

Kosmetyki - chemia dla ciała



*Praca zbiorowa pod redakcją
Grzegorza Schroedera*

Kosmetyki - chemia dla ciała

*Praca zbiorowa pod redakcją
Grzegorza Schroedera*

*Cursiva
2011*



Recenzenci

Prof. dr hab. Tadeusz Ossowski
Dr hab. Zbigniew Rozwadowski

Wydanie I
2011

Cursiva

<http://www.cursiva.pl>

ISBN 978-83-62108-11-4

Okladka

Rysunek: Paweł Schroeder „W pracowni”
Dzienny Ośrodek Adaptacyjny nr 1 w Poznaniu,
fakultet pod kierunkiem Magdaleny Kwitowskiej

Druk i oprawa

Totem – druk cyfrowy
ul. Jacewska 12, 88-100 Inowrocław

Spis treści

Książka adresowa	5
Rozdział 1	9
Kremy dla różnych grup wiekowych konsumentów <i>Magdalena Urbala</i>	
Rozdział 2	37
Witaminy w kosmetykach <i>Aneta Pyzik, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder</i>	
Rozdział 3	59
Kosmetyki nawilżające <i>Agnieszka Martyna, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder</i>	
Rozdział 4	81
Detergenty w kosmetyce <i>Aleksandra Paradowska, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder</i>	
Rozdział 5	111
Wykorzystanie elektronicznego nosa w badaniu wyrobów perfumeryjnych <i>Marta Wieczorek, Bogusława Łęska</i>	
Rozdział 6	129
Amfoterycyny B <i>Weronika Kozanecka, Grzegorz Schroeder</i>	
Rozdział 7	143
Diboronowe receptory glukozy – struktura a selektywność <i>Agnieszka Adamczyk-Woźniak, Stanisław Michałek, Kamil Żukowski</i>	

Rozdział 8**163**

Synteza, właściwości fizykochemiczne oraz zastosowania
nanocząstek srebra w kosmetyce

Anna Dzikowska, Joanna Gościańska, Izabela Nowak

Rozdział 9**183**

Promotory przeznaskórkowego przenikania składników aktywnych
form półstałych

Katarzyna Grenda, Anna Olejnik, Izabela Nowak

Rozdział 10**197**

Związki metali jako barwniki w kosmetykach

Michał Ceglowski, Grzegorz Schroeder

Rozdział 11**219**

Wybrane substancje zapachowe stosowane w kosmetykach

*Agnieszka Feliczak-Guzik, Katarzyna Jagodzińska,
Agata Wawrzyńczak, Izabela Nowak*

Książka adresowa

Grzegorz Schroeder

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Agnieszka Adamczyk-Woźniak

Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Noakowskiego 3
00-664 Warszawa

Grażyna Bartkowiak

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Michał Cegłowski

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Anna Dzikowska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Agnieszka Feliczak-Guzik

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Joanna Gościańska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Katarzyna Grenda

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Katarzyna Jagodzińska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Weronika Kozanecka

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Bogusława Łęska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Agnieszka Martyna

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Stanisław Michalek

Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Noakowskiego 3
00-664 Warszawa

Agata Wawrzyńczak

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Izabela Nowak

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Marta Wieczorek

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Anna Olejnik

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Kamil Żukowski

Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Noakowskiego 3
00-664 Warszawa

Aleksandra Paradowska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Aneta Pyzik

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

Magdalena Urbala

Zachodniopomorski Uniwersytet
Technologiczny w Szczecinie
Wydział Technologii i Inżynierii
Chemicznej
Instytut Technologii Chemicznej
Organicznej
Pułaskiego 10
70-322 Szczecin

Rozdział 1

Kremy dla różnych grup wiekowych konsumentów

Magdalena Urbala

*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Wydział
Technologii i Inżynierii Chemicznej, Instytut Technologii Chemicznej
Organicznej, Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin*

1. Wstęp

W ostatnich dwudziestu latach obserwuje się w Polsce intensywny rozwój kosmologii, który związany jest zarówno ze zmianami pokoleniowymi, jak również rosnącymi potrzebami i zamożnością społeczeństwa. Wygląd zewnętrzny stał się jednym z ważniejszych wyznaczników pozycji społecznej, kluczem do osiągnięcia powodzenia osobistego i zawodowego. Nie jest to oczywiście zjawisko nowe, gdyż troska o wygląd zewnętrzny towarzyszyła człowiekowi niemal od zawsze, jednak po raz pierwszy w historii ludzkości przybrało tak duże rozmiary. Co więcej, obecnie lansuje się specyficzny styl życia eliminujący tematykę starości z zakresu swoich zainteresowań. Nic więc dziwnego, że kosmologia stała się jedną z najważniejszych praktycznych, związanych bezpośrednio z życiem codziennym, dziedzin nauki i wiedzy, uruchamiając samonapędzające się mechanizmy rynkowe. W pewnych okresach wzrost obrotów w sektorze związanym z zachowaniem urody można porównać jedynie z takimi dziedzinami jak elektronika czy techniki komunikacyjne.

Najważniejszą grupą produktów kosmetycznych, przynoszącą firmom w ostatnim czasie największy obrót są kosmetyki do pielęgnacji twarzy, które stanowią aż 12 % sprzedaży. W tej grupie produktów znalazły się m. in. kremy kosmetyczne, od których konsumenci oczekują dobrego efektu kosmetycznego, a przede wszystkim natychmiastowej skuteczności w poprawie wyglądu skóry.

Kremy kosmetyczne mają formę stałej lub półstałej emulsji wodno-tłuszczowej, złożonej z tzw. składników bazowych, składników pomocniczych oraz składników czynnych. Do składników bazowych należą woda, alkohol, substancje tłuszczowe, które dodatkowo są podstawą tworzenia się filmu

okluzyjnego na skórze, natomiast składnikami pomocniczymi są emulgatory, składniki konsystencjotwórcze i stabilizujące, wspomagające formę fizykochemiczną kremu, konserwanty zapobiegające zakażeniom wtórnym, barwniki i kompozycje zapachowe. Ostatnią grupę stanowią składniki czynne, dodawane zazwyczaj w małych stężeniach, które warunkują działanie i efekty kosmetyczne kremu.

Właściwy dobór składników kremów pielęgnacyjnych polega na uwzględnieniu wieku biologicznego skóry, jej kondycji, stanu i potrzeb. Na potrzeby konsumenta wyróżnia się tradycyjnie cztery rodzaje skóry, tj. skórę normalną, suchą, tłustą i mieszaną. Na rynku można znaleźć także wiele kosmetyków rekomendowanych dla konsumentów z różnych grup wiekowych. Najczęściej są to kosmetyki dla dzieci, nastolatków (umownie 12-20 lat, lub 12+) i dorosłych w wieku 20-30 lat (20+), 30-40 lat (30+), 40-50 lat (40+), 50-60 lat (50+) 60-70 lat (60+). Jednakże należy podkreślić, że wiek sugerowany przez producenta, podawany na opakowaniu preparatu stanowi granicę umowną, ponieważ wiek metrykalny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu skóry i może być kryterium wyboru kosmetyku tylko w przypadku skóry normalnej. Wiek biologiczny skóry ulega zmianie pod wpływem czynników zewnętrznych i wewnętrznych i jest uzależniony m. in. od stanu naskórka, stopnia jego nawodnienia oraz stanu ochronnej bariery lipidowej, aktywności gruczołów łojowych, objawów fotostarzenia się skóry, ilości i głębokości zmarszczek powierzchniowych i głębokich skóry, przebarwień, itp.

W celu zapewnienia optymalnej pielęgnacji skóry, poza umiejętnością rozpoznania wieku i kondycji (stanu) skóry, niezmiennie ważny jest właściwy dobór składników kosmetyków, które pozwolą uzyskać oczekiwane efekty.

2. Budowa skóry

Skóra jest największym organem ludzkiego organizmu i pełni wiele różnorodnych i złożonych funkcji fizjologicznych. Jest powłoką ochronną organizmu, zabezpieczająca przed infekcjami i utratą wody. Spełnia funkcję bariery umożliwiającej wydalanie i wchłanianie rozmaitych substancji. Poprzez zestaw receptorów (ucisku, dotyku, bólu, zimna, ciepła) umożliwia kontakt ze środowiskiem zewnętrznym i odbieranie wrażeń zmysłowych. Chroni przed czynnikami mechanicznymi (np. uderzenie, tarcie). Stanowi organ termoregulacyjny, gdyż poprzez zewnętrzną warstwę izolacyjną (włosy), warstwę tkanki tłuszczowej, system chłodzenia naczyń krwionośnych i gruczoły potowe reguluje ciepłotę ciała [1-5].

Pierwsza z wymienionych funkcji jest konsekwencją szczególnych właściwości i struktury naskórka, a także filmu hydrofilowo-lipidowego

(płaszczka wodnolipidowego) o odczynie kwaśnym okrywającego naskórek, które ograniczają możliwość przenikania do organizmu molekuł egzogennych oraz mikroorganizmów chorobotwórczych.

W anatomicznej budowie skóry można wyróżnić trzy wyraźnie oddzielone od siebie warstwy, mające odmienną budowę i w zasadniczy sposób różniące się funkcjami i fizjologią: tkankę podskórną, skórę właściwą i naskórek [1-5].

Tkanka podskórna (łac. *subcutis*) jest najgłębiej położoną warstwą skóry. Zbudowana jest ze zrazików tłuszczowych (skupisk komórek tłuszczowych) oddzielonych zbitymi włóknami tkanki łącznej. Wielkość i kształt zrazików jest różna w zależności od płci, wieku i sposobu odżywiania. W przestrzeniach międzyzrazikowych znajdują się części wydzielnicze gruczołów potowych, naczynia krwionośne oraz włókna nerwowe i zakończenia nerwowe. Komórki tłuszczowe nadają tkance podskórnej właściwości termoizolacyjne i stanowią zapas energii. Dzięki zawartości włókien tkanki łącznej warstwa ta jest bardzo wytrzymała mechanicznie i w dużym stopniu odpowiada za mechaniczną wytrzymałość całej skóry, a także amortyzuje nadmierne uciski zewnętrzne, dzięki czemu chroni położone pod nią organy wewnętrzne przed urazami mechanicznymi [5].

Z punktu widzenia kosmetologii tkanka podskórna, z wyjątkiem nadmiernej otyłości i cellulitu, nie odgrywa zbyt dużej roli – jej funkcjonowanie ma tylko niewielki wpływ na wygląd zewnętrznej warstwy skóry: z wiekiem staje się ona cieńsza i nierówna, powstają nieregularne złogi tłuszczu. Najważniejszymi warstwami skóry wpływającymi bezpośrednio na jej wygląd są skóra właściwa i naskórek [2].

Skóra właściwa (łac. *coridum dermis*) jest znacznie cieńsza od tkanki podskórnej, jej grubość wynosi przeciętnie 1 do 2 mm, tylko w niektórych okolicach (stopy, dłonie) przekracza 3mm. Nie ma wyraźnej granicy pomiędzy tkanką podskórną a skórą właściwą – widoczna jest jedynie stopniowa zmiana wyglądu tkanki łącznej. Skóra właściwa składa się z włókien tkanki łącznej, komórek łącznotkankowych (fibrocyty, fibroblasty, histiocyty, komórki tuczne, pojedyncze limfocyty, stanowiące podstawę systemu immunologicznego skóry), naczyń krwionośnych, zakończeń nerwowych, między innymi nerwów czuciowych i przydatków skóry (mieszki włosowe, gruczoły łojowe i potowe), występujących w dwóch warstwach. Górna warstwa skórno-naskórkowa – brodawkowa (łac. *stratum papillare*) ma przebieg falisty i obejmuje brodawki zawierające liczne drobne naczynia krwionośne. W brodawkach skórnych występują głównie włókna retikulinowe. Dolną warstwę stanowi warstwa siateczkowa (łac. *stratum reticulare*), charakteryzująca się bardziej ściśle ułożonymi włóknami kolagenowymi. Pełni ona przede wszystkim

funkcje podporowe – jest ważnym elementem stanowiącym o wytrzymałości mechanicznej skóry i decyduje o jej właściwościach elastycznych i sprężystych. Elastyczność i sprężystość zapewniają skórze właściwej wytwarzane w fibroblastach, przeplatające się wzajemnie białka strukturalne – kolagen i elastyna [2-5].

Kolageny (głównie typy I, III i IV) stanowią do 75% suchej masy skóry właściwej i zajmują około 30% jej objętości. Typowe włókno kolagenowe o grubości 1,5 nm i długości około 300 nm składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych (każdy ok. 100 aminokwasów) w formie lewoskrętnych helis, tworzących trójniciowy superhelis – odporny na rozwijanie, stabilizowany dodatkowo przez porzeczne wiązanie wodorowe (miedzy nićmi, w obrębie jednej nici wiązania wodorowe nie występują). Cechą charakterystyczną kolagenu jest wysoka zawartość prolina i glicyny oraz obecność nietypowego aminokwasu – hydroksyprolina, zawierającego w cząsteczce grupę hydroksylową, będącą dodatkowym donorem wiązań wodorowych, miejscem wiązania cukrów i kowalencyjnego sieciowania kolagenu [2-5].

Sekwencja kolagenu jest bardzo regularna: typowa sekwencja Gly-X-Y (często Gly-Pro-Hyp): średnio co trzecią resztę stanowi aminokwas glicyna (25%), prolina (15%) i hydroksyprolina (15%). Glicyna najmniejszy aminokwas wypełnia wnętrze rdzenia superhelisy. Z racji tego, że związki tego nie są typowymi aminokwasami, lecz aminokwasami o budowie heterocyklicznej, cały łańcuch jest znacznie usztywniony i trwalszy niż te, które są zbudowane ze zwykłych aminokwasów (przez odpychanie się pierścieni pirolidynowych reszt Pro i Hyp). W tkance łącznej skóry właściwej występują włókna kolagenu typu I i III. Kolagen I występuje najpowszechniej (80%) i stanowi włóknistą podporę skóry, natomiast kolagen typu III (15%), oplatający włókna zbudowane z kolagenu odpowiada za ich ułożenie i w konsekwencji wygląd skóry [2].

Włókna elastynowe stanowią zaledwie 2 do 4% suchej masy skóry właściwej i zaledwie 1% jej objętości, jednak dzięki swoim właściwościom mechanicznym przypominającym typowe elastomery (guma) decydują o właściwościach sprężystych całej skóry. Elastyna jest podstawowym składnikiem włókien sprężystych. Główną cechą strukturalną elastyny jest hydrofobowość i wysoki stopień usieciowania [2].

Włókna kolagenowe, elastylowe i retikulinowe zawieszone są w bezpostaciowym żelu proteoglikanowym (zwanym także mukopolisacharydowym), który odgrywa zasadniczą rolę w przepuszczalności i nawodnieniu skóry właściwej. Typowy proteoglikan (PG) zbudowany jest z rdzenia białkowego i przyłączonych do niego różnych glikozoaminoglikanów (GAG), które są cukrami. Glukozaaminoglikanem, występującym w skórze

w stanie wolnym (nie połączonym z cząsteczkami białka) jest kwas hialuronowy. Glikozaaminoglikany mają charakter stosunkowo silnych kwasów, w matrix międzykomórkowym są one w dużym stopniu zobojętnione tworząc sole z kationami, przede wszystkim sodu i potasu. Ze względu na specyficzną budowę sole takie są bardzo silnie uwodnione, a każdy fragment cząsteczki GAG jest otoczony wieloma cząsteczkami wody tworzącymi trwałą sieć połączoną wiązaniami wodorowymi. Własności higroskopijne glikozaminoglikanów są czynnikiem zapewniającym stałe stężenie wody w skórze właściwej – woda związana strukturalnie z GAG nie dyfunduje do obszarów mniej uwodnionych. Jedynie woda nie związana przechodzi do naskórka i przenika przez warstwę rogową (transepidermalna utrata wody, TEWL) [2-5].

Zewnętrzną i najważniejszą warstwą skóry, odpowiadającą za znaczną część jej ochronnych i barierowych funkcji, na której koncentruje się większość zabiegów mających na celu poprawę wyglądu i kondycji cery jest naskórek (łac. *epidermis*). Pod względem anatomicznym naskórek jest odnawiającym się w sposób ciągły wielowarstwowym nabłonkiem. Grubość naskórka zależy od miejsca na ciele i wynosi od 0,3 do 1,5mm. Naskórek nie jest ukrwiony – nie ma w nim włosowatych naczyń krwionośnych i składa się głównie z żywych komórek – keratynocytów, które ulegając ciągłej przemianie (keratynizacji) stopniowo przekształcają się w różne warstwy o odmiennej specyfice [2-5].

W naskórku wyróżnia się dwa obszary – martwy, całkowicie skeratynizowany, należy do niego warstwa rogowa (łac. *stratum corneum*) i żywy (warstwa podstawna, łac. *stratum basale* i kolczysta, łac. *stratum spinosum*), podlegający różnym przemianom fizjologicznym, który jest odpowiedzialny za ciągłą odnowę naskórka. Między nimi znajduje się warstwa ziarnista (łac. *stratum granulosum*) oraz bardzo cienka warstwa jasna lub pośrednia (łac. *stratum lucidum* lub *stratum intermediale*), w których następuje zahamowanie większości czynności życiowych komórek. Warstwa ziarnista zbudowana jest z kilku warstw wrzecionowatych komórek o spłaszczonych jądrach, wypełnionych ziarnami keratohialin, produktu pośredniego w wytwarzaniu keratyny, natomiast warstwa jasna, wyraźnie widoczna w naskórku dłoni i stóp – ze ściśle przylegających komórek keratynocytów, na ogół bez jąder komórkowych [2-5].

Żywy obszar naskórka bierze swój początek w warstwie podstawnej (lub rozrodczej, łac. *stratum basale*). Warstwa podstawna składa się z warstwy keratynocytów, w których następuje proces wytwarzania białka keratyny, melanocytów – komórek dendrycznych z wypustkami – tworzących pigment skórny melaninę oraz komórek Langerhauza, biorących udział w mechanizmach immunologicznych i nielicznych komórek Merkla, receptorów czuciowych, rejestrujących bodźce wibracyjne. Komórki Merkla występują licznie na

wargach, powierzchni dłoni i opuszkach palców [3].

Warstwa podstawna ma charakter tkanki zarodkowej, w której następują pierwotne podziały i rozpoczyna się różnicowanie komórek (keratynocytów). Po podziale połowa komórek przesuując się ku powierzchni skóry tworzy warstwę kolczystą zbudowaną z komórek wielobocznych, silnie powiązanych za pomocą desmosomów. Substancje cementujące poszczególne komórki są mieszaniną białek i mukopolisacharydów. Cały proces keratynizacji, od powstania nowej komórki w warstwie podstawnej do jej złuszczenia na powierzchni skóry trwa przeciętnie około 30 dni. W trakcie tego procesu następuje pionowa migracja komórek i ich różnicowanie się, a także procesy enzymatyczne z udziałem lipidów (lipoliza), których skład zmienia się w poszczególnych warstwach skóry [2]. Ostatecznym efektem tego procesu jest całkowite obumarcie komórek, połączone ze zmianą kształtu (spłaszczeniem) i wytworzenie specyficznej wysoko zorganizowanej struktury fizykochemicznej – warstwy rogowej [2, 7-8].

2.1. Rola warstwy rogowej naskórka

Warstwa rogowa jako najbardziej widoczna warstwa skóry odgrywa dominującą rolę w estetycznym wyglądzie człowieka. Dzięki swojej specyficznej budowie stanowi prawie nieprzenikalną barierę między organizmem a środowiskiem zewnętrznym, jest miejscem gromadzenia się substancji tłuszczowych, aktywnie uczestniczy w zjawisku nawilżania skóry.

W uproszczeniu warstwę rogową można opisać jako układ całkowicie skeratynizowanych keratynocytów (zwanych korneocytami), ściśle przylegających do siebie w dolnych warstwach (warstwa zbita, łac. *stratum compactum*), a luźno ułożonych na powierzchni (warstwa rozłączna, łac. *stratum dysjunctum*), połączonych ze sobą białkowymi wypustkami (desmosomami) i zespolonych za pomocą międzykomórkowego cementu lipidowego o budowie ciekłokrystalicznej [2-4, 7-8].

Mimo, iż zmiany fizjologiczne zachodzące w skórze są dość złożone, w literaturze podkreśla się znaczenie czterech kluczowych procesów tworzenia i funkcjonowania warstwy rogowej, tj. procesu korneocyty, procesu lipidowego, procesu NMF i procesu złuszczenia się, które zestawiono w Tabeli 2 [8].

W procesie pierwszym, częściowo opisanym w poprzednim rozdziale, wytwarza się charakterystyczna struktura anatomiczna w postaci podobnej do „muru ceglanego”, gdzie znajduje się 15-20 warstw korneocytów ułożonych dachówkowato. Korneocyty składają się niemal wyłącznie z kreatyny i są prawie całkowicie odwodnione (warstwa rogowa zawiera średnio 13% wody, podczas gdy komórki organizmu od 80% do 90%) [3, 8].

W procesie lipidowym następuje tworzenie się macierzy lipidowej, zwanej

„spoiwem międzykomórkowym” lub „cementem międzykomórkowym”. Macierz lipidowa warstwy rogowej ma strukturę wielokrotnych podwójnych warstw utworzonych przez spontaniczne uszeregowanie regionów polarnych i niepolarnych cząsteczek głównie kwasów tłuszczowych wielonienasyconych (WNNKT), cholesterolu i ceramidów [2-3, 8].

W rezultacie obu powyższych procesów powstaje naturalna bariera (keratyna – struktura warstwy – dwubiegunowe lipidy) trudno przepuszczalna dla wody, która zmniejsza do minimum dyfuzję wody pochodzącej z głębszych warstw skóry właściwej (wody transepidermalnej, TEWL) do jej powierzchni, będącej źródłem nawilżenia skóry.

Proces trzeci obejmuje procesy proteolityczne. W wyniku rozkładu enzymatycznego białek (głównie filagryny), w warstwie rogowej powstają związki wchodzące w skład tzw. naturalnego czynnika nawilżającego (ang. *natural moisturizing factor*, NMF), które mają większe zdolności do wiązania wody i odpowiadają za utrzymanie nawilżenia i elastyczności tej warstwy. Jest to mieszanina wolnych aminokwasów, kwasu piroglutaminowego, soli kwasu mlekowego, mocznika i innych substancji [2-3, 8].

W wyniku działania enzymów proteolitycznych następuje także rozpuszczenie białkowych wypustek (korneodesmosomów), jednocześnie rozluźnieniu ulegają wiązania pomiędzy cegiełkami korneocytów i lipidami cementu międzykomórkowego. Pod naciskiem narastających keratynocytów komórki warstwy rogowej są wypychane na zewnątrz. W rezultacie w obszarze warstwy rozłącznej korneocyty oddzielają się i ulegają złuszczeniu. Resztki lipidów cementu mieszają się z łojem skóry (serum) pokrywającym naskórek i razem z potem tworzą wodno – lipidowy płaszcz skóry. Proces złuszczenia się naskórka jest niezbędny, aby skóra miała gładki i atrakcyjny wygląd [2-6].

3. Zmiany w skórze w zależności od wieku – starzenie chronologiczne

Starzenie skóry, jak i innych narządów organizmu, związane z upływem czasu (starzenie chronologiczne) jest naturalnym, nieuniknionym genetycznie zaprogramowanym procesem (tzw. starzenie genetyczne, wewnątrzpochodne), określanym jako zespół postępujących w czasie zmian polegających między innymi na zmniejszeniu biologicznej aktywności komórek organizmu, spowolnieniu procesów regeneracyjnych, obniżeniu odporności i odpowiedzi na stres środowiskowy oraz obniżeniu właściwości adaptacyjnych organizmu znajdujących się pod kontrolą czynników genetycznych. Ogólnie w skórze starzejącej się „naturalnie” przeważają procesy atrofii – znacznym zmniejszeniu lub zaniku liczby wszystkich komórek. Teoretycznie starzenie się zaczyna się już drugiego dnia po urodzeniu, jednakże właściwy proces rozpoczyna się od

chwili osiągnięcia dojrzałości, gdy zmiany w skórze stopniowo obejmujące naskórek oraz głębsze jej warstwy zaczynają być wyraźnie widoczne [3-5, 10].

