između 20. i 40. godine života. To je autoimuna bolest dermisa i epidermisa koju karakterizira infiltracija leukocita u kožu i neregularni rast kože koji dovodi do razvoja ljukajućih plakova.[41] Iako je rijetko opasan, uzrokuje neugodan izgled zbog kojeg pacijentima nedostaje samopouzdanja. Uz odgovarajuću terapiju, potpuno se može kontrolirati stanje pacijenta. Metotreksat se koristi za liječenje psorijaze i može uzrokovati brojne nuspojave od kojih je najvažnija toksičnost za jetru. Liposomski metotreksat pokazao se učinkovitiji u liječenju psorijaze jer je pokazao manji utjecaj toksičnosti za jetru.[42]

### Celulit

Celulit je kozmetički nepoželjan problem za većinu postadolescentnih žena. Obično se javlja na donjim udovima, u zdjeličnoj regiji sa svojim izgledom koji podsjeća na koru naranče.[43] Kofein se može primijeniti lokalno za poticanje lipolize u epidermalnim masnim stanicama i u liječenju nekih kožnih bolesti. Kozmetička formulacija mora biti optimizirana na način da kofein može doći do aktivnog mjesta. Za ovu namjenu, izrađene su liposomske i niosomske formulacije kofeina.[44]

### 3.4. Nanoemulzije

Iako su emulzije uobičajeni tekući dispergirani sustavi koji se obično sastoje od dvije tekućine koje se ne miješaju, od kojih je jedna dispergirana u drugoj, nanoemulzije se smatraju kao jedan od najnaprednijih nanomaterijala za kozmetičku proizvodnju. Njihova široka primjena pripisuje se njihovim poželjnim svojstvima.[45]

Nanoemulzije se obično sastoje od uljne i vodene faze, jedna raspršena kao submikronske kapljice po drugoj i stabilizirani surfaktantima. Nanoemulzije imaju tako finu teksturu da se mogu prskati i relativno su stabilni. Također posjeduju moć dobre penetracije u kožu i moć hidratacije. [1]

Nanoemulzije imaju široku primjenu u kozmetičkoj industriji jer se aktivni sastojci lako apsorbiraju (tablica 3). Imaju učinkovito djelovanje zbog svojih karakterističnih svojstava kao što su mala veličina kapljice i sposobnost redukcije gubika vode iz kože. Nanoemulzije se koriste kao losini i hidratantne kreme. Nanoemulzije u kozmetičkim preparatima omogućuju brzo prodiranje aktivnih sastojaka kroz kožu zbog velike površine kapljica. Ponekad može uspješno prodirati i kroz grubu kožu. Ovo svojstvo nanoemulzija minimizira dodatno korištenje pojačivača penetracije koji je odgovoran za nekompatibilnost formulacija. Formulacija nanoemulzija zahtijeva malu količinu surfaktanta u usporedbi s mikroemulzijama. Na primjer, za pripremu mikroemulzije potrebno je oko 20-25% surfaktanta, dok je za pripremu nanoemulzija dovoljno 5-10% surfaktanta. [46]

Tablica 3. Primjeri korištenja nanoemulzija u kozmetici [47]

	RASPRŠENA FAZA	EMULGATOR	PRIMJENA U KOZMETICI
1	Sojino ulje	2-metakriloiloksietilfosforilkolina n-butil metakrilat kopolimer (PMB)	Losion se koristi za liječenje kožnih bolesti, može se primijeniti na vlasište
2	Botulinum toksin, zasićeni i nezasićeni badem, soja, suncokret	Kombinacija jednog ili više emulgatora i surfaktanata kao što su fosfogliceridi, polisorbat 20 (Tween 20), leticin i amidi masnih kiselina	Nanoemulzije koje se sastoje od botulinum toksina koriste se za kozmetičko i medicinsko liječenje mišićnih kontrakturnih stanja
3	Peptidi, badem, koštice marelice, ulje avokada	Kombinacija jednog ili više emulgatora i surfaktanata kao što su fosfogliceridi, fosfatidilkolin, polisorbat 20 (Tween 20) i acetil palmitat	Izum daje formulu koji uključuje kratke peptide koji imaju korisne kozmetičke i terapijske učinke na kožu

### 3.5. Niosomi

Niosomi su vezikule nano veličine sastavljene od neionskih tenzida i kolesterola u vodenom mediju.[1] Sastoje se od neionskih površinski aktivnih tvari, kolesterola i vodenog medija. Svojstva niosoma slična su svojstvima liposoma, osim što su niosomi stabilniji i fleksibilniji. Surfaktanti se sami organiziraju u dvosloj koji unutar sebe zatvara vodenu otopinu.[48]

Tako se funkcionalni kozmetički sastojci mogu otopiti ili raspršiti i prenose se u vodenu otopinu unutar niosoma i dostavlja na predviđena mjesta. Hidrofilni lijekovi i lipofilni lijekovi zarobljeni su unutar vodene jezgre odnosno membranskog dvosloja niosoma. [1]

### 3.6. Micele

Pri veličini manjoj od 100 nm, micele se mogu koristiti kao materijali nano veličine prilikom formuliranja lijekova ili kozmetičkih sredstava niske topivosti. Micele nastaju kada se surfaktanti sami organiziraju u vodenom okruženju, a to se događa kada se prekorači kritična micelarna koncentracija surfaktanta.