Niektóre czynniki środowiskowe przyspieszające starzenie mogą wywoływać zmiany w organizmie niezależnie od wieku (tzw. starzenie zewnątrzpochodne). Większość zmian skórnych jest wywoływana głównie przez promieniowanie UV (photoaging). Mimo, że procesy „photoaging” (słoneczne starzenie się skóry), „premature aging” (przedwczesne starzenie) oraz „accelerated aging” (przyspieszone starzenie) bezpośrednio wskazują na proces starzenia się skóry, w sensie klinicznym należy je rozpatrywać w kategorii przewlekłych procesów zapalnych, ponieważ zmiany w skórze generujące się pod wpływem czynników zewnętrznych różnią się zasadniczo od zmian chronologicznych. W przeciwieństwie do starzenia wewnątrzpochodnego, dochodzi tu do zwiększenia liczby komórek w skórze, w tym fibroblastów, komórek tucznych, makrofagów i innych komórek zapalnych. Najbardziej charakterystycznym objawem przewlekłego działania promieniowania UV jest zjawisko elastozy (*elastosis*), definiowane jako nagromadzenie w skórze właściwej nieprawidłowych włókien elastylowych oraz dramatyczne zmniejszenie komórek układu odpornościowego – komórek Langerhansa, co sprzyja występowaniu zmian przednowotworowych. Przyjmuje się, że właściwa ochrona skóry przez promieniowaniem UV rozpoczęta odpowiednio wcześnie nawet w dzieciństwie pozwoliłaby na zmniejszenie objawów starzenia skóry nawet o 80% [3-5, 11-12].

Wiek jest najważniejszym kryterium brany pod uwagę przy badaniu struktury skóry. Zazwyczaj pomija się płeć, mimo iż występują pewne drobne różnice strukturalne pomiędzy skórą kobiet i mężczyzn, które dotyczą wyłącznie grubości skóry, na ogół większej u mężczyzn, ilości gruczołów łojowych, liczniejszych i większych niż u kobiet oraz, owłosienia. Dlatego starzenie się skóry mężczyzny jest zbliżone do starzenia się skóry tłustej u kobiet: zmarszczki pojawiają się później, ale są głębsze [3].

Starzenie się skóry cechuje się indywidualnym charakterem zmian i ich przebiegiem, a wiek metrykalny często odbiega od wieku biologicznego (rzeczywistemu w sensie fizjologicznym). Niemniej jednak w literaturze uszeregowano zmiany w skórze, dominujące w różnych etapach życia. Umownie wyodrębniono następujące grupy wiekowe: niemowlęta, dzieci, nastolatki (12-20 lat, lub 12+) i dorośli w wieku 20-30 lat (20+), 30-40 lat (30+), 40-50 lat (40+), 50-60 lat (50+) 60-70 lat (60+). Poniżej przedstawiono podstawowe zmiany w skórze podczas starzenia wewnątrzpochodnego.

3.1. Niemowlęta i dzieci

Skóra dzieci, choć budową zbliżona do skóry człowieka dorosłego, ma jednak, szczególnie w przypadku noworodków, znacznie cieńszą warstwę rogową i niewykształconą skórę właściwą, która zawiera mniej dojrzałego kolagenu i dużą zawartość proteoglikanów odpowiedzialnych za jej duże uwodnienie. Naskórek posiada mało melaniny, w sposób naturalny chroniącej przed promieniowaniem słonecznym. Korneocyty w warstwie rogowej nie przylegają ściśle do siebie, a warstwa hydrolipidowa jest słabo wykształcona i ma wysoki odczyn pH (ok. 7). Gruczoły skóry nie podjęły jeszcze w pełni swoich funkcji. Po początkowym okresie intensywnego wydzielania łoju skórniego (serum), u niemowląt rozwija się skłonność do wysuszania skóry z powodu praktycznie całkowitego zaniku aktywności gruczołów łojowych. Wszystkie powyższe wpływają na to, że funkcja ochronna skóry nie jest dostatecznie rozwinięta. Dodatkowo skóra małych dzieci jest narażona na wysuszenie z powodu szybkiej utraty wody transepidermalnej, związanej w głębszych warstwach skóry (TEWL). W konsekwencji skóra małych dzieci jest delikatna, mało sprężysta, wrażliwa i stosunkowo sucha. Charakteryzuje się ona większą przepuszczalnością, brakiem odpowiedniej bariery lipidowej, podatnością na działanie czynników zewnętrznych (infekcje i podrażnienia) i wzmożoną suchością tzw. kserozą, która może trwać od 2-3 miesięcy aż do 2-3 lat. Szacuje się, że pełne ukształtowanie skóry spełniającej rolę naturalnej bariery ochronnej następuje dopiero w 3-4 roku życia [3-4, 13].

3.2. Nastolatki

W wieku poprzedzającym dojrzewanie płciowe (8-10 lat) wznawiają funkcjonowanie gruczoły łojowe ze szczytem w okresie dojrzewania, kiedy pod wpływem hormonów (głównie dihydrotestosteronu powstającego z testosteronu) zaczynają być nadmiernie aktywne. Dla młodych ludzi, niezależnie od płci, jednym z najważniejszych problemów kosmetycznych jest nieprawidłowe funkcjonowanie gruczołów łojowych. W wersji łagodniejszej problemy sprowadzają się do prostego przetłuszczania cery, w skrajnym przypadku mogą doprowadzić nawet do poważnych, trudnych do wyleczenia zmian trądzikowych [3-4].

3.3. Dorośli 20+

W wieku ok. 20 lat skóra, o ile nie jest cerą problemową, jest w najlepszym stanie. W przeciwieństwie do pozostałych etapów życia, właśnie w tym okresie najczęściej występuje skóra (cera) normalna – jędrna, elastyczna, bez uczucia napięcia, dzięki produkcji kolagenu i elastyny i jej zdolności do kurczenia się.

Ma gładką, lekko zaróżowioną powierzchnię, małe pory i zdrowy wygląd, ma delikatny połysk, a jej koloryt jest równomierny. Produkcja łoju (sebum) nawilżenie, rogowacenie i łuszczenie są zrównoważone, dlatego nie występują miejsca tłuste lub suche i łuszczące. Skóra jest dobrze ukrwiona i niezbyt podatna na zanieczyszczenia. Nienaruszony kwaśny płaszcz hydrolipidowy o wartości pH 5,4-5,9 na powierzchni naskórka właściwie pełni swoją rolę jako bariera ochronna przez wysuszeniem, drobnoustrojami chorobotwórczymi i szkodliwym czynnikom ze środowiska. Jednakże około 25 roku życia zwalnia metabolizm komórkowy i wszelkie procesy odnowy zaczynają przebiegać wolniej. Skóra stopniowo traci zdolność do szybkiej regeneracji komórek. Zaczynają się pojawiać pierwsze zmarszczki, najczęściej mimiczne [3-5, 14-19].

3.4. Dorośli 30+

Po 30 roku życia skóra jest nadal gładka i napięta, ale zmarszczki mimiczne pogłębiają się i przechodzą w zmarszczki trwałe. W kącikach oczu powstają tzw. kurze łapki – niewielkie zmarszczki biegnące w kierunku oka. U wielu ludzi to właśnie one są pierwszą widoczną oznaką starzenia się. Maleje liczba fibroblastów produkujących włókna kolagenu i elastyny, a one same stają się coraz mniej aktywne i tracą zdolność do pełnego rozkurczania się. Naskórek staje się cieńszy i szorstki, gdyż keratynocyty pomnażają się w zwolnionym tempie. Pojawiają się także problemy skórne, a w szczególności zmiany naczyniowe, ponieważ spowalnia się i zmienia mikrokrażenie, czego wynikiem jest duża kruchość i trwałe rozszerzenia naczyń włosowatych, które mogą prowadzić początkowo do zmian ledwo dostrzegalnych (rumieńce), a z czasem wyraźnie widocznych w postaci tzw. teleangiektazji (pajęczki naczyniowe) [13, 16-19].

3.5. Dorośli 40+

Po 40 roku życia można zauważyć coraz wyraźniejsze oznaki starzenia się skóry tj. stopniową utratę elastyczności i jędrności, kolorytu (cera dojrzała). Pojawiają się zmarszczki promieniste wokół ust. Nasilają się także zmiany hormonalne – stopniowe spadki poziomu estrogenu (u kobiet) i testosteronu (u mężczyzn). Produkcja sebum wyraźnie obniża się, w konsekwencji skóra staje się matowa i sucha z łuszczącymi się miejscami, chropowata, pokryta zmarszczkami (bardziej widocznymi przy cerze suchej, a mniej przy tłustej). Zmniejsza się także liczba melanocytów w skórze, a wydzielanie melaniny następuje w sposób niejednorodny, czego wynikiem są liczne brązowe plamy w miejscach odkrytych (przebarwienia, odbarwienia, plamy pigmentacyjne). Dodatkowo zjawisko to przyczynia się do słabszej ochrony przed promieniowaniem słonecznym. Powstają zaburzenia w procesie złuszczenia

warstwy rogowej naskórka, co skutkuje zwiększeniem grubości na niektórych obszarach. Zewnętrzna warstwa rogowa skóry jest nie do pokonania dla substancji szkodliwych, ale nie mogą przez nią przeniknąć również korzystne związki [3-4, 13, 16-19].

W tym okresie następuje zmniejszenie liczby sopli naskórkowych i brodawek skórnych, w konsekwencji spłaszczenie połączeń skórno-naskórkowych i zmniejszenie powierzchni kontaktu między skórą właściwą i naskórkiem, co upośledza wymianę składników odżywczych między tymi strukturami [3-4].

3.6. Dorośli 50+

W wieku 50 lat, wraz ze spadkiem aktywności hormonalnej, proces starzenia się skóry ulega przyspieszeniu. Zmiany stają się poważniejsze zarówno w naskórku, w skórze właściwej, jak i w tkance podskórnej – skóra traci swoją strukturę (skóra bardzo dojrzała). Zmarszczki są głębsze i bardziej widoczne, owal twarzy staje się nieregularny, a policzki opadają. Skóra staje się bardziej sucha i odwodniona, wiotka, wrażliwa i podatna na zanieczyszczenia. W naskórku dochodzi do zaniku warstw żywych podstawnej i kolczystej, przez co staje się on coraz cieńszy. Z kolei warstwa rogowa staje się grubsza, co z kolei powoduje, iż skóra wygląda na zmęczoną i szarą. Następuje także dalsze osłabianie połączeń skórno-naskórkowych, w wyniku czego skóra wiotczeje i łatwo dochodzi do oddzielenia się naskórka od skóry właściwej nawet pod wpływem niewielkich urazów. Komórki skóry właściwej stają się coraz mniej aktywne, produkcja kolagenu, elastyny i glikozo-aminoglikanów wyraźnie ulega zmniejszeniu. Włókna kolagenowe stają się mniej elastyczne, cieńsze, spłaszczone i wykazują nieprawidłowy układ, aż do powstania bezkształtnej masy. Zmiany następują także w składzie chemicznym żelu proteoglikanowego – następuje utrata kwasu hialuronowego, co doprowadza do zmniejszonej zdolności wiązania wody. Z kolei w tkance podskórnej zmniejsza się ilość tłuszczu i powstają nieregularne złoże, a w naskórku – liczba komórek Langerhansa, co prowadzi do zaburzeń funkcji odpornościowych. Stopniowo zanikają gruczoły potowe i łojowe (zwłaszcza u kobiet). Zmniejszenie wydzielania sebum wpływa znacząco na skład płaszcza hydrolipidowego, pociągając za sobą zmiany pH skóry na odczyn bardziej kwaśny. Zanika reakcja odporna skóry na promieniowanie UV i opalanie powoduje od razu brązowienie skóry bez pojawienia się rumienia. Skóra traci odporność na wpływ środowiska zewnętrznego [3-5, 10, 13, 16-19].

3.7. Dorośli 60+

W wieku 60+ skóra jest już mało elastyczna, szara, matowa nieodporna na urazy mechaniczne i wygląda na zmęczoną. Zmarszczki są już głębokie

i bardzo widoczne, przyczyniając się do zwiększenia powierzchni skóry, czemu towarzyszy wzrost poziomu transepidermalnej utraty wody (TEWL). Sebum i pot produkowane są w małej ilości, co powoduje spadek ilości substancji tworzących tzw. naturalny czynnik nawilżający (NMF – *natural moisturizing factor*). W efekcie utrata wody jest większa niż jej podaż, a skóra często bywa przesuszona, w następstwie czego pojawiają się, zwłaszcza w zimie, bolesne pęknięcia. Ponieważ naskórek jest cienki, zaburzeniu ulegają procesy dostarczania substancji odżywczych do naskórka. Wyraźne są także przebarwienia i plamy pigmentacyjne [3-5, 10, 13, 16-19].

Owal twarzy ulega zmianie ze względu na ubytki w obrębie podskórnej tkanki tłuszczowej. Także sieć włókien kolagenowych jest już praktycznie zniszczona lub też ma nieprawidłową strukturę. Występują różne i liczne niedoskonałości skóry (zaburzenia rogowacenia, brodawki łojotokowe, naczyńki gwiaździste). Ze względu na dalsze zmniejszanie się liczby komórek Langerhansa, skóra starcza nie jest podatna na alergię, jednakże ewentualne zsumowanie się efektów działania w ciągu całego życia niekorzystnych czynników może skutkować wystąpieniem nabytej nadwrażliwości [3-5, 14, 18].

Komórki skóry przestają się dzielić co prowadzi do powolnej ich śmierci lub zachodzą w nich uwarunkowane genetycznie procesy zniszczenia. Zjawisko utraty zdolności metabolicznych i replikacyjnych komórki, skutkujące redukcją liczby podziałów znane jest jako senescencja replikacyjna lub komórkowa. Sugeruje się, że istnieje zegar komórkowy, określający moment kiedy następuje zatrzymanie replikacji komórkowej i rozpoczyna się senescencja. Marker ten zlokalizowany jest w telomerach – fragmentach DNA znajdujących się na końcach chromosomów (z greki: „telos” – koniec, „meros” – część). Starzenie skóry związane ze zjawiskiem senescencji wiąże się ze zmniejszającą się liczbą podziałów fibroblastów – podstawowym rodzajem komórek znajdujących się w skórze odpowiedzialnych za syntezę protein, tj. składników matrycy pozakomórkowej oraz włókien tkanki łącznej kolagenu, elastyny czy retikuliny [20].

4. Kosmetyka pielęgnacyjna

Celem kosmetyki pielęgnacyjnej jest zachowanie naturalnej struktury i funkcji skóry, a w przypadku występowania zaburzeń przywrócenie stanu skóry optymalnego dla skóry normalnej. O zachowaniu normalnego stanu skóry decyduje przede wszystkim warstwa lipidowa na jej powierzchni oraz zawartość wody w warstwie rogowej naskórka. Płaszcz hydrolipidowy oraz struktura i skład warstwy rogowej (korneocyty, cement międzykomórkowy, NMF) stanowią barierę skórą, chroniącą organizm przed czynnikami zewnętrznymi

oraz przed ucieczką wody z głębszych warstw skóry [13-14].

Badania wykazały, że gospodarka wodna (poziom nawilżenia) odgrywa szczególnie ważną rolę w zachowaniu równowagi tej bariery. Wraz ze wzrostem wilgotności rozciągliwość warstwy rogowej wzrasta nawet ponad dwukrotnie. Aby skóra była miękka i elastyczna musi zawierać przynajmniej 10% wody (w normalnym stanie 10 – 20%). Poniżej tej zawartości skóra wygląda nieestetycznie – jest sucha, szorstka, łuszcząca się i spękana. Jeżeli natomiast skóra zawiera zbyt dużo wody, to nadmiernie uwodnione komórki warstwy rogowej tracą właściwości bariery i stają się przepuszczalne w obie strony – są napęczniałe, miękkie i ulegają odwodnieniu w przyspieszonym tempie. Zatem, procentowa zawartość wody musi być utrzymana w wąskich i stałych granicach a dopuszczalne zmiany zawartości wody są bardzo małe i wynoszą ok. 2% w stosunku do średniej ilości, tj. 13% [3-6].

O możliwości zatrzymania wody przez skórę decydują substancje higroskopijne zawarte w poszczególnych warstwach skóry oraz hydrofobowe bariery hamujące dyfuzję, tj. lipidy cementu międzykomórkowego i lipidy na powierzchni skóry (serum) złożone głównie z wolnych kwasów tłuszczowych, ceramidów, wolnego cholesterolu i trójglicerydów. Do hydrofilowych substancji należą hydrofilowe polimery strukturalne tj. mukopoli-sacharydy: kwas hialuronowy i inne glikozoaminoglikany oraz białka obecne w skórze właściwej, natomiast w warstwie rogowej – małowczątkowe związki wchodzące w skład naturalnego czynnika nawilżającego NMF, np. wolne aminokwasy, mocznik i mleczany. W skórze istnieje gradient wody, gdyż poszczególne warstwy skóry mają różną zdolność wiązania wody [2-8, 21].

Mieszanka wymienionych składników hydrofilowych i lipidowych (hydrofobowych) tworzy na skórze emulsję, najczęściej typu woda w oleju (W/O). Dlatego też idealną formą środka kosmetycznego mogącego wprowadzić do skóry wodę i tłuszcze jest emulsja, która pozwala na jednoczesne nawilżanie skóry i zapobieganie jej odtłuszczeniu. Po rozprowadzeniu na skórze emulsja szybko traci wodę na skutek absorpcji lub odparowania, natomiast pozostająca warstwa tłuszczowa chroni skórę przed wpływem czynników zewnętrznych, utratą wody z wnętrza, działa zmiękczająco i wygładzająco [6].

Przez skórę przenika do organizmu szereg związków i substancji chemicznych, przy czym mechanizm i szybkość tego procesu są zależne od stanu skupienia oraz ich właściwości fizycznych i chemicznych. Mogą one być wchłaniane bezpośrednio przez naskórek lub też przez gruczoły łojowe, potowe i mieszki włosowe. Toteż preparaty kosmetyczne stosowane są niejednokrotnie również w celu dostarczania organizmowi substancji leczniczych, takich jak witaminy, hormony i innych o działaniu wyłącznie medycznym. Jednocześnie

pamiętać należy, że tą drogą do organizmu można wprowadzić też substancje niepożądane [6].

4.1. Kremy pielęgnacyjne

Wśród kosmetyków pielęgnacyjnych najważniejszą rolę pełnią kremy. Spełniają one szereg funkcji, do których należy przede wszystkim nawilżanie skóry poprzez hamowanie ucieczki wody (ok. 80% efektu działania), ochrona przed promieniowaniem UV, wolnymi rodnikami i innymi czynnikami środowiskowymi (wiatrem, mrozem, suchym powietrzem) i zanieczyszczeniami, stymulacja i regulacja poprzez przyspieszanie odnowy tkankowej i regulację procesów wzrostu i różnicowania komórek oraz korekcja drobnych dysfunkcji skóry, tj. niektórych objawów starzenia, nadmierną wrażliwość, pracę gruczołów łojowych, teleangiektazje, cellulit, przebarwienia i inne działania specjalne przy cerze problemowej [5, 23-14].

Kremy pielęgnacyjne należą zgodnie z Farmakopeą Polską VII do grupy maści, jednak w porównaniu z maściami mają strukturę bardziej uwodnioną. Z fizykochemicznego punktu widzenia krem jest stałą lub półstałą emulsją wodno-tłuszczową. Najczęściej spotykaną formą kosmetyczną są emulsje proste – dwufazowe układy stanowiące w miarę stabilną mieszaninę dwóch roztworów, z których jeden zawiera wodę i rozpuszczone w niej substancje hydrofilowe a drugi jest jednorodną mieszaniną składników hydrofobowych, głównie lipidów. Emulsje zawierające jako jedną z faz wodę, zależnie od charakteru fazy rozproszonej dzieli się na układy typu olej w wodzie (O/W) i woda w oleju (W/O). Jest oczywiste, że określenie „olej” jest w tym przypadku synonimem fazy organicznej, nierozpuszczalnej w wodzie, fazą „olejową” może być np. mieszanina niższych węglowodorów lub silikonów nie mających nic wspólnego z klasycznym pojęciem oleju. Specyficznym typem emulsji W/O są tak zwane emulsje żelowe, w których rozproszona faza wodna stanowi powyżej 90% [6, 13-14, 22].

Obecnie dostępne są specjalnie przygotowane produkty odpowiadające na potrzeby konsumentów dla każdego rodzaju i stanu cery, każdego wieku, i na różne pory doby i roku i warunki klimatyczne. Na rynku można znaleźć szereg różnego rodzaju kremów, dzielonych w zależności od przeznaczenia tj. kremy oczyszczające – wywodzące się z „cold-kremów”, znanych już od II w.n.e., odżywcze i zmiękczone, na dzień i na noc, regenerujące i przeciwzmarszczkowe, kremy ochronne, ogólnego użytku, kremy przeciwsłoneczne, rekomendowane do specjalnych rodzajów i stanów cery np. cery wrażliwej, naczyniowej, trądzikowej, suchej, tłustej, stosowane dla osób w różnym wieku, np. kremy dla niemowląt, dzieci, młodzieży, od 20+ do 60+ i wiele innych.

4.2. Składniki kremów kosmetycznych

Wykaz surowców stosowanych w kosmetyce jest nieskończenie bogaty, co pozwala urozmaicać skład i otrzymywać coraz wyższą jakość produktów kosmetycznych. Do produkcji kremów używa się składników bazowych, składników pomocniczych oraz składników czynnych.

Do składników bazowych należą składniki fazy wodnej, tj. woda i substancje hydrofilowe w niej rozpuszczone oraz substancje tłuszczowe, które dodatkowo są podstawą tworzenia się filmu okluzyjnego na skórze. Najczęściej jako składniki hydrofilowe stosowane są substancje nawilżające rozpuszczalne w wodzie tj. sorbit, gliceryna (tzw. humektanty), poliole oraz składniki NMF np. mocznik, mieszaniny aminokwasów, kwas pirolidonokarboksylowy, mleczan amonu lub sodu. Z kolei głównymi składnikami bazowymi fazy olejowej są substancje liofilowe takie, jak: stałe, płynne lub półpłynne węglowodory np. wazelina, oleje parafinowe, parafiny, skwalan, oleje roślinne zawierające wiązania nienasycone i zwierzęce, masła, np. kakaowe, karite, stałe i płynne woski naturalne, np. wosk pszczeli, lanolina, olbrot, Carnauba, olej jojoba lub syntetyczne, alkohole tłuszczowe, np. alkohol cetylowy, stearynowy, laurynowy, oleje silikonowe, np. dimetikony, fenylometikony, działające powierzchniowo, tworzące przepuszczalną powłokę i stosowane nawet jako surowce podstawowe w emulsjach typu W/Si lub Si/W [3, 14, 23-25].

Do składników pomocniczych zalicza się emulgatory, które umożliwiają powstanie i stabilność emulsji, składniki konsystencjotwórcze i stabilizujące wspomagające formę fizykochemiczną kremu, konserwanty zapobiegające zakażeniom wtórnym, barwniki i kompozycje zapachowe. Związki należące do grupy składników pomocniczych opisane w wielu podręcznikach z zakresu chemii kosmetycznej [6-7, 14, 19, 23-25].

Ostatnią grupę stanowią składniki czynne, dodawane zazwyczaj w małych stężeniach, które warunkują działanie i efekty kosmetyczne kremu. W ujęciu preparatów kosmetycznych, substancja czynna definiowana jest jako związek wykazujący fizyczne, fizykochemiczne, chemiczne i/lub biochemiczne działanie, wpływające na fizjologię i/lub funkcje skóry oraz błon śluzowych i ich wytworów, a także na zęby, z wyłączeniem jednak działania ogólnoustrojowego. Ze względu na złożoność i wieloznaczność definicji, należy liczyć się z tym, że efekty kosmetyczne wywoływane przez substancje aktywne mogą być zarówno obiektywnie mierzalne, jak i wybitnie subiektywne. Wyróżnia się pięć podstawowych grup kosmetycznych substancji czynnych:

- substancje czynne wywołujące efekt czyszczący, dezynfekujący, pielęgnujący, ochronny lub ozdobny na powierzchni skóry,
- substancje czynne, które działają chemicznie, fizycznie lub ozdobnie

w warstwie rogowej naskórka,

- substancje czynne aktywujące przemianę materii w skórze zewnętrznej,
- substancje czynne oddziałujące na gruczoły potowe,
- substancje czynne wpływające na ukrwienie skóry [14].

Biorąc pod uwagę sposób ich działania, substancje czynne stosowane w kosmetykach pielęgnacyjnych dzieli się na kilka podstawowych grup, tj. substancje wiążące wilgoć, substancje ściągające, składniki i mieszanki o działaniu przeciwbakteryjnym, substancje keratolityczne, substancje regenerujące i odbudowujące oraz o działaniu przeciwstarzeniowym, składniki o działaniu samoopalaającym i spełniającym rolę filtrów przeciwsłonecznych. Oczywiście jest to podział umowny i dość płynny, ponieważ jedna substancja, która wykazuje szerokie spektrum działania może być zakwalifikowana do kilku grup, np. mocznik cechuje się zarówno zdolnością do wiązania wilgoci, jak i właściwościami keratolitycznymi [14].

Substancje czynne stosowane w nowoczesnych preparatach kosmetycznych mają za zadanie pielęgnację i ochronę skóry. Działają one wielokierunkowo, wpływając na stan i funkcjonowanie różnych warstw skóry. Część substancji czynnych działa w obszarze warstwy rogowej naskórka, neutralizując wolne rodniki, modyfikując właściwości barierowe (np. ceramidy) lub zwiększając poziom nawilżenia (np. gliceryna). Inne związki docierają do głębszych partii naskórka, gdzie wykazują aktywność przeciwrodnikową i pełnią funkcje ochronne. Wreszcie, we współczesnych produktach kosmetycznych stosuje się cały szereg substancji wpływających bezpośrednio na przebieg procesów metabolicznych. Do związków takich należą m.in. retinol, flawonoidy, hydroksyprolina, pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i wiele, wiele innych substancji o bardzo zróżnicowanej budowie i właściwościach biochemicznych [29].

4.3. Wybrane składniki kremów rekomendowane dla danego wieku

Wiek jest podstawowym kryterium brany pod uwagę przy opracowywaniu receptury kremu kosmetycznego, gdyż zupełnie inne są potrzeby skóry młodej, a inne skóry dojrzałej, niemniej zasady ochrony i nawilżania skóry są zawsze takie same, od wieku zależy jedynie intensywność zarówno zabiegów jak i moc używanych preparatów.

Jednakże niezależnie od wieku wśród składników preparatów pielęgnacyjnych na dzień niezbędne są filtry promieniochronne, zapewniających skórze odpowiednią ochronę przed promieniowaniem UV, przy czym dla niemowląt i dzieci rekomendowane są filtry fizyczny, takie jak ultradrobny ditlenek tytanu lub tlenek cynku o wielkości cząstek w zakresie 200-300 μm .

Filtry chemiczne stanowią cząsteczki zawierające pierścień aromatyczny i grupę karboksylową, która pod wpływem pochłoniętego promieniowania (części promieni krótkich) ulega izomeryzacji. Stosowanie filtrów promieniochronnych w kosmetykach podlega odpowiednim normom ustawowym i są one wpisane na listę substancji dozwolonych (aneks VII europejskich wytycznych kosmetycznych). Obecnie lista ta zawiera 26 filtrów chemicznych, które mogą być stosowane w odpowiednim zakresie stężeń, dla których nie stwierdzono działania toksycznego. W tej grupie związków znalazły się związki zaliczane do filtrów o wąskim spektrum pochłaniające promieniowanie z zakresu UVB (285-320 nm), tj. pochodne kwasu *p*-aminobenzoesowego (PABA), pochodne kwasu salicylowego, pochodne kwasu *p*-metoksycynamonowego, terpeny i inne oraz związki pochłaniające promieniowanie UVB UVA (filtry o szerokim spektrum), np. benzofenony czy fenylobenzotriazole. Warto dodać, że stosowane dotychczas związki, szczególnie filtry starsze o małej masie cząsteczkowej, np. estry PABA lub kwasu salicylowego, mają zdolność przenikania przez warstwę rogową naskórka i wchłaniają się do skóry właściwej i krwioobiegu, co skraca okres ich skuteczności ochronnej. Nowoczesne filtry o większej masie cząsteczkowej rozpuszczalne w tłuszczach cechują się mniejszą penetracją, co pozwala im dłużej utrzymać się na powierzchni skóry, jednakże poszukiwanie nowych filtrów promieniochronnych jest ciągle aktualne [3, 7, 30].

W poniższych rozdziałach przedstawiono wybrane składniki kremów kosmetycznych, które mogą być stosowane do pielęgnacji skóry normalnej w celu zachowania równowagi wodno-lipidowej skóry. Pominięto natomiast składniki lecznicze będące składnikami kosmeceutyków lub maści leczniczych.

4.3.1. Składniki kremów dla niemowląt i dzieci

Generalnie skóra niemowląt i dzieci nie wymaga regularnego stosowania kremów, o ile nie jest skórą suchą. Ochrona skóry dzieci polega przede wszystkim na zapobieganiu przesuszeniu jej. Dlatego w recepturze kremów powinny znaleźć się związki z grupy wiążących wilgoć, np. mocznik lub polialkohole, np. gliceryna, sorbitol, ekstrakty z niektórych alg morskich lub aloesu (*Aloe L.*) oraz środki okluzyjne, tzw. emolienty na bazie olejów mineralnych (olej parafinowy i wazelinowy oraz wazelina) lub olejów silikonowych. Silikony są dobrymi protektorami skóry, ze względu na tworzenie na powierzchni skóry cienkiego niewidocznego filmu ochronnego, który nie utrudnia jej oddychania i jest odporny na zmywanie wodą. W przeciwieństwie od olejów mineralnych nie powodują uczucia lepkości czy tłustości i nie wpływają na zaburzenia gospodarki cieplnej organizmu [3, 13, 31].

Ważnymi składnikami kremów dla dzieci stają się naturalne tłuszcze (oleje)

roślinne, a szczególnie te o wysokiej zawartości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT): linolowego, linolenowego. Zapewniają one prawidłowe natłuszczenie i nawilżenie skóry, przywracają jej funkcje ochronne, działają przeciwzapalnie i przeciwalergicznie. NNKT wyrównują zakłóconą równowagę kwasowo-wodno-lipidową skóry, nadając jej kwaśne pH (~5,5). Do tej grupy surowców należą oleje pozyskiwane m.in. z migdałów (*Prunus dulcis*), orzechów buri (*Mauritia flexuosa*), orzechów makadamia (*Macadamia ternifolia*), orzeszków cedrowych (*Pinus sibirica*), nasion rącznika (*Ricinus communis*), jojoby (*Simondsia chinensis*), olej lnu (*Linum L.*), konopi (*Cannabaceae*), słonecznikowy (*Helianthus L.*), sojowy (*Glycine*), z zarodków pszenicznych (*Triticum L.*), kukurydzy (*Zea mays L.*), z nasion wiesiołka (*Oenothera*), ogórecznika (*Borago officinalis L.*) i inne. Warto podkreślić, że poza NNKT, oleje pozyskiwane na zimno tzw. biooleje zawierają także inne ważne dla prawidłowego funkcjonowania skóry składniki: witaminy, fosfolipidy, fitosterole. Należy jednak pamiętać o równoczesnym stosowaniu związków zapobiegających utlenianiu tych surowców, tzw. antyoksydantów np. witaminy E [13, 31].

Skóra niemowląt i dzieci łatwo ulega podrażnieniom i dlatego często stosowane są w kremach, szczególnie ochronnych składniki kojące lub/i przeciwzapalne. Najpowszechniejszymi z tej grupy związków są: α -bisabolol o silnym działaniu kojącym, wyizolowany z rumianku, alantoina pochodna mocznika wspomagająca regenerację komórek oraz pantenol – naturalny prekursor witaminy B₅ o szerokim spektrum działania na skórę, który doskonale przenika przez naskórek i dociera do głębokich warstw skóry właściwej. Podobne działanie wykazują ekstrakty roślinne z kwiatu rumianku (*Matricaria recutita*) i nagietka (*Calendula officinalis L.*), korzenia lukrecji (*Glycyrrhizae*), ziela świetlika (*Euphrasia*), liści babki (*Plantago lanceolata L.*), ziela krwawnika (*Achillea millefolium L.*) [13, 31].

Ze względu na to, iż stosunek powierzchni skóry do wagi u niemowląt jest trzykrotnie większy niż u osoby dorosłej, a skóra wykazuje dużą przepuszczalność (patrz Rozdział 3.1.) kosmetyki dla dzieci powinny być wytwarzane z surowców najwyższej jakości o potwierdzonym bezpieczeństwie stosowania, w tym także o odpowiedniej czystości mikrobiologicznej, w niższym stężeniu substancji aktywnych niż w produktach dla dorosłych, pozbawionych działania alergizującego. Ważne jest także dobrej jakości opakowanie, nie wchodzące w reakcje ze składnikami preparatu [31].

4.3.2. Składniki kremów dla skóry młodej (nastolatki, 20+)

Produkty do cery młodej to kosmetyki z pogramicza pielęgnacji

młodzieńczych niedoskonałości i przetłuszczającej się cery, natomiast cerze normalniej niezbędne jest utrzymywanie odpowiedniego stopnia nawilżania i ochrony przed czynnikami środowiskowymi, wyrównanie i poprawę kolorytu, wygładzenie drobnych nierówności i zmniejszenie widoczności porów. Krem przeznaczony do młodej cery powinien regulować zawartość wody w skórze i przeciwdziałać odwodnieniu naskórka, a dodatkowo normalizować funkcje skóry regulujące procesy produkcji serum [15].

Zatem bardzo ważnymi składnikami kremów pielęgnacyjnych będą substancje wiążące wodę w skórze, np. wspomniane wcześniej humektanty takie, jak gliceryna, glikol propylenowy lub inne alkohole wielowodorotlenowe lub składniki NMF, np. piroglutaminian sodowy (PCA), ceramidy, sole kwasu mlekowego, spośród których najczęściej stosowany jest mleczan sodu, aminokwasy, np. seryna, lub kwas hialuronowy – HA oraz jego sól hialuronian sodu, który także wygładza i rozjaśnia naskórek. Należy jednakże podkreślić, że dodany do kosmetyków kwas hialuronowy, obecny naturalnie w skórze właściwej i odpowiedzialny za wiązanie w niej wody, działa jedynie okluzyjnie, ponieważ ze względu na rozmiar cząsteczki nie przenika przez warstwę ochronną skóry.

Do kremów pielęgnacyjnych przeznaczone dla młodych osób wprowadza się także składniki o działaniu przeciwrodnikowym, tzw. antyutleniacze, zapobiegające utlenianiu lipidów obecnych w skórze przez endogenne wolne rodniki, którym przypisuje się ważną rolę w procesie starzenia. Wśród kosmetycznych substancji przeciwrodnikowych największe znaczenie mają związki występujące w naturalnych układach obronnych skóry, przede wszystkim witaminy E i C, karotenoidy (prowitamina A) oraz substancje przeciwrodnikowe pochodzenia roślinnego – flawonoidy. Antyutleniacze są stosowane również jako konserwanty kremów i innych produktów kosmetycznych, w których zastosowano oleje roślinne i zwierzęce (trójglicerydy). W tej grupie związków szczególną pozycję zajmuje witamina E, zwana witaminą młodości. Cząsteczki witaminy E łatwo umiejscawiają się w błonach komórkowych i tkance tłuszczowej, co wynika z amfifilowej budowy cząsteczki. Obecność długiego łańcucha węglowodorowego warunkuje charakter hydrofobowy cząsteczki i zapewnia dobrą rozpuszczalność w tłuszczach. Z kolei grupa hydroksylowa w pierścieniu aromatycznym nadaje „głowie” charakter polarny. Podstawową funkcją witaminy E wykorzystywaną w kosmetologii jest neutralizacja wolnych rodników uszkadzających rozmaite struktury skórne, zarówno rodników lipofilowych (w lipidowych warstwach cementu międzykomórkowego), jak i rodników hydrofilowych na granicy faz wodnej i lipidowej. Produktem reakcji tokoferolu z wolnym rodnikiem jest niegroźna dla innych cząsteczek rodnikowa forma witaminy E (rodnik tokoferylowy). Rodnik ten może być zregenerowany

i przekształcić się z powrotem w aktywną przeciwrodnikowo cząsteczkę witaminy. Ten ostatni proces wymaga obecności witaminy C, z tego względu w kosmetykach anti-age często stosuje się obok siebie witaminy C i E (działanie synergiczne) [3, 7, 30].

Poza działaniem przeciwrodnikowym, witaminy wykazują również wysoką aktywność biologiczną, wpływając na prawidłowy przebiegu procesów metabolicznych. Dla przykładu retinol (witamina A) reguluje, stymuluje i przyspiesza odnowę naskórka, wspomaga odbudowę zniszczonych struktur skórnych, zapobiega powstawaniu przebarwień oraz utrzymuje właściwy poziom nawilżenia.

Z kolei wśród flawonoidów, najwyższą aktywność przeciwrodnikową mają katechiny z zielonej herbaty, flawonole z pestek, skórek i liści winogron oraz flawonoidy sosny śródziemnomorskiej (pyknogenole). Oprócz witamin E, C oraz flawonoidów w preparatach kosmetycznych wykorzystuje się jeszcze inne substancje przeciwrodnikowe takie jak, koenzym Q, czy melaniny, jednak w porównaniu z wcześniej wymienionymi substancjami ich znaczenie w kosmetykach anti-age jest minimalne [30].

Ważnymi składnikami kremów dla młodej cery są kwasy owocowe, które udrażniają i oczyszczają wyloty mieszków włosowych, co w konsekwencji zmniejsza widoczność porów, rozluźniają martwe komórki warstwy rogowej naskórka i w bezpośredni sposób oddziałują na jego złuszczenie, co rozjaśnia i wygładza skórę, poprawiają jej koloryt i zmniejszają przebarwienia, a także poprawiają nawilżenie skóry [18].

Niektóre kremy dla cery młodej łączą witaminy z aktywnymi minerałami (miedź, cynk, magnez), które odpowiadają za prawidłowy przebieg procesów regeneracyjnych [15].

Podstawowym problemem skóry młodej jest trądzik, który powinien być leczony przez lekarza dermatologa. Niemniej jednak kremy kosmetyczne przeznaczone do cery wykazującej takie predyspozycje zawierają substancje działające przeciwzapalnie, przeciwbakteryjnie oraz ściągająco, np. ekstrakt z kwiatów rumianku (*Chamomilla recutita* L.), nagietka (*Calendula officinalis* L.), olej z drzewa herbacianego (*Melaleuca aetherol*), olej Manuka, nadtlenek benzoilu, kwas borowy, cytrynowy czy salicylowy, organiczne związki siarki, cynku, , ekstrakty z szalwii (*Salvia officinalis* L.), rozmarynu (*Rosmarinus officinalis* L.), mięty (*Mentha piperita* L.), melisy (*Melissa officinalis* L.) kory dębu (*Quercus cortex*), oczaru wirginijskiego (*Hamamelis virginiana*) lub brzozy (*Betula* L.) [32].

4.3.3. Składniki kremów dla skóry 30+

Proces odnowy skóry po trzydziestym roku życia wyraźnie zwalnia – skóra potrzebuje silniejszych preparatów by zachować dawną jędrność i promienność. Dlatego kremy pielęgnacyjne dla osób w wieku 30+ powinny, zarówno na dzień, jak i na noc zawierać przede wszystkim opisane wyżej składniki o działaniu antyoksydacyjnym, witaminy E, C i A (retinol), roślinne polifenole (kwas fenolowe, flawonoidy, katechiny), koenzym Q10, składniki nawilżające (kwas hialuronowy, mocznik, poliole) oraz ceramidy, czyli naturalny „cement” międzykomórkowy, który pozwala szybko ujędrnić i uelastyczyć naskórek [16-19].

Jędrność skóry pozwoli zachować peptydy pobudzające produkcję kolagenu i elastyny. Warto nadmienić, iż kolagen i elastyna stosowane w kremach działają przede wszystkim okluzyjnie, zapobiegając utracie wody, gdyż ze względu na rozmiar cząsteczki nie przenikają przez warstwę rogową naskórka (np. masa cząsteczkowa kolagenu wynosi około 360 000, podczas gdy granica wnikania w głębsze warstwy skóry leży przy 50 000 tj. 500 Da). Jednak hydrolizaty kolagenu oddziałują ochronnie na skórę, natomiast hydrolizaty elastyny rozpuszczają się w wodzie i wspomagają tworzenie się włókien elastylowych w skórze [14].

Wśród składników handlowych kremów dla cery 30+ można znaleźć substancje redukujące zmarszczki mimiczne, powstałe pod wpływem skurczów skóry związanych z mimiką twarzy, tj. magnez o działaniu rozkurczowym w połączeniu z adenozyną, endogennym nukleozydem. Jednym z pierwszych przedstawicieli związków peptydowych o działaniu rozkurczającym była tzw. pseudobotulina, która wprowadzona do kremu i aplikowana na skórę dociera do jej głębszych warstw, gdzie hamuje przekazywanie impulsów nerwowych do mięśni, zapobiegając ich skurczom. Dodatkowo wprowadza się mikrocząsteczki rozpraszające światło, które dają natychmiastowy efekt optycznego wygładzenia zmarszczek [14, 33].

W pielęgnacji cery 30+ ważne jest stosowanie kremu na noc, gdyż nocą skóra nastawiona jest na regenerację, komórki szybciej się dzielą i łatwiej przyswajają substancje odżywcze. Kremy tego typu zawierają te same składniki, jak kremy na dzień (poza filtrami przeciwsłonecznymi), ale o nieco wyższym stężeniu [16-17].

4.3.4. Składniki kremów dla skóry 40+

Podstawowymi kremami stosowanymi w tej grupie wiekowej są kremy o silniejszym działaniu regenerującym i przeciwzmarszczkowym, których celem jest głębokie wniknięcie składników do wnętrza skóry i wywołanie naturalnych

fizjologicznych procesów regeneracji naskórka oraz produkcji kolagenu i elastyny. Dojrzała skóra wymaga kosmetyków specjalnych, zawierających skoncentrowane składniki, np. fitohormony i szczególne systemy nośnikowe (liposomy, niosomy). Niezmiernie ważna jest również systematyczność w ich stosowaniu, aby częściowo zniwelować efekty starzenia [14].

Wśród składników powinny znaleźć się antyoksydanty – odpowiadające za neutralizację wolnych rodników, retinol – forma witaminy A, działająca w głębokich warstwach naskórka, kwasy owocowe – złuszczone martwe komórki naskórka i działające rozjaśniająco, związki nawilżające, np. kwas hialuronowy [16-17], a dodatkowo – fitohormony (fitoestrogeny) – substancje roślinne, wykazujące działanie podobne do estrogenów, uzupełniające ubytki hormonalne. Fitohormony polecane są do stosowania w kosmetykach przeznaczonych dla cery dojrzałej o obniżonej elastyczności, ze skłonnością do przesuszania naskórka. Zapewniają one odpowiednie nawilżenie skóry, dzięki czemu zwiększa się jej napięcie i elastyczność, poprawia koloryt. Drobne zmarszczki stają się mniej widoczne a skóra jest zrelaksowana i odprężona. Pod ich wpływem poszerzają się naczynia krwionośne, co sprawia że skóra staje się lepiej ukrwiona i odżywiona. Fitoestrogeny występują w wielu roślinach uprawnych, np. w niedojrzałej kukurydzy, koniczynie, soi, szyszkach chmielu oraz w koprze, baziach wierzy, kielkach pszenicy, ryżu. Co ważne, w odróżnieniu od hormonów zwierzęcych, działanie fitohormonów ogranicza się do miejsca aplikacji, nie powodując reakcji ubocznych [34]. Przykładem jest tu cytokinina – kinetyna jeden z roślinnych hormonów wzrostu, która występuje także w ludzkim DNA, a więc w każdej komórce ciała. Przedłuża życie fibroblastów, które są odpowiedzialne za produkcję kolagenu i elastyny, pobudza mechanizmy naprawcze DNA i wymiata wolne rodniki i co ważne, nie wywołuje uczuleń, więc może być stosowana do cery wrażliwej [35]. W kosmetyce znalazły również zastosowanie cytokiny i cytokiny mleczne.

W ostatnim czasie wprowadzono do kremów przeciwzmarszczkowych niskocząsteczkowe biologicznie czynne peptydy. Surowiec peptydowy stosowany do celów kosmetycznych stanowi mieszaninę niskocząsteczkowych oligopeptydów i otrzymywany jest na drodze biotransformacji białek pozyskanych m.in. z nasion. Niskie masy cząsteczkowe oligopeptydów (poniżej 500 Da) zapewniają im optymalną dostępność biologiczną. Peptydy działają wielokierunkowo: efektywnie hamują skurcz mięśni, zapobiegając powstawaniu zmarszczek mimicznych, ale także wykazują silne właściwości antyoksydacyjne, chroniąc komórki i makroelementy skóry przed działaniem stresu oksydacyjnego, opóźniając proces ich starzenia. Jednym z dokładniej scharakteryzowanych pod względem strukturalnym przedstawicieli peptydów jest

palmitoilo-pentapeptyd, złożony z lizyny (Lys), treoniny (Thr) i seryny (Ser). Struktura tego surowca modyfikowana jest poprzez przyłączenie do pierwszego aminokwasu łańcucha peptydowego cząsteczki kwasu palmitynowego (Pal). Jego sekwencję można zatem skrótnie przedstawić za pomocą następującego zapisu: Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser. Prowadzone badania potwierdzają, że składnik ten ma zdolność pobudzania fibroblastów. W tej grupie składników znalazły się także peptydy transportujące. Do szczególnie efektywnych ich przedstawicieli należą układy mające zdolność przyłączania jonów metali, które poszerzają spektrum ich aktywności. Modyfikowane struktury, np. poprzez jony miedzi, cynku czy manganu mają zdolność przyspieszania procesu regeneracji tkanek, w szczególności stymulacji kolagenu i innych białek strukturalnych skóry [33].

W wieku 40+ następuje spowalnianie mikrokrążenia w skórze. Zatem niezbędne jest stosowanie substancji wzmacniających i uszczelniających naczynia krwionośne skóry i zapobiegających ich rozszerzaniu. W takich sytuacjach kosmetyki wzbogaca się w ekstrakt z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*) zawierający biflawonoidy, rutynę, wyciąg z kasztanowca zawierający escynę oraz eskulinę, wyciąg z arniki górskiej lub wyciąg z kwiatów dzikiego mirtu, wyciąg z oczaru wirginijskiego oraz witaminy C, K (przeciwnowotworcza) i PP, które uszczelniają i wzmacniają ścianki naczyń krwionośnych, zmniejszają ich kruchość i przepuszczalność oraz zapobiegają ich rozszerzaniu, działają ściągająco, przeciwzapalnie i przeciwobrzękowo [3, 14].

Wśród składników czynnych odpowiednie będzie także stosowanie ekstraktów z alg, które są bogate w cenne dla skóry składniki: witaminy, mikroelementy, proteiny, aminokwasy i polisacharydy. Dzięki temu odżywiają skórę, pobudzają fibroblasty i syntezę kolagenu oraz chronią przed działaniem wolnych rodników [18].

Stosunkowo nowymi składnikami kremów pielęgnacyjnych są liposomy, mikroskopijne pęcherzyki, których otoczka zbudowana jest z warstwy fosfolipidów (lecytyn), tworzących się spontanicznie w roztworach wodnych. Ponieważ liposomy przenikają przez naskórek, są stosowane jako transepidermalne nośniki składników aktywnych (np. kolagenu, enzymów, witamin) w głębsze warstwy skóry, co sprzyja jej regeneracji. Regulują także równowagę wodno-tłuszczową naskórka, wiążąc wilgoć warstwy rogowej, dzięki czemu poprawiają jej elastyczność [7, 14, 18].

Najlepszymi kosmetykami dla skóry dojrzałej będą kremy z kwasem foliowym. Foliocyna, witamina z grupy B, ma silne właściwości regenerujące, odbudowuje zniszczone komórki skóry na poziomie DNA i zapewnia profilaktykę uszkodzeń genetycznych powstałych np. w wyniku działania promieni UV. Kwas foliowy ma także silne właściwości nawilżające, dlatego zaleca się go

osobom o bardzo suchej skórze bez względu na wiek [18, 36].