Micele su slične liposomima, ali nemaju unutarnji dio na hidrofilnu tekućinu. Umjesto toga, posjeduju hidrofobnu jezgru.[1]

### **3.7. Nanokapsule**

Nanokapsule su polimerne nanočestice koje se sastoje od ljuske i šupljine u koje se mogu ubaciti željene tvari i ostati zaštićene od utjecaja okoline.[1] Lancome je proizveo proizvod (Primordiale Optimum Lip) koristeći tehnologiju nanokapsula za isporuku 100 % botanički čistog vitamina E za sprječavanje krvarenja usana. [7]

### **3.8. Čvrste lipidne nanočestice**

Izrađene su od čvrstih lipida nano veličine raspršenih u vodenoj fazi. Po sastavu se opisuju kao emulzije, gdje čvrsti lipidi tvore uljnu fazu.[49] Obično su sferičnog oblika s prosječnim promjerom od 50 do 1000 nm. Netoksični su i biokompatibilni. Zajedno s nanostrukturiranim lipidima mogu poslužiti kao nosači za lijekove ili kozmetičke proizvode dajući dobru fizičku stabilnost i nisku učestalost curenja lijeka. Međutim, kada su uvjeti skladištenja ispod optimalnih, čvrste lipidne nanočestice su podložne promjeni u polimorfne oblike što rezultira varijacijama u otpuštanju ili neoslobađanju lijekova u njima.[50]

Čvrste lipidne nanočestice mogu se koristiti kao nosači kozmetičkih sastojaka. Takvi lipidni nosači osiguravaju poboljšanu hidrataciju kože, bioraspoloživost, stabilnost. [1]

### **3.9. Nanokristali**

Nanokristali su čestice čistih, aktivnih materijala, reducirane na nano veličinu procesom kristalizacije ili mljevenja. To su kristalni agregati raspona veličina od 10 do 400 nm sastavljeni od stotina tisuća atoma koji se spajaju u nakupinu i koristi se za dostavu slabo topivih aktivnih tvari.[51]

Kozmetička tvrtka, Juvena, proizvela je nanokristalnu formulaciju rutina, antioksidansa, Juvedical. Istraživanje je pokazalo da je ovakva formulacija rutina 500 puta bioaktivnija u usporedbi s oblikom topljivim u vodi, rutinskim glikozidom. Ova usporedba rutinskog nanokristala i rutinskog glikozida temeljila se na zaštitnom faktoru od sunca. Nanokristalna suspenzija koja je bila manje topljiva, imala je veću koncentraciju aktivnih tvari formuliranih kao nanokristal u koži u usporedbi s glikozidom. [7]

### **3.10. Nanosrebro i nanozlato**

Od svih nanočestica koje se koriste u kozmetici u cijelom svijetu, 12 % pripada nanosrebru.[52] Ovi metalni materijali nano veličine klasificiraju se kao mineralne nanočestice. Nanočestice srebra, također nazvane nanosrebro ili koloidno srebro, korištene su u mnogim proizvodima za osobnu njegu kao konzervansi u kozmetici. Korišteni su u šamponima, pastama za zube i u pripravcima za akne. Uočeno je da nanočestice srebra inhibiraju rast dermatofita, čineći ih potencijalnim antiinfektivnim agensima aktivnim protiv zaraznih mikroorganizama. Antimikrobno djelovanje nanočestica srebra može biti posljedica otpuštanja iona srebra.[7]

Nanočestice zlata se zbog svojih jedinstvenih svojstava za transport lijekova i lakoće sinteze također mogu koristiti u kozmetici. Nanozlato ugrađeno je u paste za zube što omogućuje učinkovito oralno čišćenje.[53]

### **3.11. Dendrimeri**

Dendrimeri su monodisperzne makromolekule proizvedene posebno kontroliranim metodama polimerizacije. Ove visoko razgranate velike molekule u obliku zvijezde s nanometarskim dimenzijama opisuju tri komponente: središnja jezgra, unutarnja dendritična struktura (grane) i vanjska površina koja ima funkcionalne površinske skupine.[54] U nekoliko kombinacija ovih komponenti, različitih oblika i veličina proizvoda formiraju se zaštićenim unutarnjim jezgrama predstavljaju idealne kandidate za primjenu u biološkim znanostima. Jezgra utječe na veličinu šupljine, kapacitet apsorpcije i karakteristike hvatanja-otpuštanja dendrimera, ali spojene površinske skupine utječu na topljivost.

Dendrimeri se primjenjuju u isporuci lijekova, katalizi, prikupljanju energije. [1]

### **3.12. Odabrani kozmetički proizvodi koji sadrže nanomaterijale**

#### *UV filtri i sredstva za zaštitu od sunca*

Kao i što sam naziv govori, ovi proizvodi štite kožu od štetnih ultraljubičastih zraka sunca. Titanijev dioksid ( $\text{TiO}_2$ ) i cinkov oksid ( $\text{ZnO}$ ) glavni su spojevi koji se koriste kao nanočestice u UV filtrima. Iako se razvijaju neke organske alternative, ova dva oksida se i dalje intenzivno koriste u kremama za sunčanje u svrhu sprječavanja oštećenja kože od UV zračenja. [1]

### Sredstva za čišćenje kože, dezinfekcijska sredstva i antiseptici

Prva obrambena linija kože (film mješavine sebuma i znoja) također može biti izvor nakupljanja prljavštine, bakterija i njihovih metaboličkih proizvoda. Sapuni, paste za zube, vlažne maramice, pjene za tijelo i lice koje se koriste za čišćenje sadrže nano srebro. [1]

### Hidratantne kreme

Hidratanti proizvodi pomažu u rješavanju problema dehidrirane kože koja za posljedicu ima suhu kožu sklonu ljuštenju. Hidratantna sredstva koja obično sadrže ovlaživače pomažu u zadržavanju filma vlage na površini kože čineći ju svježom i glatkom. Liposomi se najčešće koriste u proizvodnji hidratantnih proizvoda. [1]

### Proizvodi protiv starenja

Ovo je nedvojbeno glavno područje primjene nanomaterijala u kozmetici. Starenje kože karakterizira stanjenje kože, gubitak elastičnosti, dehidracija, boranje, pojava mrlja te gubitak zaštitne funkcije kože. Izloženost kemijskim onečišćivačima, UV zračenju i stres samo su neki od doprinosa starenju. Regeneracija i obnavljanje kože ovise o kvaliteti kolagena u koži. Kreme protiv starenja najčešće koriste liposome. [55]



Tablica 4. Primjeri dermatokozmetičkih proizvoda dostupnih na tržištu [56]

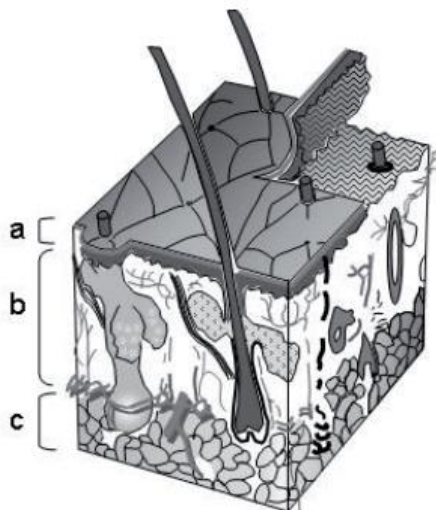
PROIZVOD	NAMJENA	PROIZVOĐAČ	MARKETINŠKA TVRDNJA NA PROIZVODU
Hydra Flash dnevna hidratantna krema	Hidratacija	Lancôme	Nanokapsule čistog vitamin E daju snažnu antioksidacijsku zaštitu i osiguravaju prirodnu, zdravu i sjajnu kožu.
Hydra Zen krema	Hidratacija	Lancôme	Sadrži nanokapsule triceramida. Osigurava savršenu ugodu i mekoću te potpunu hidrataciju kože. Obnavlja zdravlje kože i štiti kožu od znakova svakodnevnog stresa.
Hidratantni serum za ruke, nokte i stopala	Hidratacija	Nano-Infinity Nanotech	Fini kristali nano ZnO penetriraju u tkivo kože ruku i noktiju kako bi spriječili njihovo oštećenje.
Lancôme Renergie Mikrolift	Anti-age	Lancôme	Formulirano s koloidnim silicijem i nanočesticama proteina soje, za najbolji mogući face-lift efekt.
RevitaLift krema protiv bora	Anti-age	L'Oreal	RevitaLift formula obogaćena s Pro-Retinol A, inkapsuliran u nanosom.
RevitaLift Double Lifting	Anti-age	L'Oreal	Sadrži nanosome Pro-Retinol A i ima jedinstveni dvostruki tretman, koji trenutačno zateže kožu te se učinkovito bori protiv bora
Krema za područje oko očiju	Anti-age	Kara Vita	Sadrži nanosfere. Dostavlja 13 bioaktivnih komponenti uključujući peptide, koji reduciraju bore, stimuliraju fibroblaste za stvaranje kolagena, posvjetljuju kožu i reduciraju upalu. Za mlađi, zdraviji izgled kože.
Krema za područje oko očiju i smanjivanje podočnjaka	Anti-age	Euoko	Nanokapsule za učvršćivanje kože s odgovarajućim sastojcima za uklanjanje finih linija, bora i nabora. Daju trenutačnu i dugotrajnu glatkoću, ljepši izgled područja oko očiju i umanjuju pojavu podočnjaka.
Krema za sunčanje SPF 15 s dodatnim djelovanjem protiv bora	Anti-age zaštita od sunca	Lancôme	Sadrži nanokapsule vitamina, kako bi očuvao mladolikost kože i stvorio dugotrajni učinak. SPF -15 daje optimalnu zaštitu protiv sunca
Krema za učvršćivanje kože lica	Anti-age	Chantecaille	Malene nanočestice čistog zlata povezane s srebrnim mikro vlaknima - za čvršću kožu ujednačenog tena s nevjerovatnim protuupalnim i anti-age učinkom.
Noćna krema	Anti-age	Zelens	Sadrži fuleren C-60 koji daje nevjerovatna antioksidacijska svojstva.
Krema za zaštitu od UV zraka SPF 50	Zaštita od sunca	Dior	Sadrži nano UV filtre za ultra zaštitu protiv štetnih djelovanja UVA i UVB zraka
Rashlađujući sprej	Zaštita od sunca	Lancôme	Sadrži vitamine u nanokapsulama. Trenutačni rashlađujući sprej sa SPF 15, pruža optimalnu zaštitu od sunca i daje osjećaj svježine.
Losion za tijelo	Hidratacija	Kara Vita	Sadrži nanosfere za brzu penetraciju, hidrataciju i njegu svih tipova kože.
Maska za čišćenje lica	Čišćenje	Natural Korea	S nanokolodijalnim srebrom za uklanjanje bakterija s lica, čišćenje pora i njegu kože, čineći ju blistavom i mekom.
Preparat za hidrataciju usana	Hidratacija	Kara Vita	Deset bioaktivnih sastojaka na liposomu uzrokuju dugotrajnu hidrataciju - za brzi i drastični oporavak usnica.

## 4. MEHANIZAM PENETRACIJE NANOČESTICA U KOŽU

### 4.1. Struktura kože

Koža je najveći organ ljudskog tijela, površine oko 1,7 m<sup>2</sup> i čini otprilike 10 % ukupne tjelesne mase prosječne osobe. Primarna funkcija kože je stvoriti barijeru između tijela i vanjskog okoliša. Ova barijera štiti od prodiranja ultraljubičastog (UV) zračenja, kemikalija, alergena i mikroorganizama te štiti organizam od gubitka vlage i hranjivih tvari. Osim toga, koža ima ulogu u homeostazi, regulaciji tjelesne temperature i krvnog tlaka. Koža također ima ulogu važnog

osjetilnog organa koji je u dodiru s okolinom, osjeti stimulaciju u obliku temperature, pritiska i boli. Ljudska koža sastoji se od tri glavna područja: epidermis, dermis i subkutis (slika 8). Uz kožu su povezani i brojni dodaci poput folikula dlaka te žlijezda znojnice. S gledišta prodiranja kože, stratum corneum, jedan od slojeva epidermisa, predstavlja glavnu barijeru. [57]