4.3.5. Składniki kremów dla skóry 50+ i 60+

W tym wieku skóra potrzebuje wyspecjalizowanych preparatów, bogatych w ukierunkowane substancje, np. fitohormony, retinoidy, koenzym Q10, kwas hialuronowy o różnej wielkości cząstek, składniki zwiększające gęstość skóry właściwej i zmniejszające głębokość zmarszczek. Świetnie nadają się do pielęgnacji liczne peptydy niskocząsteczkowe, będące hydrolizatami protein oraz karotenoidy. Godne polecenia są kremy z wapniem, którego niedobór jest jedną z najczęstszych przyczyn suchości i wiotczenia (wapń pomaga wzmocnić spójność komórek oraz głęboko odbudować bardzo delikatny naskórek) oraz kremy liftingujące, zawierające oprócz skoncentrowanych substancji odżywczych polimery, które napinają w krótkim czasie skórę, czyniąc ją gładszą [17, 38].

W preparatach kosmetycznych nowej generacji, o silnym działaniu regenerującym i przeciwzmarszczkowym znalazły zastosowanie m.in. kwasy nukleinowe – DNA i RNA, a dokładniej ich odpowiedniki pozyskiwane z surowców roślinnych. Stanowią one czynniki nawilżające i odżywcze, doskonale przyswajane przez skórę, które przyspieszają odnowę komórek i usprawniają ich metabolizm oraz chronią skórę przed szkodliwym działaniem promieni słonecznych [35].

5. Podsumowanie

Wygląd skóry zmienia się w miarę upływu czasu, na co wpływają przede wszystkim procesy wewnętrzne, czynniki środowiskowe, genetyczne oraz ekspozycja na słońce. Stosowanie kremów pielęgnacyjnych pozwala przeciwdziałać starzeniu się skóry. Należy pamiętać, że kremy powodują głównie zahamowanie transepidermalnej ucieczki wody ze skóry, co stanowi ok. 80% efektu kosmetycznego. Tę funkcję spełniają łatwo dostępne i tanie składniki kremów. Jednakże producenci kosmetyków prześcigają się w tworzeniu coraz to doskonalszych specyfików mających na celu udoskonalenie, czy też poprawę wyglądu w każdym wieku. Finansowanie badań naukowych przez koncerny kosmetyczne skutkuje znaczną dynamiką odkryć substancji biologicznie czynnych o znaczeniu kosmetycznym, pozwalających zachować cerę młodą, elastyczną, pozbawioną zmarszczek, ponieważ największy popyt i najwyższą cenę posiadają produkty zapobiegające starzeniu się (ang. anti-aging cosmetics).

Zagadnienia dyskutowane w pracy, w literaturze anglojęzycznej, przedstawiają monografie [38-42]. Z powodu dynamicznych zmian jakie zachodzą obecnie na rynku kosmetyków corocznie pojawia się duża ilość

książek omawiających to zagadnienie, rejestr tych książek można znaleźć na stronie internetowej [43].

Literatura

1. V. Corazza, R. Daimler, A. Ernst, K. Federspiel, V. Herbst, K. Langbein, H.-P. Martin, H. Weiss, *Podręczna encyklopedia zdrowia*, Wyd.II, Wydawnictwo Książnica, Katowice 1996
2. J. Arct, K. Bytkowska, Budowa i fizjologia skóry. *Wiad. Pol. Tow. Kosmetol.*, 2002; 5: 3–10
3. M. Noszczyk *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*, Wyd. Lek. PZWL, wyd. I, Warszawa 2010
4. M.-C. Martini, *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006
5. B. Jaroszevska, *Kosmetologia*, wyd. VI, Atena, Warszawa 2008
6. J. Marcinkiewicz-Salmonowiczowa, *Zarys chemii i technologii kosmetyków*, Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, Gdańsk 1995
7. W. Malinka, *Zarys chemii kosmetycznej*, Volumed, Wrocław 1999
8. *Kosmeceutyki*, pod redakcją Z. D. Draelos, pierwsze wydanie polskie pod redakcją Andrzeja Ignaciuka, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006
9. <http://www.kolagenpolska.pl/skora.html>
10. B. Zegarska, M. Woźniak, Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry, *Gerontologia Polska* 14 (4) 153–159, 2006
11. A. Svobodova, D. Walterova, J. Vostalova Ultraviolet light induced alteration to the skin *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 150(1) 25–38, 2006
12. A. Markowski, Przedwczesne starzenie skóry - przyczyny i skutki, <http://e-kobiety.pl/content/view/3335/45/1/0/>
13. E. Fink, *Kosmetyka. Przewodnik po substancjach czynnych i pomocniczych*, Medpharm, Wrocław, 2007
14. X. Petsitis, K. Kipper, *Kosmetyka ozdobna i pielęgnacja twarzy*, Medpharm, Wrocław, 2007
15. A. Klichowska, 20-latki coraz częściej sięgają po kremy, toniki i maseczki, *Wiadomości Kosmetyczne*, 10, (27), 2008
16. M. Krzyśków, <http://www.bhclub.pl/Artykuly/Uroda/Cialo/Pielęgnacja-twarzy-w-roznych-przedzialach-wiekowych>
17. B. Włudyka, <http://wiadomoscikosmetyczne.pl/pielęgnacja/87-pielęgnacja/4982-chcya-w-kaidym-wieku>
18. D. Słomczyńska, *Kosmetyki z plusem*, <http://www.rp.pl/artykul/556005>.

html

19. Alicja Marzec, Chemia nowoczesnych kosmetyków, TNOiK, Toruń, 2010
20. Vitasource™ – materiały informacyjne firmy Provital Group
21. J. Arct, www.kosmetyka.edu.pl/pliki/podstawy_wiedzy_1.ppt
22. J. Arct, K. Pytkowska, Emulsje kosmetyczne, Wiadomości PTK,3 (2/3), 9-17, 2000
23. A. Marzec, Chemia kosmetyków. Surowce, półprodukty, preparatyka wyrobów, wyd.III, TNOiK, Toruń, 2009
24. M. Mrukot, Receptariusz kosmetyczny, MWSZ, Kraków, 2004
25. R. Glinka, Receptura kosmetyczna, Wydawnictwo MA Oficyna Wydawnicza, Łódź, 2003
26. W.S. Brud, R. Glinka, Technologia Kosmetyków, Wydawnictwo MA Oficyna Wydawnicza, Łódź, 2001
27. M. Molski, Chemia piękna, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2009
28. J. Arct, K. Pytkowska, K. Barska, K. Kiefert, A. Pauwels, Leksykon surowców kosmetycznych, Wydawnictwo Wyższej Szkoły Zawodowej Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia Warszawie, 2010
29. A. Oborska, http://www.biotechnologia.pl/biotechnologia-portal/info/kosmetologia/34_artykuly-opracowania/8940,co_drzemie_w_kremie_i_.html
30. J. Arct, K. Pytkowska, http://www.innovia.pl/artykuly/pokaz/kosmetologia__ochrona__skory_przed_egzogennymi_czynnikami_starzeniowymi.htm
31. M.Sikora,Kosmetykidladzieci,http://bez-recepty.pgf.com.pl/index.php?co=artyk&id_artyk=2279
32. M. Sikora, Kosmetyki dla nastolatka, http://bez-recepty.pgf.com.pl/index.php?co=artyk&id_artyk=2523
33. M. Sikora, Eliksir młodości w kremie, http://bez-recepty.pgf.com.pl/index.php?co=artyk&id_artyk=2666
34. M. Sikora, Fitohormony – powstrzymać starzenie http://bez-recepty.pgf.com.pl/index.php?co=artyk&id_artyk=367
35. A. Wierzbicka,<http://www.samozdrowie.pl/artykul,Nowa-sila-w-kremach,114>
36. M. Sikora, http://www.doz.pl/czytelnia/a760-Dbam_o_urode
37. <http://www.we-dwoje.pl/kremy;z;wapniem;dla;skory;bardzo;dojrzej,artykul,1673.html>
38. M. Sikora, Karotenoidy, wielofunkcyjne składniki preparatów kosmetycznych, http://bez-recepty.pgf.com.pl/index.php?co=artyk&id_

artyk=2869

39. E. W. Flick, *Cosmetic and toiletry formulations*, Second Edition, Volume 3, Noy Es Publications, Park Ridge, 1995
40. *Surfactants in personal care products and decorative cosmetics*, third edition, Ed. L. D. Rhein, M. Schlossman, A. O'Lenick, P. Somasundaran, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2007
41. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Ed. M. Paye, A. O. Barel, H. I. Maibach, Informa Healthcare, New York, 2009
42. E.W. Flick, *Cosmetic and toiletry formulations*, Noves Publications, Park Ridge, 1989
43. <http://www.amazon.com/exec/obidos/external-search?tag=icongroupinterna&keyword=cosmetics&mode=books>

Rozdział 2

Witaminy w kosmetykach

Aneta Pyzik, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Wstęp

Szybki rozwój przemysłu kosmetycznego i wzrost popytu na kosmetyki spowodował wzrost wymagań klientów, stawianych środkom pielęgnacji urody: od kosmetyków oczekuje się nie tylko poprawy wyglądu skóry, ale i stanu jej zdrowia. Powoduje to intensywny rozwój badań naukowych w dziedzinie chemii kosmetycznej oraz tworzenie nowych receptur kosmetycznych, często bardzo złożonych, o bogatym zestawie składników. Kosmetyki coraz częściej mają działanie lecznicze czyli działają jako kosmeceutyki. Wśród składników kosmetyków „leczących”, odbudowujących, regenerujących, odmładzających, korygujących poczesne miejsce zajmują witaminy i antyoksydanty [1]. Badania potwierdzają korzyści dla zdrowia i urody, płynące z zastosowania tych związków w formułacjach kosmetycznych. Poniżej zostaną omówione witaminy najczęściej wchodzące w skład preparatów kosmetycznych.

Witaminami nazywane są związki chemiczne występujące w świecie zwierzęcym i roślinnym [2]. Są one niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych, gdyż biorą udział w przemianach biochemicznych [3]. Rośliny i drobnoustroje wykazują zdolność biosyntezy witamin, czego nie można powiedzieć o organizmie ludzkim. W wyniku tego człowiek musi je dostarczać wraz z pożywieniem, gdzie występują one w formie gotowej lub prowitamin. Zarówno niedobór jak i nadmiar witamin mogą zaburzać prawidłowy przebieg procesów życiowych organizmu. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z awitaminozą a w drugim z hiperwitaminozą.

Za odkrywcę witamin uznaje się działającego w Ameryce polskiego biochemika Kazimierza Funka. Uczony ten w roku 1911 uzyskał czynną biologicznie mieszaninę substancji, zawierającą witaminę B₁. Funk nadał

otrzymanym substancjom nazwę witaminy od łacińskiej nazwy *vita* – życie oraz amina. Nie każda witamina ma budowę aminową, pomimo to nazwa ta funkcjonuje ze względów historycznych [4]. Kazimierz Funk po raz pierwszy użył jej na określenie substancji, których brak w ludzkim ustroju powoduje schorzenia.

Nomenklatura witamin bazuje na literach alfabetu. Jest ona uwarunkowana historycznie, ponieważ najpierw poznano ich funkcje biologiczne, a później ich budowę chemiczną. Ze względu na tę różnorodność struktury chemicznej podzielono witaminy na rozpuszczalne w tłuszczach takie jak: A, D, E, K, F oraz rozpuszczalne w wodzie: B, C, P. Istnieją również *quasi*-witaminy, substancje witaminopodobne, które zostały włączone do osobnej grupy, gdyż nie spełniają wszystkich kryteriów przynależności do klasy witamin. Należą do nich cholina, inozytol, koenzym Q-10, kwas liponowy, kwas pangamowy, kwas orotowy, karnityna, P, S i U [4].

Jak działają witaminy na zdrowie i urodę, wiemy od dawna, ale czy można je zastosować w kosmetyce? – tego dowiedzieliśmy się dopiero w ostatnich latach. Wcześniej sądzono bowiem, że witaminy nie przenikają przez skórę. Współcześnie, gdy dokładnie poznano fizjologię skóry, włosów i paznokci, znacznie wzrosło zainteresowanie miejscowym stosowaniem witamin. Witaminy, w odpowiednich dawkach, odgrywają bardzo ważną rolę w procesach ochrony i odnowy skóry, włosów i paznokci. Badania wykazały, że w wyniku procesów starzenia się organizmu, działania promieniowania UV i zanieczyszczenia środowiska, może wystąpić niedobór witamin w skórze i włosach, prowadzący do niekorzystnych zmian. Miejscowe stosowanie witamin zawartych w kosmetykach, opóźnia i powstrzymuje zmiany związane z procesami starzenia się skóry takie jak: suchość, utrata elastyczności i powstawanie zmarszczek. Witaminy mogą działać na skórę antywołnorochnikowo (zaliczane są więc do grupy antyoksydantów), nawilżająco, regulująco podziały komórkowe, łagodząco i ochronnie.

Witamina A

Witamina A jest zwana witaminą przeciwinfekcyjną, witaminą wzrostową, retinolem, akseroftolem, axerolem. Występuje w tak wielu formach, że w zasadzie należałoby mówić o grupie witamin A. Należy również wspomnieć o prowitaminach witamin A czyli substancjach, które organizmy mogą przetwarzać w witaminy z tej grupy. Należą do nich karotenoidy, których znamy około 500, a z tego 60 uważanych jest za prekursorów witamin typu A.

W żywności znajdujemy dwie grupy związków, które przynależą do rodziny witamin A: karoteny (prowitaminy witaminy A) i retinoidy (właściwe witaminy

A) [5]. Jedne i drugie są od lat popularnymi dodatkami do kosmetyków. Wśród karotenów alfa-karoten, beta-karoten, gamma-karoten i ksantofil są przekształcane w organizmie ludzi i zwierząt roślinożernych i wszystkożernych na witaminę A za pomocą enzymów. Beta-karoten, główny prekursor witaminy A, jest silnym antyoksydantem, neutralizującym wolne rodniki, zwłaszcza tlen w formie singletowej – stąd jego zastosowanie w kremach jako czynnika fotoprotekcyjnego, do ochrony przed działaniem promieniowania UVA.

Właściwa witamina A występuje w formie alkoholowej, czyli retinolu, 3,4-dehydroretinolu (witamina A₂) i 3-hydroksyretinolu (witamina A₃), aldehydowej – retinalu oraz kwasowej – jako kwas retynowy, zwany też tretinoiną, a w piśmiennictwie angielskim jako „*all-trans-retinoic acid*”. Najbardziej bioaktywna w stosunku do skóry forma witaminy A. Retinol ma postać oleju mieszającego się z tłuszczami, etanolem, jak również z eterem naftowym⁴. Witamina A w swej strukturze posiada wiązania podwójne, więc jest podatna na działanie czynników atmosferycznych. Pod wpływem utleniającego działania powietrza oraz przy napromieniowaniu światłem ultrafioletowym, stopniowo traci swą biologiczną aktywność. Wykazuje się natomiast dużą trwałością w roztworach olejowych, jednak w praktyce takie roztwory są stabilizowane antyoksydantami. Istnieje także szereg form estrowych witaminy A, w których retinol jest zestryfikowany kwasami organicznymi, np. kwasu palmitynowym. Estry witaminy A cechują się większą odpornością na czynniki oksydacyjne. Należą do nich octan, propionian i palmitynian retinolu [6].

Witamina A jest niezbędna do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania paznokci, włosów, skóry oraz zębów. Ma ona korzystny wpływ na regenerację skóry, procesy rogowacenia naskórka, podwyższa barierę ochronną skóry. Zaliczana jest do witamin młodości, jej działanie udowodniono naukowo.

Można wymienić wiele pozytywnych efektów działania witaminy A:

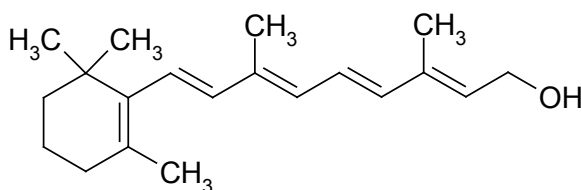
- dobrze się wchłania, zatrzymuje wodę w skórze, nadaje jej gładkość i jędrność;
- ma zdolności pobudzające skórę do produkcji większych ilości białek naskórkowych i formowania grubszego naskórka [7];
- posiada pośredni i bezpośredni wpływ na biosyntezę kolagenu [7];
- poprawia elastyczność skóry poprzez odbudowę włókien elastyny oraz kolagenu;
- jest skuteczną witaminą w walce z trądzikiem (to jej niedobór jest przyczyną powstawania zaskórników, prowadzi do zaciopowania ujść kanałów łojowych);
- zwalcza wolne rodniki;
- wykazuje działanie przeciwłupieżowe, dlatego dodaje się ją do

preparatów pielęgnujących włosy;

- ułatwia układania włosów, nadaje im połysk, zmniejsza łamliwość [3, 4].

Witamina A występuje w różnych formach chemicznych. W zależności od ich rodzaju wykazuje odmienną siłę działania na skórę oraz daje inne efekty terapeutyczne. Najaktywniejszą formą występującą w tej rodzinie jest kwas retynowy wraz z jego pochodnymi. Występuje on wyłącznie w preparatach dermatologicznych i ze względu na swoje silne działanie może podrażniać skórę. Kwas ten reguluje procesy metaboliczne w komórkach naskórka. Pod jego wpływem zostaje usunięta zewnętrzna warstwa, cera staje się jaśniejsza, bardziej gładka, delikatniejsza w dotyku [8]. Z uwagi na silne działanie kwas retynowy zaliczany jest np. w Stanach Zjednoczonych do leków i dostępny w wyższych stężeniach tylko na podstawie recepty lekarskiej [1].

Retinol jest formą alkoholową witaminy A. Efektywnie przenika przez skórę ludzką, pobudzając zmiany komórkowe i molekularne. Badania wykazały, że jest on dwudziestokrotnie mniej aktywny od kwasu retynowego i dlatego w preparatach kosmetycznych musi być stosowany w większych stężeniach. Do jego efektywnego działania potrzebna jest konwersja enzymatyczna do kwasu retynowego (utlenienie) [9], natomiast po przekształceniu w kwas może być przyczyną podrażnień u osób z cerą wrażliwą i delikatną.



retinol

Retinal jest pochodną witaminy A naturalnie występującą w organizmie. Jego działanie jest słabsze od retinolu. Dość rzadko spotykany w kosmetykach, gdyż uważa się, że jego skuteczność jest ograniczona. Istnieją jednak doniesienia, że skutecznie wnika do naskórka i poprawia jego grubość oraz podnosi zawartość proteiny II, wiążącej kwas retynowy w mRNA [10].

Palmitynian oraz octan retinyłu należą do najłagodniejszych a zarazem najsłabszych w działaniu form witaminy A. Estrę te są stosowane w kosmetykach dla cery wrażliwej³. Palmitynian retinyłu ma dużą masę cząsteczkową i jest bardzo stabilny w formulacjach, jednakże wykazuje aktywność w stosunku do skóry dopiero po enzymatycznej hydrolizie wiązania estrowego i dwustopniowym

utlenieniu do tretinoiny, co jest procesem dość powolnym. Podobnie działają octan i propionian retinylu.

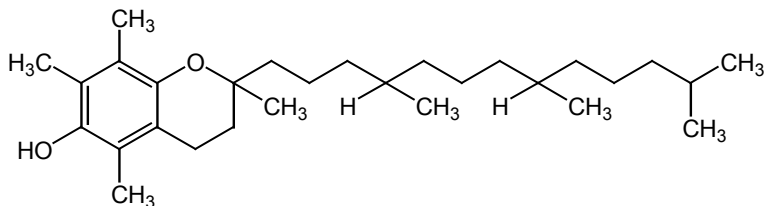
Długotrwałe stosowanie kosmetyków zawierających w swoim składzie witaminę A działa stymulująco na komórki skóry właściwej, poprawia jej elastyczność, działa na skórę odżywczo, zapobiega procesom jej wiotczenia. Systematyczne jej stosowanie w wysokich stężeniach zmniejsza przebarwienia skóry, wybiela plamy słoneczne i piegi. Akseroftol jest absorbowany z preparatów kosmetycznych przez skórę, przy czym absorpcja ta jest niezależna od form podania, jednakowa dla preparatów tłuszczowych czy emulsji. Witaminę A stosuje się w kosmetykach przeznaczonych do skóry suchej, z upośledzeniem działania gruczołów łojowych. Kremy zawierające ją w swoim składzie przeznaczone są do cery zmęczonej, szarej, suchej. Stanowią one również doskonałą kurację dla skóry zniszczonej działaniem ostrego słońca. Preparaty z witaminą A mogą być również przydatne w przypadku skóry normalnej, jako ważny czynnik o działaniu pielęgnacyjno-zapobiegawczym. Problemem w stosowaniu tej witaminy w kosmetyce jest jej szybkie utlenianie, stąd też preparaty kosmetyczne, które zawierają ją w swoim składzie należy przetrzymywać w chłodnym miejscu, chroniąc przed światłem. Pewne działanie przeciwutleniające w stosunku do witaminy A wykazuje witamina E, dlatego też często w preparatach kosmetycznych obie te witaminy stosowane są razem. Szerokie zastosowanie w kosmetyce znalazły również preparaty zawierające karoteny będące prowitaminą witaminy A, które po zastosowaniu miejscowym mają zdolność przekształcania się w witaminę [8].

Przy dodatkowym zażywaniu witaminy A w formie doustnej (kapsulek) należy pamiętać, że witamina ta nie jest rozpuszczalna w wodzie, a więc jej nadmiar nie jest wydalany z organizmu z moczem. Może to prowadzić do kumulacji witaminy A w organizmie czyli hiperwitaminozy, co objawia się m.in. niekorzystnymi zmianami na skórze, zażółceniem i swędzeniem skóry, suchością włosów, pękaniem i krwawieniem warg, zmianami w naskórku [11].

Witamina E

Cząsteczka witaminy E zawiera jeden pierścień aromatyczny z grupą funkcyjną –OH (fenolową), skumulowany z nim pierścień tetrahydropiranu i długi łańcuch alkilowy. W zależności od podstawników w pierścieniu aromatycznym, rozróżniamy postaci α -, β -, γ - i δ - tokoferoli (oraz tokotrienoli, gdy w łańcuchu alkilowym są obecne trzy wiązania podwójne) [3, 4]. Są to oleiste ciecze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach niepolarnych i w tłuszczach, nierozpuszczalne w wodzie. Nie ulegają zmydlaniu, są dość odporne na działanie wysokiej temperatury, kwasów i ługów. Czyste preparaty tokoferoli

są wrażliwe na działanie utleniaczy i promieni ultrafioletowych, natomiast ich wrażliwość na te czynniki maleje po zestryfikowaniu. Estryfikacja tokoferolu niektórymi kwasami organicznymi podwyższa jeszcze jego aktywność biologiczną. Trwałość zawdzięcza ta witamina również dodawaniu naturalnych lub sztucznych przeciwutleniaczy [4].



witamina E

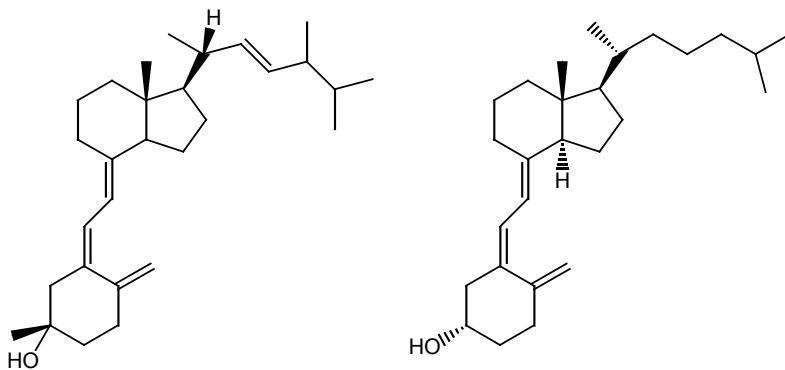
Witamina E jest głównym antyoksydantem, który chroni komórki przed utlenianiem. Z tego powodu jest również używana jako konserwant w kremach zawierających witaminę C oraz NNKT [12]. Zwalcza plamy starcze, czyli przebarwienia skóry pojawiające się najczęściej na dłoniach u osób starszych w wyniku utlenienia grudek tłuszczu przez wolne rodniki. Powstawania takich przebarwień można uniknąć przez regularne dostarczanie odpowiednich ilości witaminy E. Powoduje ona również przyspieszenie powstawania nowej tkanki w miejscu zranienia lub po oparzeniu, poprawia ukrwienie, zapobiega powstawaniu podrażnień, chroni przed szkodliwym działaniem promieniowania UVB. Korzystnie działa w leczeniu grzybicy. Wspomaga leczenie łojotokowego zapalenia skóry oraz trądziku [3].