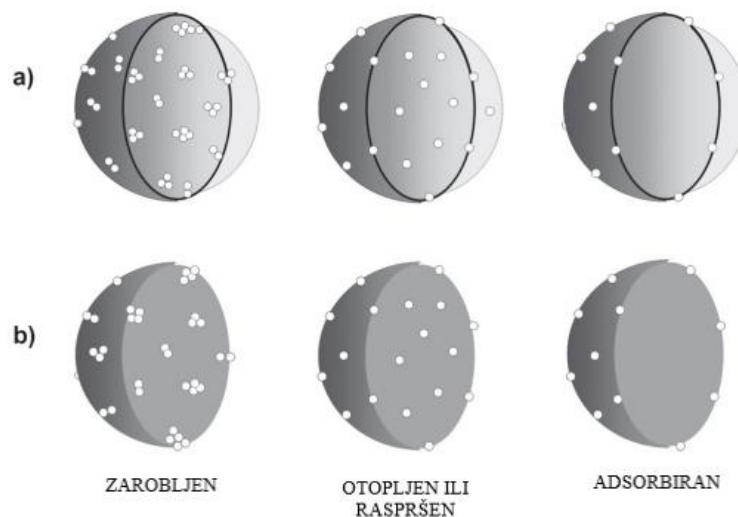
Slika 8. Struktura kože a)epidermis, b)dermis i c)subkutis [58]

#### 4.1.1. Epidermis

Epidermis je višeslojno područje čija debljina varira od oko 0,06 mm na kapcima do oko 0,8 mm na dlanovima i tabanima. U epidermisu nema krvnih žila, stoga epidermalne stanice moraju dobivati hranjive tvari i uklanjati štetne tvari difuzijom preko epidermalno-dermalnog sloja. Posljedično, stanice gube vitalnost s povećanjem udaljenosti iz bazalnog sloja. Epidermis je u stalnom stanju obnavljanja, uz stvaranje novog sloja stanica keratinocita u bazalnom sloju i gubitku njihove jezgre i drugih organela kako bi se formirale isušene, proteinske korneocite na njihovom putu prema deskvamaciji. Tako se struktura epidermalnih stanica mijenja od bazalnog sloja (stratum basale), preko trnastog sloja (stratum spinosum), zrnatog sloja (stratum granulosum) i svijetlog sloja (stratum lucidum) sve do rožnatog sloja (stratum corneum). Stratum corneum predstavlja učinkovitu fizičku barijeru, ali kada je oštećen onečišćivači iz okoliša mogu pristupiti epidermisu i pokrenuti imunološki odgovor. [57]

## 4.2. Mehanizam penetracije

Polimerne nanočestice su nosivi sustavi s promjerima manjim od 1  $\mu\text{m}$  koji mogu biti nazvani nanokapsule ili nanosfere ovisno o njihovom sastavu. Prisutnost ulja u nanokapsulama dovodi do vezikularne strukture dok odsutnost ulja u nanosferama osigurava matričnu organizaciju polimernih lanaca. S obzirom na mehanizam inkapsulacije, lijek može biti zarobljen, raspršen, otopljen unutar ili adsorbiran na nanočesticama (slika 9). [59]



Slika 9. Modeli mehanizama inkapsulacije: lijek zarobljen u, otopljen ili raspršen unutar i adsorbiran na: a) nanokapsule i b) nanosfere [58]

Znanstvena istraživanja su pokazala da nanočestice mogu prodrijeti u kožu, osobito ako je koža savijena.[60] Slomljena koža izravan je put za prodiranje čestica čak i do veličine od 7000 nm. Prisutnost akni, ekcema i rana može poboljšati apsorpciju nanočestica u krvotok i može dovesti do daljnjih komplikacija. Preliminarna istraživanja pokazala su da je prodiranje nanočestica bilo dublje u kožu zahvaćenu psorijazom nego u nezahvaćenu kožu.[61] Nedavno su bazni nosači bili podvrgnuti modifikaciji kako bi se poboljšala penetracija u kožu uključivanjem određenih pojačivača prodiranja. Savijanje kože i masaža mogu povećati prodiranje nanočestica. Jedno istraživanje je pokazalo da čak i čestice veličine do 1000 nm mogu proći netaknutu kožu kada je ona savijena da bi došle do živih stanica. [62]

## **5. UTJECAJ NANOČESTICA NA LJUDSKO ZDRAVLJE**

### **5.1. Kozmetička sigurnosti i briga o zdravlju**

Jedinstvena svojstva nanočestica koje se koriste u kozmetici mogu se promatrati kao dvosjekli mač. S jedne strane nudi privlačne prednosti s posljedičnim učinkom uljepšavanja, ali s druge strane može imati potencijalno nepovoljan učinak na tjelesni sustav. To dovodi do povećane zabrinutosti za sigurnost i zdravlje, posebno zato što se poznata svojstva čestica mogu brzo promijeniti kada se svedu na nano veličinu. Da bi se procijenila sigurnost nanočestica u kozmetici potrebna su dva podatka. Prvi podatak koji treba znati je karakterizacija materijala, posebno korištenih nano struktura. Budući da nanočestice mogu promijeniti svoja fizikalno-kemijska svojstva promjenom veličine, potrebno je poznavati strukture da bi se mogla procijeniti sigurnost. Druga važna informacija su toksikološki podaci proizvoda nano veličine. To se može dobiti procjenom kozmetičkih sastojaka za sustavnu toksičnost, iritaciju kože, alergije. [1]

### **5.2. Metode karakterizacije za procjenu sigurnosti nanočestica u kozmetici**

Znanstveni odbor za novonastale i novoidentificirane zdravstvene rizike (SCENIHR) bavi se procjenom rizika i mogućeg štetnog utjecaja nanotehnoloških proizvoda na ljudsko zdravlje i okoliš. Glavni parametri koji se evaluiraju za sigurnost nanomaterijala su:

- Fizikalno-kemijska svojstva – moraju se analizirati fizička svojstva poput veličine, oblika, specifične površine, struktura, topljivost i kemijska svojstva poput molekularne strukture, sastava, hidrofilnost, lipofilnost.[63]
- Matematičko modeliranje – ovi modeli kreću se od jednostavnih, empirijskih algoritama do složenih matematičkih jednadžbi koje ponekad zahtijevaju znanje o parametrima koji su eksperimentalno nedostupni
- Mikroskopske tehnike – apsolutna kvantifikacija nije moguća, ali vizualizacija tkiva na koje je primijenjena aktivna tvar može pružiti vrijedan uvid u to kako je tvar djelovala na primijenjeno tkivo (tablica 5) [64]

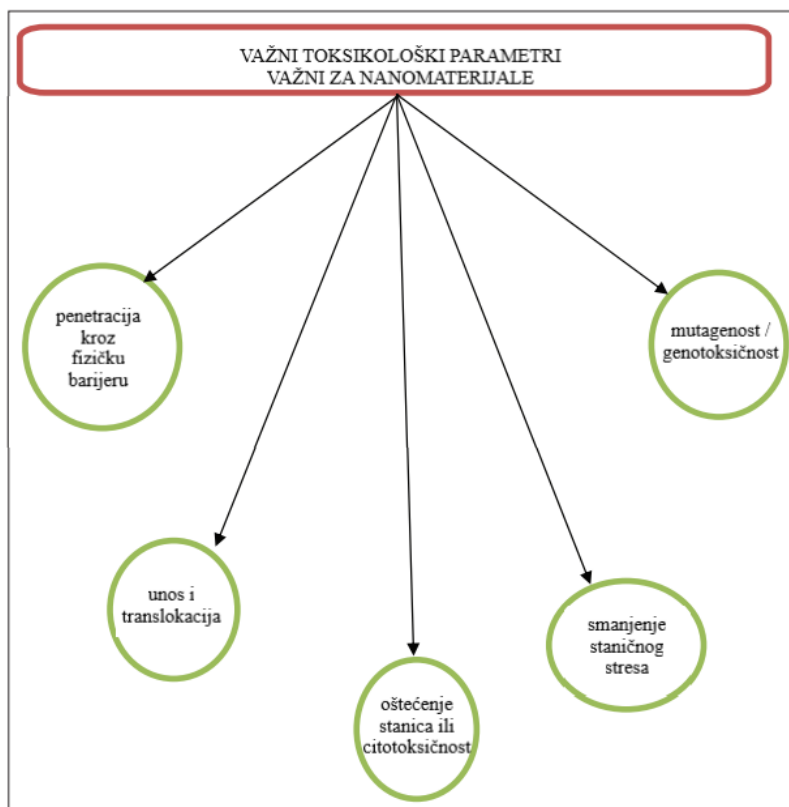
Tablica 5. Metode koje se koriste u mikroskopskim tehnikama [64]

KORIŠTENA TEHNIKA	PREDNOSTI
<b>Konfokalna mikroskopija laserskim skeniranjem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trodimenzionalni prikazi kože mogu se dobiti iz relativno debelih uzoraka tkiva</li> <li>• Jasno se može pokazati utjecaj formulacija nanočestica na isporuci aktivnog modela</li> <li>• Mogućnost vizualizacije afiniteta čestičnih vektora za otvore folikula</li> </ul>
<b>Elektronska mikroskopija prijenosom visoke rezolucije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogućnost vizualizacije pojedinačnih čestica u jako tankim dijelovima tkiva</li> <li>• Može koristiti rendgensku analizu za identifikaciju kemijskog sastava vizualiziranog vektora</li> </ul>
<b>Emisija induciranih čestica X-zrakama</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velika vidna polja</li> <li>• Jednostavna priprava uzorka</li> <li>• Lako uklanjanje artefakata</li> </ul>
<b>Radio označavanje s emiterom pozitron <sup>48</sup>V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jako osjetljivo</li> <li>• Relativno jednostavan za korištenje</li> <li>• Omogućuje veliko vidno polje</li> <li>• Prikazuje pojedinačne staze pozitrona</li> <li>• Korisno za lokaliziranje čestica na specifične strukture u/na koži</li> </ul>

- In vitro metode – iako postoji niz alternativnih metoda i tehnologija za proučavanje molekularnih mehanizama u biološkoj aktivnosti spojeva, samo validirane metode su dopuštene za kozmetičke proizvode [64]

### 5.3. Toksičnost nanomaterijala u kozmetici

Prilično je jasno da je sigurnost nanokozmetike važna jer se nanočestice lako mogu akumulirati u ljudski organizam. Ako nanomaterijali korišteni u kozmetičkim proizvodima nisu dovoljno istraženi, postoji mogućnost da su toksični. Neki od važnijih toksikoloških parametara prilikom istraživanja nanomaterijala prikazani su na slici 10. [1]



Slika 10. Važni toksikološki parametri važni za nanomaterijale [64]