Witamina E ze względu na swoje wspomniane wyżej właściwości ma szerokie zastosowanie w maseczkach, kremach, lotionach, mleczkach, balsamach, kremożelach. Jest szczególnie polecana do skóry z objawami starzenia się, z przebarwieniami, wrażliwej, wymagającej szczególnej pielęgnacji. Obecność witaminy E w preparatach do opalania z faktorem SPF może zwiększyć wartość tego faktora dwukrotnie [13]. Działanie witaminy E powoduje coraz większe zainteresowanie stosowaniem tokoferoli również w kremach i innych kosmetykach plażowych. Wybierając preparat kosmetyczny zawierający w składzie witaminę E, powinno zwracać się uwagę na jej zawartość. Przy niskich stężeniach może ona bowiem pełnić jedynie rolę ochronną w stosunku do innych składników preparatu kosmetycznego, głównie nienasyconych kwasów tłuszczowych. Korzystne dla skóry stosowane stężenia witaminy E wahają się w granicach 1,5 do 3% w przeliczeniu na czysty tokoferol. W najnowszych

generacjach kremów, szczególnie o działaniu promieniochronnym zawartości czystej witaminy E mogą być wyższe i dochodzić do 5% [8].

Witamina D

Witaminę tę reprezentuje kilka związków steroidowych, określanych jako witamina D₁ (kalcyferol), D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol) [4]. Różnią się one nie tylko budową, ale i stopniem trwałości.



witamina D₂ witamina D₃

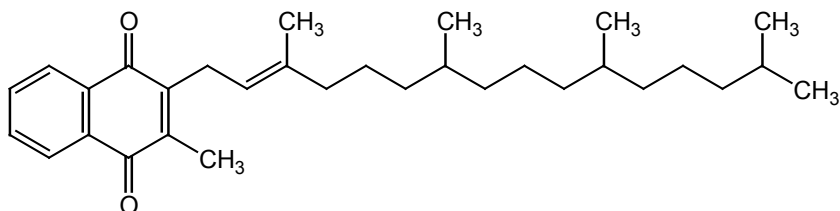
Witamina D₂ wykazuje pełną aktywność przez wiele miesięcy, gdy jest przechowywana w formie krystalicznej w atmosferze beztlenowej, bez dostępu światła i w temperaturze około 2°C. Umieszczona w podobnych warunkach, lecz w postaci roztworu w oliwie traci stopniowo aktywność, która po okresie 5 lat spada do połowy. Degradacji witaminy D₂ sprzyja również jęłczenie tłuszczu. Witamina D₃ wykazuje większą trwałość. Witaminę D₂ można uzyskać przez naświetlanie promieniami UV ergosterolu, a witaminę D₃ przez naświetlanie 7-dehydrocholesterolu. Podobne procesy mają miejsce w skórze człowieka pod wpływem promieniowania słonecznego [4].

Witamina D jest odpowiedzialna za stan i kondycję naszych włosów, paznokci, jak również i kości. Niedobór tej witaminy w organizmie powoduje skłonności do łysienia i łojotoku skóry. Jest ona stosowana w kremach odchudzających, preparatach przeciwko łysieniu, paradontozie, łamliwości paznokci, łojotokowi [4]. Jako nierozpuszczalna w wodzie, witamina D może jednak kumulować się w organizmie, gdyż jej nadmiar nie jest wydalany z moczem, a duże dawki wywierają działanie toksyczne na organizm. Z powodu możliwości przedawkowania i wywołania hiperwitaminozy unika się jej

używania w kosmetykach, przynajmniej w dużych stężeniach.

Witamina K

Witamina K występuje w stanie naturalnym w dwóch postaciach: witaminy K₁ (fitychinonu) i K₂ (menachinonu). Witaminy K różnią się budową cząsteczki: K₁ a K₂ mają łańcuchy terpenoidowe o różnej długości i stopniu nienasylenia, natomiast K₃ nie posiada wcale łańcucha bocznego. Witamina K₁ jest cieczą o barwie jasnożółtej, wrażliwą na działanie światła, zasad i promieniowania UV, K₂ jest natomiast jasnożółtą substancją o zbliżonych właściwościach.



witamina K

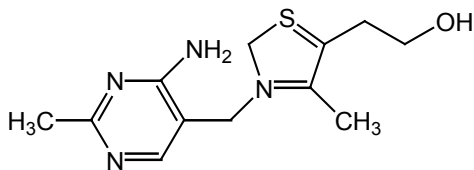
Witaminy te nie stanowią zagrożenia nawet w dużych ilościach, dlatego przedawkowanie ich nie jest groźne. Odgrywają istotną rolę w procesie krzepnięcia krwi, co sprawia, że w kosmetyce są stosowane w kremach przeznaczonych dla cery z problemami naczyniowymi. Ogólnie witaminy z grupy K wzmacniają naczynia krwionośne, zapobiegają krwawieniom z pękniętych naczynek, ułatwiają wchłanianie wylewów podskórnych [3] i poprawiają koloryt skóry. Stosuje się je także do pielęgnacji skóry osób starszych ze zmienionymi chorobowo naczyniami krwionośnymi i dużą skłonnością do tworzenia się drobnych siniaków oraz wylewów [8]. Dodatek witaminy K rozjaśnia cerę zaczerwienioną i zniszczoną w wyniku długotrwałego działania słońca, np. wskutek intensywnego opalania się.

Witaminy z grupy B

Witaminy B to duża grupa związków o różnej budowie, które często współwystępują w żywności i dlatego początkowo uważano je za jedną witaminę. Późniejsze badania wykazały, że jest to wiele dość znacznie różniących się chemicznie substancji. Przyjmuje się, że istnieje 13 głównych witamin B, a większość z nich występuje w kilku formach.

Witamina B₁, tiamina

Witamina B₁, tiamina, aneuryna, znana również pod nazwą witaminy nastroju, jest stosowana w formie chlorowodorku. Związek ten – sól tiaminy – w środowisku kwaśnym i obojętnym jest odporny na zmianę temperatury. Z kolei wolna tiamina jest zasadą wrażliwą na czynniki termiczne, która ulega powolnemu utlenianiu pod wpływem tlenu atmosferycznego. W środowisku alkalicznym chlorowodorek tiaminy jest nietrwały [4].



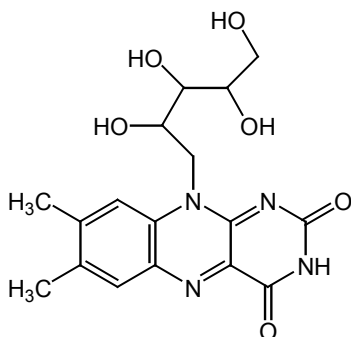
witamina B₁

Witamina B₁ reguluje procesy złuszczenia naskórka. W kosmetykach jest stosowana do pielęgnacji skóry suchej i w szamponach przeciwłupieżowych. Zazwyczaj nie jest ona używana w formie wolnej, tylko B-kompleksu lub ekstraktów z kielków zbóż. Występuje w maseczkach, tonikach do pielęgnacji skóry i włosów oraz w kremach [4].

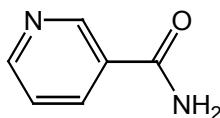
Witamina B₂, ryboflawina

Witamina B₂ jest znana pod nazwami: ryboflawina, laktoflawina, Riboflavin, Beffavin, Flavaxin lub naturalny barwnik flawinowy. Witamina B₂ występuje w postaci krystalicznej. Związek ten nie rozpuszcza się w niepolarnych rozpuszczalnikach. Witamina ta jest słabo rozpuszczalna w wodzie, natomiast w 10% roztworze mocznika rozpuszczalność gwałtownie wzrasta. Ryboflawina jest nietrwała w środowisku obojętnym i kwaśnym na działanie promieni UV, jest stosunkowo odporna na ogrzewanie, działanie kwasów nieorganicznych oraz na obecność środków utleniających [3].

Ryboflawina bierze udział w procesach wzrostu i rogowacenia naskórka, wpływa na stan skóry, włosów oraz paznokci. Znajduje zastosowanie w preparatach do pielęgnacji cery trądzikowej i cery suchej³ oraz jamy ustnej, pomaga zwalczać łupież. Witamina ta ma wpływ na utrzymanie odpowiedniego kolorytu skóry, przeciwdziała wypadaniu włosów oraz powstawaniu zmarszczek, zwłaszcza wokół ust [14].

*witamina B₂***Witamina B₃, niacyna, witamina PP**

Inne nazwy witaminy B₃ to: amid kwasu nikotynowego, niacyna, Nicotamide, Niacinamide, Nicotin, Nicotilamide. Należy ona do najbardziej trwałych witamin, jest mało wrażliwa na działanie podwyższonego ciśnienia, tlenu atmosferycznego i temperatury, odporna również na działanie kwasów, ługów i światła [3].

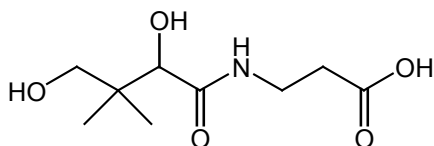
*witamina B₃*

Niacyna wpływa na zdrowie i prawidłowy wygląd skóry, a także na zachodzące w niej przemiany wodne. Ma działanie światłoodczulające. W kosmetyce witamina PP, jak inne witaminy z grupy B, występuje w roli środka łagodzącego przebieg wszelkiego typu dermatoz. Wykazuje ona właściwości przeciwzapalne i daje znaczną poprawę w przypadku trądziku [15]. Stosowana miejscowo na skórę daje pozytywne efekty w łuszczycy, pelagrze i róży. Badania na myszach wykazały, że witamina B₃ zapobiega immunosupresji i rakowi skóry [16]. Ponadto jest składnikiem artykułów do pielęgnacji włosów, ponieważ przyjmuje się, że może ograniczyć ich nadmierne wypadanie [6].

Witamina B₅, kwas pantotenowy

Kwas pantotenowy jest nietrwałą żółtą, oleistą cieczą. W przeciwieństwie do witaminy PP, jest związkiem wrażliwym na czynniki zewnętrzne i nietrwałym.

Aby uniknąć jej rozkładu, witaminę B₅ najczęściej stosuje się w formie soli wapniowej, która dobrze rozpuszcza się w wodzie oraz kwasie octowym, a nie rozpuszcza się w eterze i etanolu. Pantoteinian wapnia jest odporny na działanie powietrza i światła. Właśnie w postaci pantoteinianu wapnia witamina B₅ stosowana jest w kosmetyce: w formie 0,05-0,5% roztworów wodnych i wodno-etanolowych w preparatach łagodzących stany zapalne i podrażnienia skóry i paznokci, a także w preparatach na porost włosów. Zapobiega siwieniu, przywraca naturalny kolor włosów, opóźnia proces starzenia.

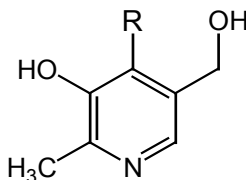


witamina B₅

Pantenol – zredukowana, alkoholowa postać kwasu pantotenowego, jest prekursorem witaminy B₅. Odnacza się on o wiele większym zastosowaniem w kosmetyce niż kwas pantotenowy, gdyż jest bardziej trwały. Największą aktywność biologiczną wykazuje forma prawoskrętna pantenolu, która występuje pod nazwami: Deksapantenol, Panthoderm, Pantothenol, Ilopan, Urupan [6]. Pantenol wykazuje zdolność przyciągania i zatrzymywania wody (jest humektantem), a więc dobrze nawilża skórę i zmniejsza suchość skóry starczej, powodując jej wygładzanie i nie dając, w przeciwieństwie do tłuszczów, wrażenia nadmiernego natłuszczenia. Ma on zdolność łatwego wnikania w skórę i włosy, gdzie następuje jego transformacja do właściwej, biologicznie czynnej witaminy B₅. Dzięki dobremu powinowactwu do keratyny wnika w płytkę paznokcia, nawilżając go i uelastyczniając. Jest jednym z najlepszych środków kondycjonujących włosy – zwiększa grubość i szybkość wzrostu włosa. Wpływa też łagodząco na oparzenia słoneczne, zaczerwienienia skóry i jej swędzenie, dlatego jest składnikiem maści i pianek, zwalczających skutki oparzeń, również termicznych. D-pantenol zawarty jest w licznych kremach, lotionach, szamponach, środkach pielęgnacyjnych dla dzieci. Ma zastosowanie w mleczkach oraz żelach regenerujących zniszczoną, suchą czy pomarszczoną skórę [17]. Obecny w preparatach do pielęgnacji włosów, zapobiega rozdławianiu końcówek, nadaje włosom elastyczność, połysk i zdrowy wygląd, nawilża je, optycznie pogrubia, poprawia rozczesywanie i ułatwia modelowanie [8].

Witamina B₆, pirydoksyna

Witamina B₆, nazywana pirydoksyną lub aderminą, jest pochodną 3-hydroksy-5-hydroksymetylo-2-metylopirydyny. Występuje w trzech postaciach czynnych biologicznie, różniących się budową podstawnika R w położeniu 4 pierścienia pirydynowego. Należą do nich pirydoksol (R = CH₂OH), pirydoksal (R = CHO) i pirydoksamina (R = CH₂NH₂). Witamina ta rozpuszcza się dobrze w wodzie, słabo w 95% etanolu, a w eterze jest nierozpuszczalna. Wykazuje się odpornością na działanie temperatury i utlenianie, jednak jest podatna na działanie promieniowania UV [6].

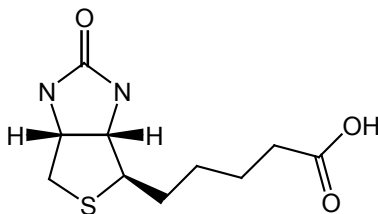


witamina B₆

Witamina B₆ zapobiega stanom zapalnym skóry, reguluje zawartość w niej wilgoci i tłuszczu. Stosowana w leczeniu łupieżu, a ze względu na regulację procesu złuszczenia naskórka ma też zastosowanie w kosmetykach do cery suchej [3]. W formie palmitynianu występuje w kremach odżywczych, przeciwzmarszczkowych, regenerujących. Przydatna w leczeniu trądziku. Wykorzystywana jest w dermokosmetykach, mających na celu pielęgnację skóry tłustej i mieszanej.

Witamina B₇, biotyna

Witamina ta znana jest też pod nazwą witaminy H (od niemieckiego słowa *Haut* – skóra), gdyż działa szczególnie na skórę.

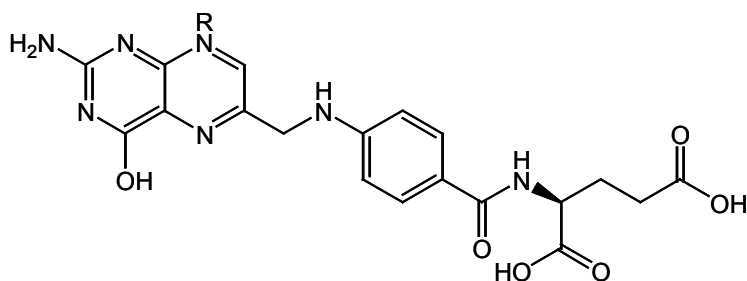


witamina B₇

Biotyna to bicykliczny związek zbudowany ze skondensowanych pierścieni 5-członowych 2-oksoimidazolidyny oraz tetrahydropyridyny, który w łańcuchu bocznym zawiera resztę kwasu walerianowego. Jest ona rozpuszczalna w gorącej wodzie, a przy tym wykazuje odporność na ogrzewanie. Promieniowanie UV i czynniki utleniające wpływają na tę witaminę dezaktywująco, a działanie silnych zasad i kwasów powoduje jej destrukcję [6]. Nazywana jest witaminą skóry, gdyż wywiera na nią istotny wpływ: hamuje aktywność gruczołów łojowych, działa przeciwzmarszczkowo jak również reguluje gospodarkę lipidową skóry [3]. Występuje w kosmetykach do pielęgnacji skóry i włosów w postaci odżywek, emulsji [4] oraz w preparatach usuwających zmarszczki (do mini liftingu). Stosowana jest również jako składnik preparatów przeciwtrądzikowych i w leczeniu czyraków.

Witamina B₉, kwas foliowy

Innymi stosowanymi nazwami witaminy B₉ są: kwas foliowy, folacyna, witamina M. Witamina ta jest rozpuszczalna w wodzie, a przy tym bardzo łatwo rozpada się pod wpływem wysokiej temperatury i światła słonecznego. Kwas foliowy znalazł zastosowanie w kremach i maseczkach regenerujących jak i przeciwzmarszczkowych oraz tych, które mają na celu poprawić elastyczność skóry.

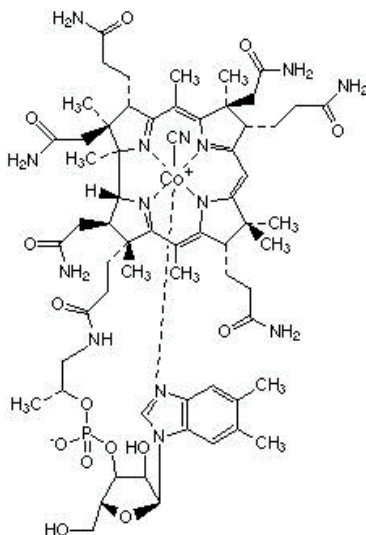


witamina B₉

Kosmetyki zawierające folacynę są przeznaczone dla kobiet po 30 roku życia, dla cery zniszczonej ekspozycją słoneczną i podatną na zmarszczki [4]. Korzystne jest aplikowanie witaminy B₉ z dodatkiem kolagenu morskiego, działającego jako otoczek i powodującego powolne uwalnianie witaminy, przenikanie do głębszych warstw skóry i wydłużenie działania.

Witamina B₁₂, kobalamina

Kobalamina jest odporna na ogrzewanie w temperaturze 100°C w środowisku obojętnym, natomiast ulega rozkładowi w środowisku kwaśnym i zasadowym, a także traci aktywność pod wpływem utleniaczy i metali ciężkich. Wykazuje małą wrażliwość na działanie fenoli, dlatego ta grupa związków może służyć do jej konserwowania [4]. Niweluje błądź, zażółcenie skóry oraz wypadanie włosów.

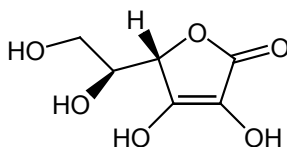


witamina B₁₂

Generalnie rola witamin B w kosmetyce polega na ich korzystnym wpływie na skórę. Witaminy z tej grupy regulują procesy sekrecji (wydzielania) gruczołów łojowych skóry, a więc wpływają na proces przetłuszczania włosów, działają korzystnie przy łupieżu, trądziku i łojotoku. Mają też wpływ na procesy keratynizacji czyli rogowacenia naskórka. Zaburzenia keratynizacji objawiają się zmianami skórnymi, jak rumień, egzemy czy łuszczyca lub też powstawaniem miejscowych nadmiernych zrogowaceń, np. nagniotków i modzeli. Preparaty, zawierające kompleks witamin B działają w tych wypadkach łagodząco i leczniczo. Stymulujący wpływ witamin B na przebieg metabolizmu komórkowego sprzyja ogólnie dobrej kondycji skóry, jej kolorytu, nawilżenia i napięcia, a co za tym idzie zapewnia zdrowy i młody wygląd skóry.

Witamina C, kwas askorbinowy

Witamina C nie jest produkowana przez organizm ludzki, dlatego konieczne jest jej przyjmowanie w diecie. Znaleźć ją można w owocach cytrusowych i warzywach, w tym kiszonkach jak kiszona kapusta i ogórki. Znana również pod nazwą kwas askorbinowy względnie askorbowy, bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie oraz rozcieńczonych alkoholach: etylowym i metylowym. Nie ulega rozpuszczeniu w tłuszczach i rozpuszczalnikach hydrofobowych. Jest wrażliwa na ogrzewanie. Działanie tlenu oraz promieniowania UV wpływa na ten kwas destrukcyjnie. Forma lewoskrętna witaminy C wykazuje stuprocentową aktywność witaminową, przy czym jej postać prawoskrętna pozostaje nieaktywna. Kwas dehydroaskorbinowy, stanowiący formę utlenioną kwasu L-askorbinowego, posiada taką samą czynność witaminową jak postać zredukowana [4].



kwas askorbinowy

Witamina C jest składnikiem antyoksydacyjnym kosmetyków; chroni skórę przed wolnymi rodnikami, które powodują jej starzenie oraz jest tak aktywna, że oprócz zdolności do własnej regeneracji, wpływa na odbudowę witaminy E [18]. Kwas askorbinowy poprawia mechaniczną odporność ścian naczyń włosowatych, ma też delikatne działanie złuszczone i rozjaśniające, powoduje zmniejszenie skłonności do piegów i przebarwień [3]. Witamina C stymuluje przenikanie substancji odżywczych ze skóry do krwi, wspomaga regenerację i wytwarzanie kolagenu [19] (dzięki funkcji kofaktora reakcji hydroksylacji). Przyspiesza powstawanie kolagenu tkankowego i proteoglikanów, to jest białek, pełniących rolę rusztowania, które jest odpowiedzialne za elastyczność i sprężystość skóry [17]. Dzięki tym właściwościom uznawana jest za czynnik przeciwstarzeniowy (ang. *anti-aging agent*). W przypadku suchej skóry sprzyja syntezie lipidów odpowiedzialnych za nawilżanie skóry, zaś w przypadku tłustej redukuje wytwarzanie łoju skórniego [6].

W kosmetykach witamina C występuje najczęściej w trzech formach: palmitynianu askorbylu, fosforanu askorbylo-magnezowego i kwasu L-askorbowego.

Palmitynian askorbylu jest syntetycznym estrem witaminy C, rozpuszczalnym

w tłuszczach, stabilnym w kosmetykach o pH obojętnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie trzykrotnie silniejsze niż sam kwas askorbinowy. Działa inhibitująco na rozwój komórek raka skóry [20], łagodzi skutki oparzenia słonecznego [21], jest antyoksydantem i czynnikiem przeciwzapalnym.

L-askorbylo-2-fosforan magnezu jest antyoksydantem i fotoprotektorem przeciwko promieniowaniu UVB. Jest on związkiem trwałym w obojętnym pH. Sól ta przenika przez naskórek, a następnie jest przekształcana w kwas askorbowy. Jej działanie polega na stymulowaniu syntezy kolagenu typu I [22] i zapobieganiu powstawaniu plam barwnikowych na skórze przez hamowanie produkcji melaniny.

Kwas L-askorbowy jest najbardziej aktywną formą witaminy C, o rozmaitych wpływach korzystnych na skórę. Jako donor elektronów jest on antyoksydantem. Chroni skórę przed oparzeniem słonecznym (UVA i UVB) i przed uszkodzeniami przez wolne rodniki. Stabilny w środowisku kwaśnym.

Quasi-witaminy

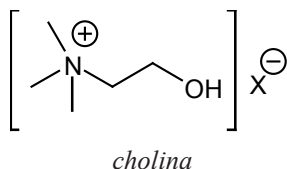
Inne nazwy quasi-witamin (czyli „niby-witamin”) to semiwitaminy lub witaminy rzekome. Do tej klasy należą substancje o korzystnym wpływie na organizm, które nie spełniają wszystkich kryteriów przynależności do grupy witamin. Niektóre z nich mają znaczenie kosmetyczne, a inne tylko potencjalne zastosowanie w kosmetyce.

Amigdalina

Związek ten znany jest pod nazwami witamina B₁₇, letril oraz glikozyd cyjanogeny. W kosmetyce wykorzystywany jest produkt jego rozpadu, obecny w destylacie wodnym o nazwie Aqua Amygdalarum amarum. Pełni on rolę korygenta zapachu.

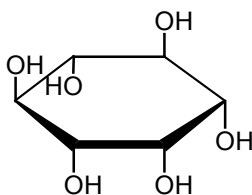
Cholina

Cholina to wodorotlenek β -hydroksyetylotrimetyloamoniowy, amina biogenna powstająca z seryny po dekarboksylacji. Amina ta leczy stany zapalne, łuszczycę i rozmaite odmiany trądziku. Wykorzystywana w formie orotanu, winianu, glukonianu, chlorku, cytrynianu i stearynianu.



Inozytol

Inozytol lub *myo*-inozytol to nazwa zwyczajowa polialkoholu, który systematycznie według IUPAC nazywa się *cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-cykloheksanoheksol. Jest on związkiem witaminopodobnym, ciałem stałym o słodkim smaku. Czynność biologiczną wykazuje jego izomer *mezo*. Występuje również pod nazwami Myo-inositol, Bios I, Nucite, Meso-inosite, Inosite, Cyclohexitol. Jego znaczenie w kosmetyce polega na tym, że zapobiega on wypadaniu włosów i chorobom skóry.

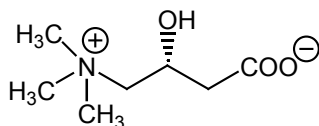


inozytol

Karnityna

Karnityna jest często zaliczana do N-alkilopodstawionych aminokwasów, chociaż nie jest typowym (tzn. *alfa*)-aminokwasem. Ten związek z grupy betain, zawierający czwartorzędowy atom azotu, można znaleźć też pod nazwami: witamina BT, Carnitine, Levocarnitine.

L-karnityna może być stosowana jako eliksir młodości, ponieważ ma działanie przeciwstarzeniowe. Działa ona jako antyoksydant i środek kondycjonujący skórę, używana jest też jako środek złuszczący i nawilżający. Lepszą aktywnością wykazuje się acetylo-L-karnityna, ze względu na znaczną przenikalność przez błony komórkowe.

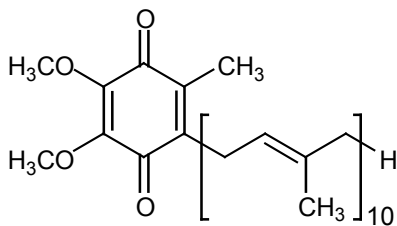


L-karnityna

Koenzym Q-10, ubiquinon

Ubichinon jest związkiem naturalnie występującym w naskórku, rozpuszczalnym w tłuszczach. Występuje on w większości komórek organizmu

(stąd jego nazwa, od łacińskiego *ubitarium* – wszechobecny), gdzie odgrywa rolę w procesach oddychania komórkowego poprzez reakcje utleniania-redukcji.

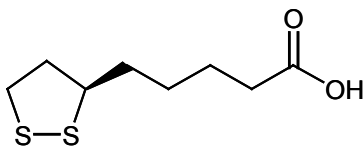


ubichinon

Koenzym Q-10 wykazuje efekt antyoksydacyjny [23], działa przeciwko promieniowaniu UV oraz chroni witaminę E przed utlenieniem. Zwalcza on szkodliwy wpływ wolnych rodników na skórę, działa odmładzająco i wygładzająco. Uważany jest za jedno z największych odkryć w kosmetyce ostatnich lat.

Kwas liponowy

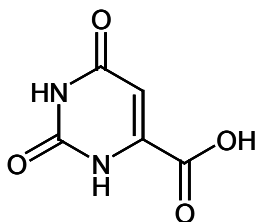
Kwas liponowy (6,8-epiditiaoktanowy) posiada właściwości detoksykacyjne i antyoksydacyjne oraz jest zmiataczem wolnych rodników hydroksylowych [24], kwasu podchlorawego i tlenu singletowego. Również jego forma redox, kwas dihydroliponowy, wykazuje działanie przeciwstarzeniowe. Może być stosowany razem z L-karnitiną w kuracjach odmładzających, jako „eliksir młodości”.



kwas liponowy

Kwas orotowy

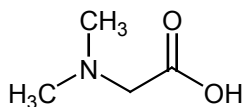
Witamina B₁₃ jest to kwas uracylo-6-karboksylowy, często nazywany 6-karboksyuracylem. Witamina ta, wyodrębniona po raz pierwszy z serwatki mleka krowiego, poprawia funkcjonowanie wątroby, serca i naczyń wieńcowych.

*kwas orotowy*

W kosmetyce kwas ten jest stosowany jako dodatek do kremów nawilżających skórę i opóźniających efekty starzenia, gdyż jest łatwo absorbowany przez komórki nabłonka i przenika w głąb tkanek skórnych, odżywiając je [25].

Kwas pangamowy

Kwas pangamowy jest nazywany także witaminą B₁₅ i N,N-dimetyloglicyną.

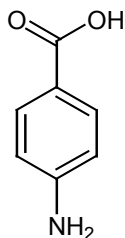
*kwas pangamowy*

Kwas pangamowy działa leczniczo w przypadku następujących chorób skóry: trądziku, łuszczycy, dermatoz, wyprysków, zakażeń grzybiczych i bakteryjnych, jest stosowany w chorobach włosów, wspomaga regenerację tkanek.

PABA, kwas *para*-aminobenzoesowy (ang. *Para-AminoBenzoic Acid*)

Kwas 4-aminobenzoesowy zwany jest witaminą H₁ lub witaminą B_x. Cząsteczki tego związku absorbują silnie promieniowanie UV, co było powodem, że witamina ta znalazła zastosowanie jako filtr chemiczny promieniowania typu UVB. Obecnie ta substancja została wycofana prawie całkowicie z użycia i nie powinna wchodzić w skład kremów ochronnych, gdyż okazało się, że wiele osób reagowało na nią uczuleniem. W postaci czystej kwas 4-aminobenzoesowy występuje w postaci krystalicznej, kryształy tej witaminy są dobrze rozpuszczalne w wodzie, alkoholu i eterze. Estry kwasu 4-aminobenzoesowy (nowokaina i benzokaina) są stosowane w lecznictwie jako środki znieczulające. Analog sulfonowy PABA, kwas sulfanilowy, stanowi strukturę macierzystą

sulfonamidów związków o silnych właściwościach antybakteryjnych. Obecność tego kwasu w niskich stężeniach w preparatach kosmetycznych niweluje stany zapalne skóry, bielactwo, zapobiega siwieniu włosów i łysieniu [4].



PABA

Podsumowanie

Witaminy i substancje witaminopodobne stały się popularnymi składnikami kosmetyków. Zarówno badania naukowe, jak i obserwacje konsumentów potwierdzają ich korzystne oddziaływanie na organizm ludzki. Witaminy w kosmetykach wywierają dobroczynny efekt na skórę [26]: regulują proces rogowacenia i pigmentację, stymulują tworzenie kolagenu, bronią przed wolnymi rodnikami i oparzeniem słonecznym, wygładzają skórę, spłycają zmarszczki, działają łagodząco, nawilżająco i przeciwzapalnie. Skóra jako największy pod względem powierzchni organ ludzkiego ciała stanowi dodatkową drogę, przez którą witaminy mogą być pobierane z zewnątrz organizmu. Dalszych badań wymaga poprawienie penetracji tych bioaktywnych składników przez skórę oraz dokładne zrozumienie mechanizmu ich działania. W ich efekcie należy się spodziewać stworzenia nowych, jeszcze skuteczniej działających preparatów kosmetycznych.

Literatura

1. M.P. Lupo; Antioxidants and vitamins in cosmetics; Clinics In Dermatology; 2001, **19**, 467-473
2. G. Kupryszewski; Wstęp do chemii organicznej; Wyd. Gdańskie, 1994
3. R. Czerpak, A. Jabłońska-Trypuć; Surowce kosmetyczne i ich składniki; Wyd. Medpharm, Wrocław 2008
4. M. Molski, Chemia piękna, Wyd. Nauk. PWN Warszawa 2009
5. http://en.wikipedia.org/wiki/Vitamin_A
6. W. Malinka; Zarys chemii kosmetycznej, Volumed Wrocław 1999, wyd. I

7. S. Kang, E.A. Duell, G.J. Fisher, S.C. Datta, Z.-Q. Wang, A.P. Reddy, A. Tavakkol, J.Y. Yi, C.E.M. Griffiths, J.T. Elder, J.J. Voorhees; Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid-binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid level or irritation; *J. Invest. Dermatol.* 1998, **105**, 549-556
8. <http://www.euromedica.com.pl/index.php?page=artykulyout&id=208>
9. M.H.E.M. Boerman; J.L. Napoli; Cellular retinol-binding protein-supported retinoid acid synthesis; *J. Biol. Chem.* 1996, **271**, 5610-5616
10. J.H. Saurat, J. Didierjena, E. Masgruve, P.A. Piletta, S. Jaconi, D. Chatellard-Gruaz, D. Gumowski, I. Masouyé, D. Salomon, G. Siegenthaler; Topical retinaldehyde on human skin: Biologic effects and tolerance; *J. Invest. Dermatol.* 1994, **103**, 770-774
11. <http://www.bioslone.pl/odzywianie/podstawy-wiedzy/substancje-odzywcze/witaminy>
12. A.C. Chan, Partners in defense, vitamin E and vitamin C; *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1993, **71**, 725-731
13. http://www.naturalne-piekno.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=23:-witaminy-w-kosmetyce-witaminie&catid=25&Itemid=43
14. http://www.sciaga.pl/tekst/92582-93-witaminy_w_kosmetykach_chemia_kosmetyczna/
15. C.E.M. Griffith; Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris; *J. Dermatol. Treat.* 1995, **6**, S8-S10
16. H.L. Gensler; Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide; *Nutr. Cancer* 1997, **29**, 157-162
17. <http://www.nsik.com.pl/archiwum/78/a19.html>
18. <http://witaminy-sa-wszedzie.weebly.com/witaminy-w-kosmetyce.html>
19. C.L. Phillips, S.B. Combs, S.R. Pinnell; Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts; *J. Invest. Dermatol.* 1994, **103**, 228-232
20. R.C. Smart, C.L. Crawford; Effect of ascorbic acid and its synthetic, lipophilic derivative ascorbyl palmitate on phorbol ester-induced skin-tumor promotion in mice; *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, **54**, 1266S-1273S
21. N.V. Perricone; The photoprotective and anti-inflammatory effects of topical ascorbyl palmitate; *J. Ger. Dermatol.* 1993, **1**, 5-10
22. R. Hata, H. Senoo; L-ascorbic acid 2-phosphate stimulates collagen accumulation, cell proliferation and formation of three-dimensional

- tissuelike substance by skin fibroblasts; *J. Cell Physiol.* 1989, **138**, 8-16
23. U. Hoppe, J. Bergemann, W. Diembeck, J. Ennen, S. Gohla, I. Harris, J. Jacob, J. Kielholz, W. Mei, D. Pollet, D. Schachtschabel, G. Sauermann, V. Schreiner, F. Stab, F. Steckel, Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer; *Biofactors* 1999, **9**, 371-378
24. B.C. Scott, O.I. Aruoma, P.J. Evans, C. O'Neill, A. Van Der Vliet, C.E. Cross, H. Tritschler, B. Halliwell, Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation; *Free Rad. Res.* 1994, **20**, 119-133
25. <http://www.mic-d.com/gallery/polarized/oroticacid1.html>
26. <http://www.makingcosmetics.com/articles/07-essential-role-vitamins-in-cosmetics.pdf>

Rozdział 3

Kosmetyki nawilżające

Agnieszka Martyna, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

1. Znaczenie wody dla skóry

Woda jest związkiem o niezwykle znaczeniu dla skóry. Jest ona nieodzowna dla właściwego funkcjonowania tego organu i dla przebiegających w skórze procesów biochemicznych, polegających na syntezie niezbędnych dla organizmu substancji (białek, węglowodanów i kwasów nukleinowych) jak i na rozpadzie i usuwaniu obumarłych struktur oraz wytwarzaniu energii [1, 2]. Nawet niewielki niedobór wody w skórze może być drastyczny w skutkach: powodować upośledzenie przemian biochemicznych, zaburzenia w procesie odnowy tkanek i działaniu systemów ochronnych.

Jedną z zasadniczych funkcji skóry jest zapobieganie utracie wody z organizmu. Zawartość wody w tkankach ciała sięga 70%. Woda ta wędruje w organizmie na różne sposoby – przepływa naczyniami krwionośnymi, dostaje się do naczyń włosowatych, dyfunduje do przestrzeni międzykomórkowych i do wnętrza komórek przez ich półprzepuszczalne ściany. Analogicznie transport wody odbywa się w skórze. Woda w pobliżu skóry migruje zgodnie z gradientem stężeń, a więc zawsze w kierunku jej powierzchni. W końcowym etapie migracji następuje przejście wody przez warstwę rogową i jej odparowanie do otoczenia. Ilość wody, która może w danych warunkach przeniknąć przez warstwę rogową w jednostce czasu nazywamy transepidermalną (czyli „przez naskórkową”) utratą wody, oznaczaną często TEWL (ang. *Trans Epidermal Water Loss*). Ta utrata wody przez skórę musi być precyzyjnie regulowana, a funkcja regulująca należy przede wszystkim do warstwy rogowej naskórka (*stratum corneum*) i zależy od dwóch czynników:

1. obecności w obrębie korneocytów naturalnych czynników higroskopijnych, określanych wspólną nazwą NMF (ang. *Natural*

Moisturizing Factor, naturalny czynnik nawilżający);

2. lipidów międzykomórkowych, tworzących barierę lipidową, która chroni skórę przed ucieczką wody (TEWL) [2, 3].

Każda warstwa skóry potrzebuje wody do zachowania odpowiedniej struktury. Brak wody powoduje, że skóra jest szorstka i łatwo pęka, traci swoją elastyczność i sprężystość włókien.

W skórze występują dwa stany wody [4]:

- woda ulegająca migracji – czyli woda przemieszcza się w obrębie warstwy rogowej (*stratum corneum*);
- woda nieulegająca migracji – czyli silnie związana z cząsteczkami biologicznymi.

Poziom nawilżenia skóry jest uwarunkowany przez kilka czynników, wśród których należy wymienić: równowagę między dyfuzją a wyparowaniem, wartość przepływu i zdolność zatrzymania wody przez warstwę rogową. Wysuszenie skóry następuje, gdy nie ma równowagi między przepływem a wyparowywaniem. Bardzo ważnym czynnikiem, warunkującym umiejętność zatrzymania wody przez warstwę rogową jest NMF (naturalny czynnik nawilżający). Otacza on korneocyty w warstwie rogowej i pozwala im wiązać wodę. NMF składa się z wolnych aminokwasów (głównie seryny i cytruliny), kwasu piroolidonokarboksylowego czyli piroglutaminowego (PCA), mocznika, mleczanów, składników mineralnych (jonów Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-), oraz cukrów (fruktozy, glukozy, galaktozy i mannozy). NMF pozwala zatrzymać wodę, która przechodzi przez warstwy komórek podczas dyfuzji. Przeciętny skład chemiczny NMF podano w tabeli 1.

Tabela 1. Skład chemiczny naturalnego czynnika nawilżającego (NMF) [2]:

Składnik chemiczny	Zawartość (%)
Wolne aminokwasy	40
Kwas piroolidonokarboksylowy	12
Mleczany	12
Cukry	8,5
Mocznik	7
Chlorki	6
Sód	5
Potas	4
Amoniak, kwas moczowy, glukozamina, kreatyna	1,5
Wapń	1,5
Magnez	1,5
Fosforany	0,5
Cytryniany i mrówczany	0,5

2. Rodzaje kosmetyków nawilżających

W celu zwiększenia nawilżenia skóry można zmniejszyć wyparowywanie wody lub zwiększyć jej zatrzymanie w warstwie rogowej. Uzyskuje się to przez stosowanie kosmetyków nawilżających. Preparaty te to emulsje typu olej/woda (O/W) lub woda/olej (W/O), które posiadają konsystencję półstałą (kremy) lub płynną (mleczka kosmetyczne). Zalicza się do nich kremy do twarzy na dzień i na noc, kremy ogólnego użytku, mleczka do twarzy, kremy oraz mleczka do rąk i całego ciała. Emulsje te mają właściwości nawilżające, ponieważ zawierają lipofilowe i hydrofilowe składniki nawilżające, pozostające na powierzchni skóry (tworząc warstwę okluzyjną) lub wnikaące w głąb niżej położonych warstw skóry (wbudowując się w strukturę cementu międzykomórkowego, tym samym wzmacniając barierę naskórkową i wpływając na procesy metaboliczne). Skuteczność działania preparatów nawilżających zależy od składu i zawartości substancji nawilżających, a czas działania może wynosić od kilku do kilkunastu godzin.

Kremy do twarzy na noc cechują się dużym udziałem substancji hydrofilowych i hydrofobowych, których zadaniem jest natłuszczenie skóry i ograniczenie odparowania wody z jej powierzchni. Bardzo częstym składnikiem tych kremów są oleje silikonowe.

Kremy ogólnego użytku (balsamy, mleczka) posiadają właściwości ochronne i pielęgnacyjne. Są odporne na zmywanie wodą i przez dłuższy czas utrzymują się na powierzchni skóry, przez co chronią ją przed nadmiernym odparowywaniem wody.

Kremy dzienne to często kremy beztłuszczowe, będące hydrożelami pochodzenia naturalnego i syntetycznego. Po rozsmarowaniu powodują one odciągnięcie wody z głębszych warstw skóry na jej powierzchnię, wywołując w ten sposób odczucie gładkości i zmiękczenia. Jednak długotrwałe stosowanie kremów tego typu może prowadzić do odwodnienia i niekorzystnych zmian w gospodarce wodnej skóry.

Najbardziej znanymi producentami kosmetyków o szerokich liniach nawilżających są Ziaja, Lirene, Garnier, L'Oreal, Soraya, Nivea i Neutrogena.

3. Zadania i rodzaje substancji nawilżających

Surowce nawilżające, stosowane w kosmetykach, to często substancje higroskopijne czyli absorbujące wodę [5]. Tworzą na skórze hydrofilowy film i dostarczają wodę do głębszych warstw naskórka. Pełnią one rolę hydrofilowych środków filmogennych, po nałożeniu na skórę tworzą wilgotny kompres wchłaniający i zatrzymujący wodę. Inne składniki kosmetyków nawilżających to substancje, zapobiegające utracie wody przez skórę.

Składniki nawilżające kosmetyków można podzielić na trzy grupy [4]:

1. Składniki hydrofilowe, wiążące wodę:
 - na powierzchni naskórka (chitozan, kolagen, kwas hialuronowy, sorbitol, PCA);
 - w wierzchnich warstwach naskórka (wnikające w naskórek – glikol propylenowy i butylenowy, gliceryna, kwas mlekowy i mleczan sodu, pantenol, mocznik, aminokwasy).
2. Składniki hydrofobowe, o działaniu okluzyjnym:
 - oleje mineralne;
 - woski stałe i ciekłe;
 - pochodne silikonowe;
 - euceryna.
3. Składniki działające modyfikująco na barierę ochronną skóry (cholesterol, ceramidy, kwasy tłuszczowe).

Według innego podziału rozróżnia się cztery kategorie substancji nawilżających [6]:

1. Błonotwórcze hydrofobowe.
2. Błonotwórcze hydrofilowe.
3. Substancje higroskopijne.
4. Składniki cementu międzykomórkowego.

3.1. Hydrofobowe substancje błonotwórcze

Hydrofobowe substancje błonotwórcze zmniejszają odparowywanie wody przez efekt okluzyjny, tzn. tworzą cienką warstewkę na powierzchni skóry, a więc zapobiegają jej odwodnieniu. Są zawarte w emulsjach W/O lub produktach prawie bezwodnych. Zastosowanie tych kosmetyków w dużej ilości powoduje uaktywnienie się ich działania ochronnego, gdyż zwiększają one przepuszczalność warstwy rogowej.

Do kategorii tej zaliczają się:

- węglowodory – wazelina, olej wazelinowy, parafiny, ozokeryt, cerezyna, skwalen;
- woski – wosk pszczeli, woski karnauba i kandelilla, estry wyższych kwasów tłuszczowych;
- alkohole tłuszczowe – alkohol cetylowy, stearynowy;
- płynne i syntetyczne estry kwasów tłuszczowych – mirystynian izopropylu, palmitynian izopropylu, olej jojoba;
- silikony.

3.2. Hydrofilowe substancje błonotwórcze

Hydrofilowe substancje błonotwórcze mają zdolność zatrzymywania wody. Zalicza się do nich:

- makrocząsteczki biologiczne hydrofilowe – po odparowaniu wody pozostawiają one na skórze ochronną warstwę; są to kolagen, kwas hialuronowy, elastyna, glikozoaminoglikany (GAG) i chitozan;
- substancje hydrofilowe o właściwościach żelujących – spowalniają one ucieczkę wody; są to karbopol, CMC (karboksymetyloceluloza), HEC (hydroksyetyloceluloza), żel z aloesu, żele z galaktomannanów.

3.3. Niskocząsteczkowe substancje nawilżające

Niskocząsteczkowe substancje nawilżające zapewniają efekt nawilżający lub higroskopijny, wiążąc wodę na powierzchni skóry i w warstwie rogowej naskórka.

Substancjami tymi są:

- humektanty – czyli alkohole wielowodorowe; gliceryna i sorbitol;
- składniki NMF – stosowane osobno lub w mieszaninie; kwas pirolidonokarboksylowy, mocznik, mleczan sodu lub amonu, mieszanina kwasu mlekowego i mocznika, mieszaniny aminokwasów;
- glikol propylenowy.

3.4. Regulatory lipidowego cementu międzykomórkowego

Stosowane są obecnie w formie emulsji. Do tej kategorii zalicza się:

- ceramidy;
- fosfolipidy;
- lanolina;
- WNNKT (kwas linolowy, kwas linolenowy);
- hydroksykwasy (w tym polihydroksykwasy i kwasy bionowe);
- cholesterol.

4. Opis poszczególnych grup składników nawilżających [7]

4.1. Hydrofobowe substancje błonotwórcze.

4.1.1. Węglowodory

Do węglowodorów należą m.in. wazelina, parafina, cerezyna i skwalen.

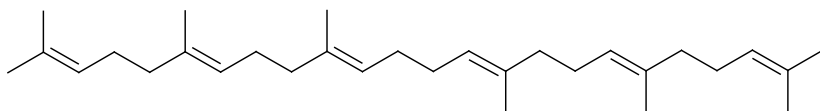
Wazelina stanowi białą lub żółtawą mazistą masę, która nie rozpuszcza się w wodzie, natomiast jest dobrze rozpuszczalna w eterze, benzynie i chloroformie. Jest mieszaniną węglowodorów, głównie dokozanu $C_{22}H_{46}$ i trikozanu $C_{23}H_{48}$. Wazelina jest emolientem, czyli substancją o działaniu zmiękczającym i wygładzającym. Skutecznie zapobiega wysuszeniu skóry, tworząc na

jej powierzchni film ochronny, utrudniający utratę wigoci. W kosmetyce stosowana jest w kremach, emulsjach, kredkach do warg, pomadach do włosów, brylantynach i środkach do natłuszczania i masażu skóry. Odmianą wazeliny jest wazelina kosmetyczna. Jest to mieszanina 25-50% wazeliny i wody, z dodatkiem olejków zapachowych i kwasu borowego jako konserwantu. Stosowana jest w kremach ochronnych i kremach dla dzieci. W kremach chroniących przed promieniowaniem UV stosowana jest tzw. wazelina czerwona.

Parafina jest frakcją ropy naftowej, składającą się ze stałych węglowodorów. W zależności od składu, parafina może być miękka lub twarda. Tworzy ona emulsje z wodą i emulgatorem. Zasada działania parafin polega na tworzeniu hydrofobowego filmu okluzyjnego na powierzchni skóry. Dużym plusem działania tej substancji jest fakt, że węglowodory zawarte w parafinie (czy też w wazelinie) występują również w cemencie komórkowym i spoiwie łusek włosa.