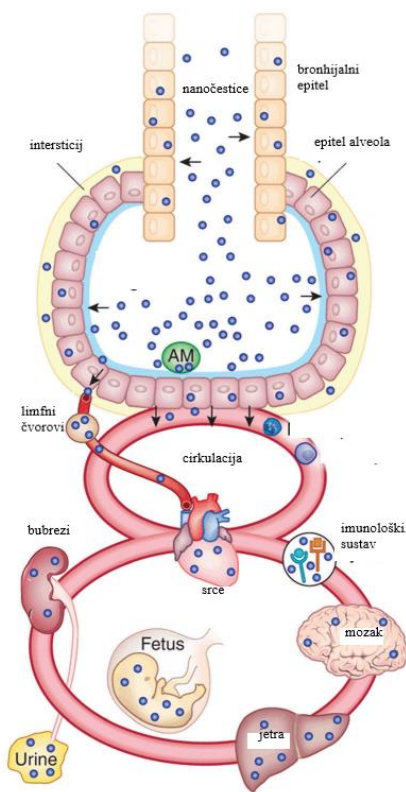
Titanijev dioksid ( $\text{TiO}_2$ ) je zabilježen kao toksičan kada se udahne zbog svoje veličine i stanja aglomeracije. [65] Zapravo, titanijev dioksid je uobičajeni materijal koje se svakodnevno koristi i prisutan je u bojama kao pigment, kozmetici i hrani. Jeftin je, netoksičan, toplinski stabilan, ima visok indeks loma i ne apsorbira vidljivu svjetlost.  $\text{TiO}_2$  ima tri različita kristalna oblika: anatas, rutil i brukit. [66]  $\text{TiO}_2$  je poluvodički materijal s dobro utvrđenom fotokatalitičkom aktivnosti, osobito kada se koristi u svom kristalnom obliku, anatasu.  $\text{TiO}_2$  je jako oksidans, ali zbog svoje veličine mora biti vezan na odgovarajuću podlogu kako bi se poboljšala učinkovitost procesa oksidacije. [67]

#### 5.4. Nanotoksičnost dišnih i krvožilnih sustava

Budući da se suhe nanočestice lako prenose zrakom, disanje je najčešći put unosa nanočestica u organizam. Unutar dišnog sustava dolazi do izmjene kisika i ugljikovog dioksida između atmosfere i tijela. Dišni sustav sastoji se od dišnih puteva, pluća i mišića dišnog sustava. Osim što osigurava izmjenu plinova, dišni sustav ima važnu ulogu u obrani tijela i regulaciji metaboličkih funkcija.

Dakle, ozljeda dišnog sustava često dovodi do poremećaja koji zahvaćaju druge organske sustave.[68]

Krvožilni sustav prenosi kisik, hranjive tvari poput glukoze, aminokiselina i masnih kiselina. Također, olakšava uklanjanje otpadnih tvari poput ugljikovog dioksida i ostataka mrtvih stanica. Krvožilni sustav sastoji se od srca, krvnih žila, krvi, limfe i sličnih struktura. Bliska povezanost krvožilnog sustava i dišnog sustava najbolje je prikazano izmjenom zraka koja se događa u alveolama u plućima. Unutar alveola, kisik diffundira u krv kroz kapilare, a krv bogata kisikom zatim putuje natrag do srca. Zabilježeno je da nanočestice prolaze kroz epitelne stanice alveola i endotelne vaskularne stanice te da su translocirani u krvožilni sustav nakon inhalacije (slika 11). [69]



Slika 11. Shema translokacije nanočestica iz epitela pluća u limfne čvorove i krvotok. Nanočestice koje kruže u krvi mogu se nakupljati u raznim sekundarnim organima tijela. Ova shema prikazuje dva važna puta biodistribucije nanočestice iz pluća: putem limfe sve do limfnih čvorova i iz krvi u urin preko bubrega. [70]

Udahnete nanočestice prenose se u razne organe iz pluća putem limfnih žila i krvi. Ove translokacije mogu dovesti do toksičnosti za cijelo tijelo. Trenutačno razumijevanje dišne nanotoksičnosti može biti svrstano u tri skupine:

- Toksičnost za dišne organe
- Sustavna toksičnost nakon ulaska nanočestica u cirkulaciju
- In vitro mehanizmi [70]



## **6. ZAKLJUČAK**

U ovom radu dan je pregled primjene nanočestica u kozmetičkoj industriji te njihov utjecaj na organizam čovjeka. Nanotehnologija kao inženjerska disciplina nalazi primjenu u raznim područjima industrije kao što su u medicina, farmacija te u kozmetici. Nanočestice imaju veliku primjenu u kozmetičkoj industriji unutar raznih kozmetičkih pripravaka koji se koriste u svrhu njege kose, tijela i lica. Nanomaterijali poput kubosoma, liposoma i nanoemulzija danas su ključni sastojak u pripravi kozmetičkih proizvoda. Nanočestice zbog svojih malih dimenzija imaju lakši put ulaska u organizam kroz kožu. Nanotoksikologija, koja proučava toksičnost nanočestica došla je do spoznaja da nanočestice mogu biti toksične za ljude i okoliš te da mogu utjecati na razvijanje težih zdravstvenih problema. Takvi slučajevi su rijetki, ali se nikako ne smiju zanemariti. Nanotehnologija je inženjerska disciplina još uvijek u usponu, a već je ostvarila velike pomake kako u znanosti tako i u industriji.

## 7. LITERATURA

- [1.] Effiong D. E., Uwah T.O., Jumbo E. U., Akoabio A. E., Nanotechnology in Cosmetics:Basics, Current Trends and Safety Concerns-A Review, *Advances in Nanoparticles* 9 (2020) 1-22
- [2.] Raj S., Jose S., Sumod U.S., Sabitha M., Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges, *J Pharm. Bioall. Sci.* 4 (2012) 186-193
- [3.] <http://www.nanoandme.org> (pristup 7. rujna 2022.)
- [4.] Nilgam P.K., Adverse Reactions to Cosmetics and Methods of Testing, *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology* 75 (2009) 10-19
- [5.] Sharma P., *Cosmetic Formulation Manufacture and Quality Control*, 4<sup>th</sup> Edition, Vandanna Publication, 2008
- [6.] US Food and Drug Administration, Cosmeceuticals, <https://www.fda.gov/> (pristup 7. rujna 2022.)
- [7.] Alka L., Anurag V., Himanshi J., Niti Y., Neha K., Nanotechnology-Based Cosmeceuticals, *ISRN Dermatology* (2014)
- [8.] Falaschetti C., Nanotechnology and the Science of Beauty, *Helix Magazine* (2012)
- [9.] Katz L.M., Dewan K., Bronaugh R.L., Nanotechnology in Cosmetics, *Food and Chemical Toxicology* 85 (2015) 127-137
- [10.] Sivanskar M., Kumar B.P., Role of Nanoparticle in Drug Delivery System, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science* 1 (2010) 41-66
- [11.] Castranova V., Overview of Current Toxicological Knowledge of Engineered Nanoparticles, *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53 (2011) S14-S17
- [12.] Hilton L., *Cosmetic Dermatology, Aesthetic Technology*
- [13.] <https://www.nanoscience.com/techniques/nanoparticle-synthesis/#makingnanoparticles> (pristup 28. kolovoz 2022.)