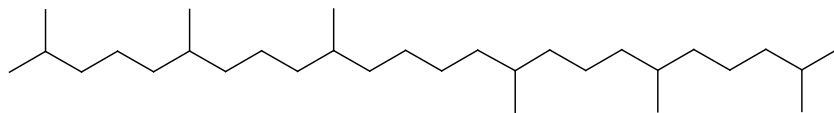
Cerezyzna składa się z wyższych węglowodorów i stanowi białą masę pozbawioną zapachu. Jest nierozpuszczalna w wodzie i etanolu. Jest jednym z głównych składników szminek, kredek do warg i kremów stosowanych latem ze względu na wysoką temperaturę topnienia (60-80°C).

Skwalen jest triterpenem łańcuchowym. Występuje w nie ulegającej hydrolizie frakcji tranu z wątroby ryb oraz w olejach roślinnych (szczególnie w oliwkowym). Naturalnie występuje w łożu skórnym i bierze udział w biosyntezie cholesterolu. Skwalen działa bakterio- i grzybobójczo (dlatego stosowany jest w kosmetykach przeciwtrądzikowych). Jednak jego główną właściwością jest zdolność do ochrony przed transepidermalną utratą wody, dlatego też jest cennym składnikiem kosmetyków nawilżających.



skwalen

W kosmetyce stosowany jest również skwalan, czyli skwalen z całkowicie wysyconymi wiązaniami podwójnymi. Jest on odporny na działanie czynników atmosferycznych. Bardzo dobrze rozprawdza się na skórze, miesza się z tłuszczem skórnym i jest z nim zgodny fizykochemicznie. Stanowi on wartościowy składnik w kosmetykach nawilżających i natłuszczających, ponieważ natłuszcza i uelastycznia skórę.



skwalan

4.1.2. Woski

Drugą podgrupą hydrofobowych składników błonotwórczych są woski, takie jak: воск pszczeli, воск karnauba i воск kandelila.

Wosk pszczeli to wydzielina gruczołowa pszczoły pasiecznej. Jest on ciałem stałym nierozpuszczalnym w wodzie i słabo rozpuszczalnym w etanolu. Początkowo воск jest żółty, jednak po oczyszczeniu substancjami utleniającymi staje się biały. Wosk pszczeli składa się w około 70% z estrów woskowych zbudowanych z alkoholi nierozgałęzionych i kwasów tłuszczowych, węglowodorów oraz wolnych kwasów tłuszczowych. Najważniejszym składnikiem jest heksakozanian heksakozanylu. Wosk pszczeli stosowany jest jako emulgator i główny składnik sztyftów, kremów i maści.

Wosk karnauba [8] jest naturalnym woskiem roślinnym otrzymywanym z liści kopernicji, palmy rosnącej w Brazylii. Jest najtwardszym ze znanych obecnie wosków naturalnych. Dodanie tego składnika do kosmetyków zapewnia twardość i podwyższa temperaturę topnienia oraz zmniejsza parowanie składników lotnych. Wpływa również bardzo korzystnie na wiązanie składników oleistych. Stosowany jest w kosmetykach kolorowych oraz jako składnik emulsji i mleczek nawilżających.

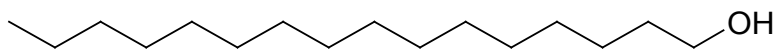
Wosk kandelila jest twardym, kruchym, oczyszczonym woskiem, uzyskiwanym z liści wilczomlecza z gatunku *Euphorbia antisiphilitica*. Składa się głównie z długołańcuchowych węglowodorów o długości łańcucha 29-33 atomów węgla (około 50%), estrów o wysokiej masie cząsteczkowej (20-29%), wolnych kwasów (7-9%) i żywic, głównie estrów triterpenoidów (12-14%). Ma temperaturę topnienia 68,5-72,5°C. Nadaje kosmetykom delikatną konsystencję. Natłuszcza i wygładza skórę, nadając jej połysk. Jest jednym z najbardziej błyszczących wosków, dlatego znajduje zastosowanie w kosmetykach do pielęgnacji i dekoracji ust, jak pomadki, błyszczki, balsamy do ust [9].

4.1.3. Alkohole tłuszczowe

Ważną rolę odgrywają również alkohole tłuszczowe, czyli głównie alkohol cetylowy i stearylowy.

Alkohol cetylowy ($C_{16}H_{33}OH$) stanowi białą krystaliczną masę. Otrzymuje się go przez zmydlenie tłuszczu wodorotlenkiem potasu lub przez utlenianie

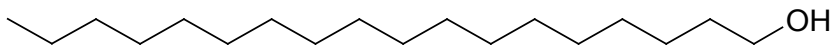
wielkocząsteczkowych parafin.



alkohol cetylowy

Alkohol ten z ciepłą wodą tworzy emulsje typu o/w. Jest również odpowiedzialny za konsystencję kremów kosmetycznych oraz ułatwia wprowadzenie do materiału kosmetycznego substancji konserwujących, barwiących, wybielających i aktywnych biologicznie. Ma działanie matujące na skórę, ogranicza transepidermalną utratę wody.

Alkohol stearylowy ($C_{18}H_{37}OH$) jest substancją stałą, która rozpuszcza się w wodzie, natomiast z gorącą wodą tworzy emulsje. Jego nazwa handlowa to Lanette 18. Stosowany jest głównie jako mieszanina z alkoholem cetylowym do wytwarzania detergentu Lanette E.



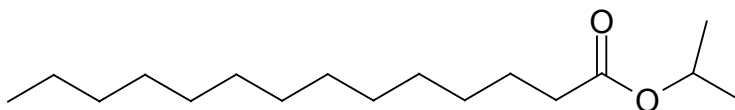
alkohol stearylowy

W kosmetyce alkohol stearynowy jest podstawowym składnikiem emulsji o/w w maściach i kremach.

4.1.4. Estry kwasów tłuszczowych

Kolejną podgrupą hydrofobowych substancji są płynne i syntetyczne estry kwasów tłuszczowych. W kosmetykach nawilżających stosuje się mirystynian izopropylu, palmitynian izopropylu i olej jojoba.

Mirystynian izopropylu [10] jest substancją oleistą, rozpuszczalną w olejach i ciekłej parafinie.



mirystynian izopropylu

Mirystynian izopropylu stosowany jest jako substancja natłuszczająca, dyspergująca pigmenty lub jako zamiennik olejów roślinnych. Zmniejsza on lepkość olejów, co sprawia, że łatwiej się je rozprowadza i lepiej się wchłaniają.

Zmniejsza uczucie tłustości po nałożeniu kosmetyku na skórę.

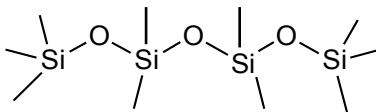
Palmitynian izopropylu [11] jest to pochodna kwasu palmitynowego, otrzymywana z oleju orzecha kokosowego, doskonała substancja nawilżająca, która łatwo przenika przez skórę. Ten ester tworzy na skórze cienką warstwę, która ma zdolność zatrzymywania wilgoci. Przyjmuje się, że palmitynian izopropylu stymuluje wzrost keratynocytów (czyli komórek budulcowych naskórka), kosztem fibroblastów (czyli komórek skóry właściwej), odpowiedzialnych za syntezę kolagenu i elastyny. Związek ten ma podobne właściwości do mirystynianu izopropylu. Działa głównie jako substancja natłuszczająca i emolient, doskonale się wchłania i ułatwia wchłanianie innych substancji oraz rozprowadzanie kosmetyku na skórze. Stanowi on rozpuszczalnik substancji czynnych i wosków.

Olej jojoba [12] to ciekły воск o żółtozłotym zabarwieniu. Olej ten otrzymuje się z nasion krzewu *Simmondsia Chinensis*. Roślinę tę uprawia się w Hiszpanii, poza tym w wielu krajach obu Ameryk, Afryki i Azji, a także w Australii i Nowej Zelandii.. Ten olej jest substancją bardzo odporną termicznie: podgrzany do temperatury 300°C nie zmienia swoich właściwości, podczas dłuższego ogrzewania i składowania nie wykazuje skłonności do jęlczenia. Tężeje dopiero w temperaturze poniżej 8°C. Olej jojoba jest substancją złożoną: w jego skład wchodzi alkohole o łańcuchach nasyconych i nienasyconych, woski i kwasy tłuszczowe, aminokwasy, woda, cukry i błonnik, a także witaminy A, E i F. Skład chemiczny i właściwości oleju jojoba przypominają *sebum* (łój), naturalną wydzielinę ludzkiej skóry. Gdy jest jej za mało, skóra jest wysuszona i skłonna do tworzenia zmarszczek. Nadmiar *sebum* prowadzi z kolei do powstawania wyprysków i zaskórników. Dla skóry suchej olej jojoba jest substytutem *sebum*, zapobiega wysuszeniu, nadaje miękkość, elastyczność i jędrność, natomiast aplikowany na skórę tłustą hamuje nadmierne wydzielanie łoju skórniego, działając regulująco i przeciwtrądzikowo. Substancja ta działa regenerująco na komórki skóry, pomaga zachować jej naturalną barierę ochronną i słabo kwaśny odczyn, a w efekcie sprawia, że skóra wygląda młodo i gładko.

Olej jojoba działa jako naturalny filtr przeciwsłoneczny o faktorze około 4, chroni skórę przed poparzeniem, a przy tym nadaje opaleniznie trwałość i piękny kolor. Jest on częstym składnikiem kosmetyków, maści, balsamów, płynów do demakijażu, olejków do kąpieli i do masażu. Jako ciecz pozbawiona własnego swoistego zapachu, jest dobrym nośnikiem perfum. Zaletą oleju jojoba w perfumach jest też jego mała lotność, co sprawia, że zapach uwalnia się powoli i jest bardzo trwały (stanowi to wyższość tego nośnika nad nośnikami alkoholowymi, które parują bardzo szybko).

4.1.5. Silikony [13]

Silikony są polimerami krzemoorganicznymi o wysokich masach cząsteczkowych. Podstawę ich budowy stanowi łańcuch składający się na przemian z atomu krzemu i atomu tlenu. Przykładowy związek o takiej budowie – dekametylosiloksan – przedstawia rysunek. Silikony są związkami nierozpuszczalnymi w wodzie, ale łatwo tworzą emulsje. W kosmetykach stosowane są jako substancje powłokotwórcze, podwyższające barierę ochronną skóry. Ułatwiają one rozprowadzanie kosmetyków na skórze i są przez nią dobrze tolerowane, dając przyjemny efekt („nie tłuszcza”). Preparaty silikonowe oczyszczają skórę z zanieczyszczeń tłuszczowych i tworzą na niej film o dużej trwałości, odporności chemicznej i termicznej, nieprzepuszczalny dla wody i wilgoci. Zaletą tych produktów jest to, że umożliwiają wymianę gazową przez skórę, co stanowi ich przewagę nad parafinami. Ze względu na tak cenne właściwości mają duże zastosowanie w kosmetyce: są składnikami kremów ochronnych, kosmetyków do pielęgnacji dzieci oraz preparatów chroniących przed promieniowaniem UV.



dekametylosiloksan

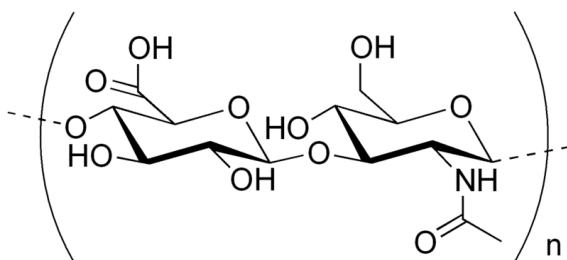
4.2. Hydrofilowe substancje blonotwórcze

Hydrofilowe biologiczne makrocząsteczki to kolagen, kwas hialuronowy, elastyna, glikozoaminoglikany (GAG) i chitozan.

Kolagen to białko znajdujące się w ścięgnach, mięśniach i tkance łącznej, jednak z wiekiem jego ilość maleje, co powoduje utratę sprężystości skóry. Jest to białko proste, należące do białek włóknkowych czyli fibrylarnych, nierozpuszczalne w wodzie i odporne na działanie enzymów. Cechą charakterystyczną kolagenu jest odporność na rozrywanie. Często stosowany w kosmetyce jest hydrolizat kolagenu. Powoduje on wytworzenie na skórze hydrofilowego filmu, który zapobiega transepidermalnej utracie wody. Hydrolizat kolagenu podaje się w liposomach, natomiast czysty kolagen można podawać w formie zastrzyków. Na rynku polskim dostępny jest „Kolagen naturalny” („biokolagen”), który uzyskuje się z tołpygi. Jest on emulgatem wodnym z dodatkiem elastyny, konserwowanym kwasem mlekowym. Kolagen jest częstym składnikiem kosmetyków, szczególnie przeciwzmarszczkowych.

Na rynku dostępne są trzy rodzaje kolagenu (różniące się stopniem czystości): Platinum (do twarzy i dekoltu), Silver (do ciała, na rozstępy i zmarszczki) oraz Graphite (do włosów i paznokci). Do wygładzania zmarszczek stosuje się implanty kolagenowe, wstrzykiwane pod skórę.

Kwas hialuronowy jest glikozaomioglikanem (GAG), należącym do rodzaju polisacharydów. W jego skład wchodzi cząsteczki acetylowanej aminoglukozy oraz kwasu glukuronowego. Występuje we wszystkich organizmach żywych i ma taką samą budowę chemiczną zarówno u bakterii, jak i u człowieka. Jest to związek, który wiąże wodę w naskórku, przez co wpływa na prawidłowe uwodnienie substancji międzykomórkowej tkanki łącznej. Podczas wiązania wody tworzy żele (absorbując jej około 6%), chroni również przed bakteriami. Kwas hialuronowy występuje naturalnie w organizmie ludzkim, a więc jest substancją biogodną: nie jest drażniący ani toksyczny, nie powoduje też alergii. Podobnie jak kolagenu, jego poziom zmienia się w skórze z wiekiem. Cechą charakterystyczną kwasu hialuronowego jest fakt, że jego stężenie zmienia się sezonowo (ulega fotodegradacji w lecie, co prowadzi do fotostarzenia skóry). W kosmetykach stosowany jest jako humektant, czyli substancja utrzymująca wilgoć oraz wzmacniająca barierę immunologiczną. Zaletą kremów nawilżających z kwasem hialuronowym jest fakt, że można je stosować przy niskich temperaturach. W kosmetykach często zamiast kwasu hialuronowego stosuje się hialuronian sodu. Nawet przy niewielkich stężeniach (około 0,5%) tworzy on na skórze film hydrofobowy, który ogranicza parowanie wody i chroni przed szkodliwym wpływem czynników zewnętrznych. Ciekawostką jest to, że kwas hialuronowy jest składnikiem filmu łzowego, dlatego do płynów do soczewek kontaktowych i kropli do oczu dodawany jest hialuronian sodu, który łagodzi podrażnienia oczu wywołane noszeniem soczewek kontaktowych czy zespołem suchego oka.



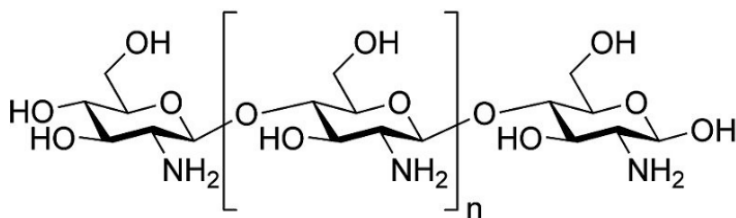
kwas hialuronowy

Elastyna jest białkiem fibrylarnym, który odpowiada za elastyczność

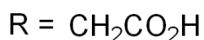
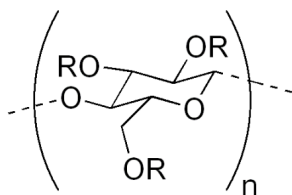
i sprężystość skóry. Należy do białek tkanki łącznej i występuje w dużych ilościach w płucach, naczyniach krwionośnych i skórze. Nie rozpuszcza się w wodzie i jest stabilna chemicznie, jednak ulega działaniu enzymów. Zbudowana jest w większości z 5 aminokwasów (waliny, proliny, leucyny, izoleucyny i glicyny). W kosmetyce stosowana pod postacią hydrolizatu, który nawilża skórę i tworzy na niej ochronny film. Występuje również w szamponach, nadając włosom elastyczność.

Chitozan jest polisacharydem, pochodną chityny. Jego działanie polega na tworzeniu hydrofilowego filmu na skórze, który jest odporny na wodę i elastyczny. Cechą charakterystyczną chitozanu jest jego podobieństwo do keratyny (nawilża włosy i naskórek, a także zapobiega rozdławianiu się włosów). W kosmetyce stosowany jest pod postacią mleczanu, octanu i cytrynianu. Występuje w szamponach, odżywkach do włosów, preparatach do pielęgnacji jamy ustnej, a także w kremach do skóry suchej i starzejącej się.

Substancjami hydrofilowymi o właściwościach żelujących są karboksymetyloceluloza i hydroksymetyloceluloza.



chitozan



karboksymetyloceluloza, CMC

Karboksymetyloceluloza (CMC) jest polimerem będącym półsyntetyczną pochodną celulozy. W kosmetyce stosuje się ją pod postacią soli sodowej.

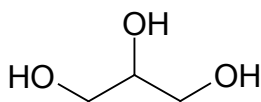
Występuje w pastach do zębów, kremach ochronnych i beztłuszczowych (jako substancja wiążąca i zagęszczająca). Po nałożeniu na skórę tworzy film, który nie utrudnia wymiany gazowej.

Hydroksyetyloceluloza (HEC) jest substancją rozpuszczalną w wodzie. W kosmetykach stosowana jest jako regulator konsystencji (szczególnie w szamponach i kremach), emulgator o/w, koloid ochronny i stabilizator emulsji.

4.3. Niskocząsteczkowe substancje nawilżające

Humektanty to głównie alkohole wielowodorowe takie jak gliceryna i sorbitol.

Gliceryna jest alkoholem trójwodorotlenowym. Gliceryna jest gęstą cieczą bez koloru o sporej lepkości. Jest substancją higroskopijną co powoduje, że w kosmetyce stosowana jest jako humektant (czyli nawilża) i emolient (czyli zapobiega wysuszeniu). Jest stosowana w produkcji m.in. kremów i pomadek. W kosmetyce jest najważniejszym składnikiem o działaniu nawilżającym. Występuje jako składnik mleczek, kremów, mydeł i toników. Ciekawostką jest to, że gliceryna nawilża skórę, gdy występuje w stężeniu od 3 do 25%, a przy wyższych stężeniach powoduje odwodnienie skóry. Zabronione jest również stosowanie gliceryny w zimie, ponieważ w niskich temperaturach może być przyczyną pęknięcia skóry.



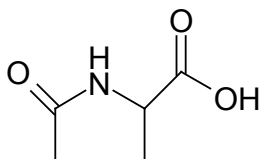
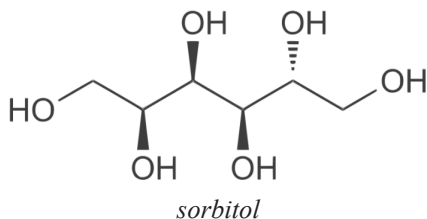
gliceryna

Sorbitol jest alkoholem heksahydroksylowym, stanowiącym bezbarwną substancję krystaliczną o słodkawym smaku, która bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Występuje naturalnie, pozyskiwany jest z gruszy, jarzębiny, śliwy i niektórych wodorostów. Ma działanie nawilżające, regulujące pracę gruczołów łojowych i przeciwbakteryjne. Ciekawostką jest fakt, że wodny roztwór sorbitolu o stężeniu 83% jest substytutem gliceryny. Stosowany jest powszechnie w kosmetykach, szczególnie w szamponach, balsamach, tonikach i kremach.

Składnikami NMF są m.in. kwas pirolidonokarboksylowy, mocznik i mleczan sodu.

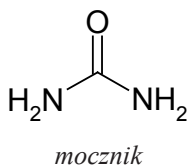
Kwas pirolidonokarboksylowy (PCA) [1], inaczej zwany kwasem piroglutaminowym, występuje zwykle w postaci soli sodowej (PCA-Na). PCA

wykazuje silne właściwości higroskopijne, wiąże wodę w warstwie rogowej naskórka.



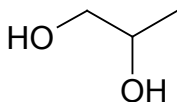
kwask pirolidonokarboksylowy (PCA)

Mocznik [14] jest diamidem kwasu węglowego. Występuje pod postacią bezbarwnych kryształów w formie igieł bez zapachu. Jest produktem metabolizmu białek i znajduje się w moczu i w pocie. Jego działanie jest zależne od stężenia. W stężeniu poniżej 10% pełni funkcję składnika nawilżającego, zmiękczonego oraz zwiększonego przenikanie składników aktywnych w głąb skóry. W stężeniu powyżej 10% działa złuszczonego, reguluje rogowacenie naskórka, zmiękcza skórę oraz zwiększa przepuszczalność warstwy rogowej naskórka, dzięki czemu ułatwia wnikanie składników aktywnych w głębsze warstwy skóry. Mocznik stosowany jest w preparatach nawilżających, likwidujących szorstkość skóry, zmiękczonego i złuszczonego, wykorzystywany jest również w specyfikach do leczenia chronicznie suchej skóry, łuszczyca oraz rogowacenia przymieszkowego. Ze względu na niestabilność mocznika w obecności wody, w produktach jest on zwykle łączony z kwasem mlekowym lub jego solami (mleczanem sodu).



Mleczan sodu to sól sodowa kwasu L-mlekowego otrzymywanego podczas naturalnego procesu fermentacji cukrów z udziałem bakterii mlekowych z rodzaju *Lactobacillus*. Posiada silne właściwości nawilżające przewyższające działanie innych humektantów. Wiąże on wodę w naskórku intensywniej niż sam kwas mlekowy, jednocześnie działa łagodniej, nie podrażnia skóry i nie powoduje łuszczenia. Poza tym wykazuje działanie antybakteryjne oraz reguluje odnowę komórkową. W kosmetyce mleczan sodu jest stosowany przede wszystkim jako składnik o silnym działaniu nawilżającym, jako naturalny konserwant i regulator pH.

Glikol propylenowy jest diolem, który w temperaturze pokojowej jest bezbarwną i bezwoną oleistą cieczą o dużej lepkości i słodkawym smaku. Jest substancją higroskopijną nadającą odpowiednią konsystencję emulsji.

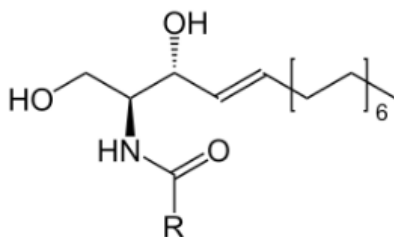


glikol propylenowy

Jego działanie polega na tworzeniu niewysychającego filmu okluzyjnego na skórze. Glikol jest także nośnikiem zapachu w olejkach zapachowych stosowanych do masażu. Wykazuje tendencję do przenikania przez skórę i gromadzenia się w wątrobie, przez co obecnie jest bardzo rzadko stosowany.

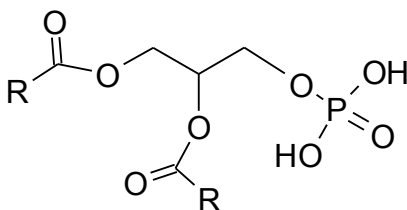
4.4. Regulatory lipidowego cementu międzykomórkowego

Ceramidy to organiczne związki chemiczne z grupy lipidów, które występują w warstwie rogowej naskórka, są podstawowymi składnikami cementu międzykomórkowego. Ceramidy ściśle do siebie przylegają, zapewniając nieprzepuszczalną dla wody powłokę oraz decydują o elastyczności skóry i utrzymaniu jej stałej temperatury. Na ceramidy szkodliwy wpływ mają m.in. mydło, detergenty i rozpuszczalniki. Ich zawartość zmniejsza się z wiekiem, ponadto są wypłukiwane przez środki myjące, co zaburza właściwości ochronne skóry (pojawiają się wolne przestrzenie między korneocytami, przez które przenikają drobnoustroje chorobotwórcze i substancje toksyczne). Mniejsza zawartość ceramidów w skórze powoduje, że woda ulega zbyt dużemu odparowaniu, co przyspiesza starzenie się skóry. Stosowanie ceramidów w kosmetykach powoduje dobre nawilżenie i przywraca funkcje ochronne skóry. Substancje te bardzo dobrze wpływają na włosy (odbudowują ubytki, przywracają połysk i sprężystość, a także chronią przed promieniowaniem UV).



ceramid (R oznacza resztę alkilową kwasu tłuszczowego)

Fosfolipidy są to fosfoglicerydy i sfingolipidy. Fosfoglicerydy są to triestry gliceryny i wyższych kwasów tłuszczowych (jedna z grup hydroksylowych jest zestryfikowana kwasem fosforowym). Z fosfolipidów otrzymuje się liposomy, które służą do transportu substancji aktywnych w głąb naskórka.