- [14.] Dong J., Carpinone P., Pyrgiotakis G., Demokritou P., Moudgil B., Synthesis of Precision Gold Nanoparticles Using Turkevich Method, KONA Powder and Particle Journal No. 37 (2020) 224-232
- [15.] Gaballa S. A., El Garhy O. H., Abdelkader H., Cubosomes: composition, preparation, and drug delivery applications, J. Adv. Biomed. & Pharm. Sci. 3 (2020) 1-9
- [16.] Anbarasan, Grace F., Shanmuganathan, An Overview Of Cubosomes-Smart Drug Delivery System, Sri Ramachandra Journal of Medicine Vol. 8 Issue 1 (2015)
- [17.] Rao S.V., Sravya B. N., Padmalatha K., A Review On Cubosome: The Novel Drug Delivery System, GSC Biological and Pharmaceutical Sciences 05(01) (2018) 76-81
- [18.] Kaur I.P., Kapila M., Agrawal R., Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing, Ageing Res. Rev. 6(4) (2007) 271-288
- [19.] Jaspert S., Piel G., Delattre L., Solid lipid microparticles: formulation, preparation, characterisation, drug release and applications, Expert Opin. Drug Deliv. 2(1) (2005) 75-87
- [20.] Baburić, A. (2019) Liposomi liječenju sideropenične anemije; Diplomski rad, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
- [21.] De Leeuw J., De Vijlder H., Bjerring P., Liposomes in dermatology today, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol 23(5) (2009) 505-516
- [22.] Mezei M., Gulasekharan V., Liposomes-a selective drug delivery system for the topical route of administration. Lotion dosage form, Life Sci. 26(18) (1980) 1473-1477
- [23.] Niemiec S.M., Ramachandran C., Wiener N., Influence of nonionic liposomal composition on topical delivery of peptide drugs into pilosebaceous units: an in vivo study using the hamster ear model, Pharm. Res. 12(8) (1995) 1184-11188
- [24.] Egbaria K., Weiner N., Liposomes as a topical drug delivery system, Adv. Drug Deliv. Rev. 5(3) (1990) 287-300
- [25.] Pepić I., Vujičić M., Lovrić J., Filipović-Grgić J., Nanočestice u dermatokozmetičkim pripravcima: liposomi, mikroemulzije i polimerne micle, Farmaceutski glasnik, 2012;68:763-772

- [26.] Taglietti M., Hawkins C., Rao J., Novel topical drug delivery systems and their potential use in acne vulgaris, *Skin Therapy Lett.* 13(5) (2008) 6-8
- [27.] Higaki S., Lipase inhibitors for the treatment of acne, *J. Mol. Catalysis B Enzym* 22(5-6) (2003) 377-384
- [28.] Skalko N., Cajkovic M., Jalsenjak I., Liposomes with clindamycin hydrochloride in the therapy of acne vulgaris, *Int. J. Pharm.* 85(1-3) (1992) 97-101
- [29.] Tan G., Xu P., Lawson L.B., Hydration effects on the skin microstructure as probed by high-resolution cryoscanning electron microscopy and mechanistic implications to enhanced transcutaneous delivery of biomacromolecules, *J. Pharm. Sci.* 99(2) (2010) 730-740
- [30.] Machado M., Bronze M., Ribeiro H., New cosmetic emulsions for dry skin, *J. Cosmet. Dermatol.* 6(4) (2007) 239-242
- [31.] Wissing S.A., Muller R.H., The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties, *Int. J. Pharm.* 242(1-2) (2002) 377-379
- [32.] Leite e Silva V.R., Schulman M.A., Ferelli C., Hydrating effects of moisturizer active compounds incorporated into hydrogels: in vivo assessment and comparison between devices, *J. Cosmet. Dermatol.* 8(1) (2009) 32-39
- [33.] Rigopoulos D., Gregoriou S., Katsambas A., Hyperpigmentation and melasma, *J. Cosmet. Dermatol.* 6(3) (2007) 195-202
- [34.] Huh S.Y., Shin J.W., Na J.I., Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0,1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial, *J. Dermatol.* 37(4) (2010) 311-315
- [35.] Jung S., Otberg N., Thiede G., Innovative liposomes as a transfollicular drug delivery system: penetration into porcine hair follicles, *J. Invest. Dermatol.* 126(8) (2006) 1728-1732
- [36.] Nikolic S., Keck C.M., Anselmi C., Skin photoprotection improvement: synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters, *Int. J. Pharm.* 414(1-2) (2011) 276-284

- [37.] Ziegler A., Jonason A.S., Leffell D.J., Sunburn and p53 in the onset of skin cancer, *Nature* 372(6508) (1994) 773-776
- [38.] Schneider S.B., Global cosmetic regulations? A long way to go, *Global Regul Issues Cosmet. Industry* 2 (2009) 189
- [39.] Allemann I.B., Baumann L., Antioxidants used in skin care formulations, *Skin Therapy Lett.* 13(7) (2008) 5-9
- [40.] Rozman B., Zvonar A., Falson F., Temperature-sensitive microemulsion gel: an effective topical delivery system for simultaneous delivery of vitamins C and E, *AAPS PharmSciTech* 10(1) (2009) 54-61
- [41.] Dubey V., Mishra D., Dutta T., Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes, *J. Control Release* 23(2) (2007) 148-154
- [42.] Javdzadeh Y., Hamishehkar H., Enhancing percutaneous delivery of methotrexate using different types of surfactants, *Colloids Surf B Biointerfaces* 82(2) (2011) 422-426
- [43.] Rawling A., Cellulite and its treatment, *Int. J. Cosmet. Sci.* 28(3) (2006) 175-190
- [44.] Khazaeli P., Pardakhty A., Shoorabi H., Caffeine-loaded niosomes: characterization and in vitro release studies, *Drug Deliv.* 14(7) (2007) 447-457
- [45.] Vedha N.B.H., Duarah S., Pujari K., Durai R.D., Nanotechnology Based Cosmeceuticals: A Review, *Int. J. Of App. Pharm.* 8 (2016) 8-12
- [46.] Chellapa P., Issa Y., Ariffin F. D., Nanoemulsion For Cosmetic Application, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* Vol. 3 Issue 7 (2016) 8-11
- [47.] Granillo V., Leyva-Daniel D., Villalobos F., Production of Nanoemulsions by Mechanical Methods, Chapter 8 - Fabrication of Nanoemulsions by Microfluidization, Elsevier Inc., 2018: 207-231
- [48.] Khan R., Irchhaiya R., Niosomes: A Potential Tool for Novel Drug Delivery, *J. of Pharm. Invest.* 46 (2016) 195-204
- [49.] Perrie Y., *Pharmaceutical Nanotechnology and Nanomedicine*, Aulton Pharmaceuticals the Design and Manufacture of Medicines, Elsevier, 2013: 777-796

- [50.] Wissing S.A., Kayser O., Muller R.H., Solid Nanoparticles for Parenteral Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2004) 1252-1272
- [51.] Keck C.M., Muller R.H., Drug Nanocrystals of Poorly Soluble Drugs Produced by High Pressure Homogeny, *European J. of Pharm. And Biopharm.* 62 (2006) 3-16
- [52.] Gaybhiye S., Meinke M., Keck C.M., Muller R.H., Rutin-Increased Antioxidant Activity and Skin Penetration by Nanocrystal Technology, *Cosmetics* 3 (2016) 9
- [53.] Robertson T.A., Sanchez W.Y., Roberts M.S., Are Commercially Available Nanoparticles Safe When Applied to the Skin?, *J. of Biomed. Nanotech.* 6 (2010) 452-468
- [54.] Klajnert B., Bryszewska M., Dendrimers: Properties and Applications, *Acta Biochemica Polonica* 48 (2001) 199-208
- [55.] Garg G., Saraf S., Saraf S., Cubosomes an Overview, *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30 (2007) 350-353
- [56.] Stojković, S. (2018) Nanočestice u kozmetičkim proizvodima, Specijalistički rad, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
- [57.] Benson H.A.E., Watkinson A.C., Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice, Chapter 1 – Skin Structure, Function and Permeation, John Wiley & Sons Inc., 2012: 3-23
- [58.] Guterres S.S., Alves M.P., Pohlmann A.R., Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules for Cutaneous Applications, *Drug Target Insights* 2 (2007) 147-157
- [59.] Schaffazick S.R., Guterres S.S., Freitas L.L., Pohlmann A.R., *Quimica Nova* 26 (2003) 726-737
- [60.] Ryman-Rasmussen J., Riviere J., Monteiro-Riviere N., Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties, *Toxicol. Sci.* 9 (2006) 159-165
- [61.] Tarl W.P., Jeffrey E.G., Lynlee L.L., Rokhaya F., Margaret B., Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63 (2011) 470-491

- [62.] Rouse J., Yang J., Ryman-Rasmussen J., Barron A., Monteiro-Riviere N., Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid derivatized peptide nanoparticles through skin, *Nano Lett.* 7 (2007) 155-160
- [63.] [http://www.ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_023.pdf](http://www.ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf)  
(pristup 8.rujna 2022.)
- [64.] [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scco/docs/sccp\\_o\\_099.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scco/docs/sccp_o_099.pdf) (pristup 8.rujna 2022.)
- [65.] Mortensen L.J., Oberdorster G., Pentland A.P., Deloieuse L.A., In Vivo Skin Penetration of Quantum Dot Nanoparticles in the Murine Model: The Effect of UVR, *Nano Letters* 8 (2008) 2779-2787
- [66.] Nohynek G.J., Antignac E., Re T., Toutain H., “Safety Assessment of Personal Care Products/Cosmetics and Their Ingredients”, *Toxicology and Applied Pharmacology* 243(2) (2010) 239-259
- [67.] Alonso E., Montequi I., Cocero M.J., Effect of Synthesis Conditions on Photocatalytic Activity of TiO<sub>2</sub> Powders Synthesized in Supercritical CO<sub>2</sub>, *The Journal of Supercritical Fluids* 49(2) (2009) 233-238
- [68.] Zhang Y., Bai Y., Jia J., Gao N., Li Y., Zhang R., Jiang G., Yan B., Perturbation of physiological systems by nanoparticles, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 3762-3809
- [69.] Heckel K., Kiefmann M., Dorger M., Stoeckelhuber M., Goetz A.E., *Am. J. Physiol.: Lung Cell. Mol. Phys.* 287 (2004) L867-L878
- [70.] Kreyling W.G., Hirn S., Schleh C., *Nat. Biotechnol.* 28 (2010) 1275-1276

## ŽIVOTOPIS

Zovem se Bruno Bušić [REDACTED] U Đakovu sam završio OŠ Josipa Antuna Čolnća te Gimnaziju Antuna Gustava Matoša. 2018. godine upisao sam preddiplomski sveučilišni studij Ekoinženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradio sam u srpnju 2022. godine na Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za biološke učinke metala.