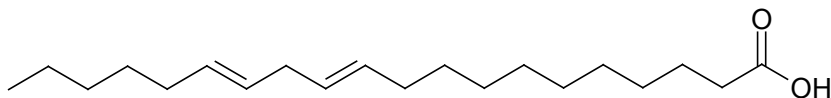


fosfogliceryd

Lanolina to wosk zwierzęcy otrzymywany podczas oczyszczania owczej wełny. Stanowi mieszaninę estrów kwasów tłuszczowych ze sterolami. Ma postać żółtawej lepkiej masy, nierozpuszczalnej w wodzie. Wchłania ona wodę w ilości 200-300%, tworząc emulsje typu w/o. Bardzo dobrze wchłania się przez skórę, więc stosowana jest jako podłoże maści i kremów oraz jako substancja natłuszczająca i zmiękczająca naskórek. Preparaty zawierające lanolinę powodują, że skóra jest miękka, gładka i nawilżona. Jednak lanolina ma właściwości alergizujące.

Kwas linolowy jest egzogennym kwasem tłuszczowym. Głównie występuje w oleju słonecznikowym i kukurydzianym. Jego funkcją jest blokowanie hormonów, powodujących zakrzepy krwi. Zbyt mało kwasu linolowego może spowodować przyspieszenie starzenia się skóry, która straci swoją elastyczność

i stanie się sucha. W kosmetykach stosowany jest jako substancja rewitalizująca, nawilżająca i łagodząca.



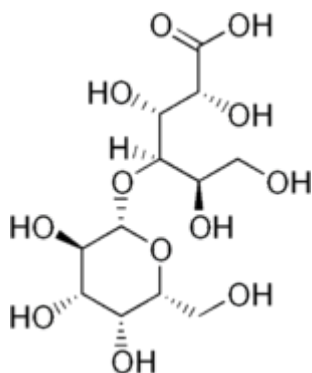
kwas linolowy

Hydroksykwasy to związki organiczne, zawierające jednocześnie dwie grupy funkcyjne: karboksylową i hydroksylową. W kosmetyce największe znaczenie mają α -hydroksykwasy (AHA), które mają grupę $-OH$ przyłączoną do atomu węgla α . Inaczej związki te nazywane są kwasami owocowymi, gdyż występują również w owocach. Najprostszy, kwas glikolowy, jest obecny w trzciny cukrowej. Kolejny co do wielkości jest kwas mlekowy. Mają one działanie złuszczące oraz nawilżające i rozjaśniające (efekt AHA). W kosmetykach stosowane są również β -hydroksykwasy (BHA), jak i kwasy, które są jednocześnie α - i β -hydroksykwaskami, gdyż mają więcej niż jedną grupę karboksylową, a grupa $-OH$ znajduje się w pozycji α do jednej, a β do drugiej grupy $-COOH$. Przykładami takich kwasów są kwas jabłkowy i kwas cytrynowy.

Polihydroksykwasy (PHA) są kwasami organicznymi, zawierającymi obok grupy $-COOH$ przynajmniej dwie grupy hydroksylowe, z których co najmniej jedna znajduje się w pozycji α . Ważnym przedstawicielem PHA jest kwas glukonowy; do pielęgnacji skóry służy też jego pochodna – glukonolakton, łatwo dostępna substancja, wzmacniająca funkcje barierowe skóry [15], łagodnie działająca, nawilżająca, przeciwutleniająca i chelatująca jony metali [16].

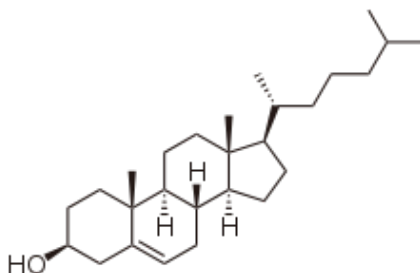
Kwasy bionowe (ang. *bionic acids*, *BAs*) są nową generacją kwasów owocowych, klasyfikowaną jako kwasy aldobionowe. Zawierają one monomer cukru, związany chemicznie z kwasem aldonowym (polihydroksykwaskiem). Otrzymuje się je z disacharydów (dwucukrów) na drodze utleniania chemicznego lub enzymatycznego. Przykładami kwasów bionowych są: kwas laktobionowy (otrzymywany z laktozy), maltobionowy (z maltozy) i cellobionowy (z cellobiozy).

Dzięki dużej ilości grup hydroksylowych kwasy bionowe są higroskopijne; łatwo wiążą i zatrzymują wodę. Podczas odparowywania z nich wody w temperaturze pokojowej tworzą żel, który działa ochronnie i łagodząco na skórę, zwłaszcza podrażnioną.



kwas laktobionowy

Cholesterol (w mieszaninie z ceramidami i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi) ma właściwości podobne do naturalnego łoju skórnoego. Nadaje skórze miękkość i połysk; stosowany jako emolient [17].



cholesterol

5. Metody oceny nawilżenia skóry

Stopień nawilżenia skóry można mierzyć wieloma metodami biofizycznymi. Jednym z ważnych badanych czynników jest transepidermalna utrata wody (TEWL), która powinna zachodzić jak najwolniej. Metody pomiarowe opierają się na zmianie właściwości elektrycznych skóry, takich jak przewodność elektryczna (konduktancja) i pojemność (opór pozorny), które zależą od zawartości wody w skórze [2]. Wśród instrumentów do takich pomiarów można wymienić: Corneometer® CM820 (Courage et Khazaka, Koeln, Niemcy), Skicon® 200 (I. B. S. Co. Ltd., Shizuoka-ken, Japonia) i Nova DPM® 9003

(Nova Technol. Corp., Gloucester, USA) [18] oraz urządzenia oparte na technologii sensorów silikonowych, umożliwiające obrazowanie pojemności skóry z dużą czułością [19] (SkinChip® ST Microelectronics, Grenoble, Francja). Stosowane są również metody spektroskopowe, jak pomiar absorpcji promieniowania bliskiej podczerwieni (NIR, near infrared) przez wodę w żywej tkance na podstawie jej widm refleksyjności [20] czy spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego [21]. Innymi nieinwazyjnymi metodami dopełniającymi, umożliwiającymi pomiar ilościowy stopnia hydratacji skóry i skuteczności działania kosmetyków nawilżających są optyczna tomografia koherencyjna (OCT, Optical Coherence Tomography) [22] i dynamiczne przewodzenie ciepła (Transient Thermal Transfer) [22].

6. Podsumowanie

Mechanizm utrzymywania właściwego nawodnienia skóry jest złożony i wymaga pełniejszego poznania, a jego zrozumienie pomoże w lepszym doborze kosmetyków o działaniu nawilżającym. Kosmetyki ze składnikami nawilżającymi występują powszechnie i stanowią podstawę właściwej pielęgnacji skóry. Pobudzają one naturalną funkcję barierową skóry i zaspokajają jej stałe zapotrzebowanie na wodę, a poprzez odbudowę bariery skóry chronią ją przed codziennym narażeniem na czynniki środowiskowe i w konsekwencji zapobiegają starzeniu się skóry.

Surowców o działaniu nawilżającym jest dużo, są pochodzenia zarówno naturalnego, jak i syntetycznego. Słownik „International Cosmetic Ingredient Dictionary” wymienia 125 humektantów i około 200 substancji higroskopijnych, używanych dla poprawy zawartości wody w skórze [23, 24]. Występują one we wszystkich rodzajach kosmetyków. Ich zadaniem nie jest jednak wprowadzanie wody do skóry, tylko zapobieganie jej utracie. Aby zapewnić skórze doskonałe nawilżenie należy oprócz kosmetyków o działaniu nawilżającym stosować także nawilżanie „od wewnątrz”.

Nowe, nieinwazyjne metody ilościowego oznaczania zawartości wody w skórze pomagają ocenić skuteczność działania środków nawilżających [25-27]. Wilgotność warstwy rogowej jest odzwierciedleniem stopnia nawilżenia skóry. Aby ją określić wykorzystuje się własności elektryczne skóry. Badanie polega na pomiarze pojemności elektrycznej skóry. Wartość ta zależy od zawartości wody w skórze. Zawartość wody w skórze określić można również za pomocą badań FTIR bliskiej podczerwieni (NIR) [28-33] oraz NMR [34].

Literatura

1. http://www.innovia.pl/artykuly/pokaz/kosmetologia__nawilzanie_i_

- surowce_nawilzajace.htm, dostęp: 25.03.2011
2. Verdier-Sevrain S., Bonte F.; Skin hydration: a review on its molecular mechanisms; *J. Cosmetic Dermatology* 2007, **6**, 75-82
3. Elias P.M.; Epidermal lipids, barrier function, and desquamation; *J. Invest. Dermatol.* 1983; **80** Suppl: 44s-9s
4. http://www.biotechnologia.com.pl/biotechnologia-portal/info/kosmetologia/34_artykuly-opracowania/227567,surowce_kosmetyczne_w_walce_z_najczestszymi_defektami_skornymi_nawilzanie_skory_.html
5. Marzec A., *Chemia kosmetyków*, Wyd. Dom Organizatora, Toruń 2005
6. Martini M.-C., Redakcja naukowa wydania polskiego: Placek W., *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007
7. Molski M., *Chemia piękna*, Wyd. Naukowe PWN, 2010
8. http://www.dthc.pl/oferta_chemiczna/oferta/r_w_can0.shtml
9. http://www.bliskonatury.pl/Wosk_Candelilla_candelilla_waxcera_candelilla_50g-122.html, dostęp wrzesień 2011
10. <http://www.pol-nil.com.pl/index.php?show=offers§ion=2&id=50>
11. http://www.scarreparex.com/store_locator/index_pl.php
12. http://www.jaworek.net/kosmetyki/fascynacja_olej_jojoba.php
13. W. Malinka; „Zarys chemii kosmetycznej”; Volumes Wrocław 1999, wyd. I.
14. <http://www.biochemiaurody.com/slownik/urea.html>
15. Berardesca E., Distanto F., Vignoli G.P., Oresajo C., Green B.; Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function; *Br. J. Dermatol.* 1997, **23**, 689-694
16. Green B.A., Yu R.J., van Scott E.J.; Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids; *Clinics In Dermatology* 2009, **27**, 495-501
17. <http://www.chemical.pl/artykuly/chemical-review/6769/sterole-wazne-substancje-kosmetyczne.html>
18. Lee C.M., Maibach H.I.; Bioengineering analysis of water hydration: an overview. *Exogenous Dermatol.* 2002, **1**, 269-275
19. Xhaufaire-Uhoda E., Loussouarn G., Haubrechts C., Leger D.S., Pierard D.S.; Skin capacitance imaging and corneografmetry. A comparative assessment of the impact of surfactants on stratum corneum; *Contact Dermatitis* 2006, **54**, 249-253
20. Zhang S.L., Meyers C.L., Subramanyan K., Hancewicz T.M.; Near infrared imaging for measuring and visualizing skin hydration. A comparison with visual assessment and electrical methods, *J. Biomed.*

- Opt. 2005, **10**, 031107
21. Girard P., Beraud A., Sirven A., Study of three complementary techniques for measuring cutaneous hydration in vivo in human subjects: NMR spectroscopy, transient thermal transfer and corneometry – application to xerotic skin cosmetics, *Skin Res. Technol.* 2000, **6**, 205-213
 22. Sand M., Gambichler T., Moussa G., Evaluation of the epidermal refractive index measured by optical coherence tomography, *Skin Res. Technol.* 2006, **12**, 114-118
 23. Pepe R.C., Wenninger J.A., International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook; The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Washington 2002
 24. Lodén M., The clinical benefit of moisurizers, *J. European Acad. Dermatol. Venerol.* 2005, **19**, 672-688
 25. Fluhr J.W., Feingold K.R., Elias P.M., Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models, *Exp. Dermatol.*, 2006, **15**, 483-492
 26. Dirschka T., Tronnier H., Folster-Holst A., Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Brit. J. Dermatol.*, 2004, **150**, 1136-1141
 27. Gniadecka M., Non-invasive methods for determination of oedema and water behaviour in the skin, *Skin Research and Technology* 1995, **1(2)**, 49-98
 28. Szczepanik M., Wilkołek P., Adamek Ł., Gołyński M., Parametry biofizyczne skóry i ich zastosowanie w diagnostyce dermatologicznej u zwierząt, *Życie Weterynaryjne*, 2010, **85**, 1
 29. Masaaki O., Hachiro T., Electrical Determination of water content and concentration profile in a simulation model of in vivo stratum corneum, *Journal of Investigative Dermatology*, 1989, **92**, 854-859
 30. Suh E.J., Woo Y.A., Kim H.J., Suh E.J., Woo Y.A., Kim H.J., Determination of water content in skin by using a FT near infrared spectrometer. Determination of water content in skin by using a FT near infrared spectrometer, *Arch. Pharm. Res.* 2005, **28**, 458-62
 31. Eikje N.S., Ozaki Y., Aizawa K., Arase S., Fiber optic near-infrared Raman spectroscopy for clinical noninvasive determination of water content in diseased skin and assessment of cutaneous edema, *J. Biomed. Opt.*, 2005, **10**, 14013-14019
 32. Suh E-J., Woo Y-A., Kim H-J., Determination of water content in skin by using a ft near infrared spectrometer, *Archives of Pharmacal Research*, 2004, **28**, 458-462

33. Woo Y-A, Ahn J-W., Chun I-K., Kim H-J., Development of a method for the determination of human skin moisture using a portable near-infrared system, *Anal. Chem.*, 2001, **73**, 4964–4971
34. Terada H., Inagi T., Muramatsu T., Nagai H., Quantitative determination of water in the skin by ^1H NMR, *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.*, 1985, **17**, 101-105

Rozdział 4

Detergenty w kosmetyce

Aleksandra Paradowska, Grażyna Bartkowiak, Grzegorz Schroeder
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

1. Wstęp

Niemal we wszystkich kosmetykach znajdują się substancje powierzchniowo czynne (SPC), które pełnią w nich różne funkcje – od myjących i emulgujących, pianotwórczych i poprawiających zwilżalność, ułatwiających dyspergowanie jednej substancji w drugiej aż po żelowanie, zagęszczanie i kondycjonowanie. Wśród środków powierzchniowo czynnych, zwanych inaczej surfaktantami dużą podgrupę stanowią detergenty, czyli te, które wykazują właściwości usuwania brudu [1]. Detergenty w kosmetyce stosowane są przede wszystkim jako podstawowe składniki preparatów do utrzymywania higieny osobistej [2] – w żelach pod prysznic, płynach do kąpieli, szamponach, pastach do zębów, płynach do płukania jamy ustnej, środkach do zmywania makijażu. Wykorzystuje się tu ich właściwości myjące i odtłuszczające. Wraz z coraz większym rozpowszechnieniem detergentów w kosmetykach rosną też wymagania, stawiane tym związkom, tak by były one dobrze znoszone przez organizm ludzki i nie powodowały uczuleń.

Ważnym zagadnieniem w kosmetyce jest oczyszczanie skóry, jako jeden z etapów jej pielęgnacji. Podczas oczyszczania z powierzchni skóry usuwa się brud, łój, pot, złuszczone komórki naskórka oraz drobnoustroje. Zbyt silnie działające środki oczyszczające mogą jednak zaszkodzić skórze [3] – podrażnić ją, spowodować nadmierne odtłuszczenie i wysuszenie, zaczerwienienie i świąd, naruszyć barierę lipidową, a nawet wywołać proces zapalny i denaturację białka [4]. Stąd ciągłe poszukiwanie środków skutecznie oczyszczających, ale łagodnych dla skóry. Na rynku znajduje się wiele preparatów myjących, od najprostszych mydeł do złożonych kompozycji surfaktantów z innymi składnikami, wśród których można wymienić emolienty, humektanty, środki chelatujące (np.

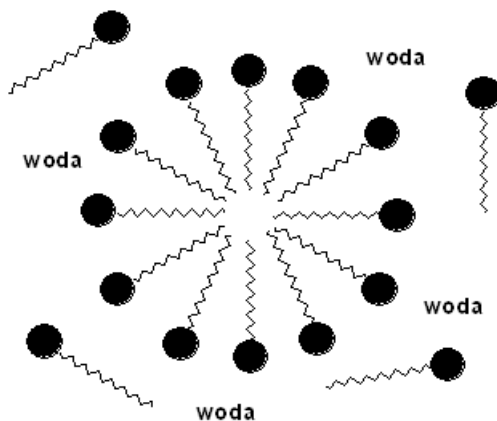
EDTA), konserwujące, zapachowe, pianotwórcze, barwniki, zagęszczacze i inne [5, 6]. Detergenty (łac. *detergentis* - czyszczący) – według definicji zaczerpniętej z „Encyklopedii techniki, Chemia” [7, 11] – są syntetycznymi związkami obniżającymi napięcie powierzchniowe, odznaczającymi się dobrymi właściwościami piorącymi i myjącymi. W odróżnieniu od mydeł, są aktywne nawet w wodzie twardej. Podobną definicję detergentu znajdziemy w „Kompedium terminologii chemicznej” [8] – z tą różnicą, że autorzy tej pozycji zaliczają do detergentów osobną grupę, jaką stanowią mydła.

Naturalne substancje czyszczące mają długą historię, znacznie dłuższą od swych syntetycznych analogów [9]. Za pierwszy znany i używany detergent uważa się mydło, wynalezione ponad 5000 lat temu na Bliskim Wschodzie. Początkowo stosowano je głównie do prania i dezynfekcji ran. Dopiero w II wieku naszej ery zaczęto używać go do mycia się [10]. Środki myjące i czyszczące, stosowane w warunkach domowych i przemysłowych, dzielimy ogólnie na mydła i detergenty syntetyczne. W poniższym opracowaniu przedstawione zostaną te drugie, ze szczególnym uwzględnieniem ich zastosowań kosmetycznych. Chociaż wytwarzanie mydła ma długą historię, to pierwszy detergent syntetyczny, otrzymany przez niemieckiego chemika Fritza Gunthera, pojawił się dopiero w 1916 roku. Był to środek do zastosowań przemysłowych. W 1933 roku pojawiły się syntetyczne środki dla gospodarstw domowych, wystarczająco delikatne by nie uszkodzić skóry rąk. Od tego czasu detergenty dynamicznie ewoluowały tak, że w chwili obecnej na rynku dostępna jest szeroka gama tych środków o różnorodnych właściwościach i przeznaczeniu, a ich produkcja stanowi dziś jedną z podstawowych gałęzi przemysłu chemicznego.

Siedemdziesiąt procent wszystkich związków powierzchniowo czynnych (tenzydów), stosowanych jako środki myjące i odtłuszczające, stanowią detergenty anionowe. Najczęściej zawierają one długi, prosty łańcuch alkilowy w roli fragmentu lipofilowego, gdyż związki tego typu najłatwiej ulegają biodegradacji pod wpływem mikroorganizmów, co wykorzystywane jest w oczyszczalniach ścieków do rozkładu tych substancji na prostsze. Związki, zawierające rozgałęzione łańcuchy alkilowe ulegają degradacji biologicznej znacznie trudniej.

Tenzydy mogą się skupiać w roztworach w skupiska zwane micelami. W tych skupiskach grupy lipofilowe („ogony”) ustawiają się końcówkami w stronę fazy olejowej (brudu), podczas gdy hydrofilowe „głowy” pozostają na zewnątrz, tworząc polarną otoczkę miceli, anionową lub kationową, o dużym powinowactwie do wody. Jedynie roztwory, w których cząsteczki mydła bądź detergentu występują w formie miceli, wykazują dobre właściwości myjące [11]. W roztworach rozcieńczonych tenzydy występują głównie w formie

monomerów. Micele tworzą się dopiero powyżej pewnego stężenia, przy którym dochodzi do całkowitego wysycenia granicznych powierzchni międzyfazowych cząsteczkami detergentu. Stężenie to ma wartość charakterystyczną dla danego związku powierzchniowo czynnego.

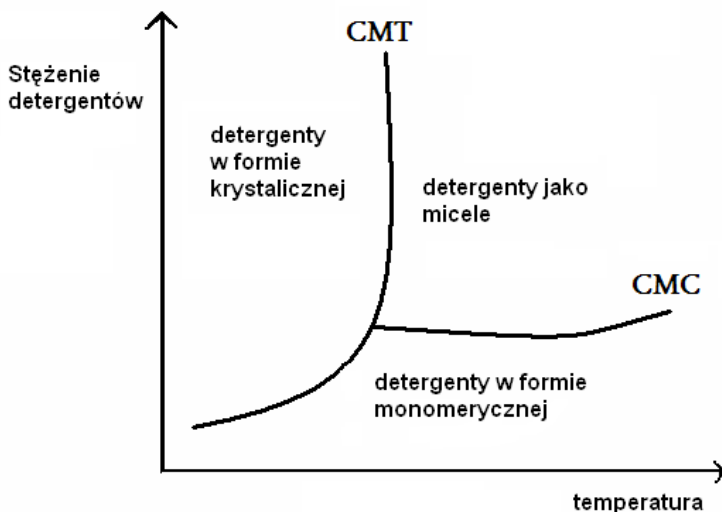


Rys.1. Tworzenie się miceli w środowisku wodnym

Cząsteczki detergentu w micelach układają się w kuliste twory (rys. 1). Powierzchnia takiej kuli obdarzona jest ładunkiem elektrycznym, dodatnim lub ujemnym, w zależności od rodzaju tenzydu i od odczynu środowiska. Każda z takich struktur zawiera około 10-120 cząsteczek związku powierzchniowo czynnego. Dzięki odpychaniu się jednoimiennych ładunków, micelle w roztworze znajdują się w stanie rozproszenia.

Ponieważ właściwości myjące detergentu są najlepsze gdy nastąpi jego micelizacja, należy zastosować detergent w odpowiednim stężeniu w roztworze, większym niż CMC (krytyczne stężenie micelarne) oraz optymalną temperaturę roztworu, wyższą niż CMT (krytyczna temperatura micelarna). W innych warunkach roztwór zawiera detergent w postaci krystalicznej lub formie monomeru, co pozbawia go właściwości myjących (rys. 2).

Łańcuchy lipofilowe detergentów łatwo rozpuszczają się w kropelkach węglowodorów i tłuszczów (oleju), przy czym grupy polarne („głowy”) ustawiają się w kierunku otaczającej je wody. Następuje oderwanie kropelek tłuszczu do wody i utworzenie emulsji typu „olej w wodzie” (o/w), która daje się następnie łatwo usunąć z oczyszczanej powierzchni. Te procesy tłumaczą myjące i odtłuszczające działanie cząsteczek mydeł oraz detergentów.



Rys. 2. Wykres fazowy dla detergentów, ukazujący zakres temperatur i stężeń, w obrębie których występuje on w formie miceli (czyli jest praktycznie użyteczny)

2. Mechanizm usuwania brudu [12]

W skład brudu wchodzić mogą różne substancje o charakterze hydrofobowym; tworzą go najczęściej: tłuszcz, sadza, kurz, pył starty z nawierzchni bitumicznych, opon samochodowych i podeszew obuwia. Jak już wspomniano, środki powierzchniowo czynne (SPC) ustawiają się częścią hydrofobową do cząsteczek brudu, a jednocześnie grupami hydrofilowymi w kierunku wody, tworząc wokół cząstek brudu agregaty zwane micelami. Obniżone napięcie powierzchniowe wody jest czynnikiem sprzyjającym procesowi usuwania zanieczyszczeń. Ruch wody przyczynia się do odrywania cząsteczek brudu z otaczającą je micelą utworzoną przez SPC. W micelach oprócz brudu uwięzione zostają również bańki powietrza, makroskopowo obserwowane jako piana. Micela z uwięzionym brudem i pęcherzykami powietrza ulegają flotacji, tzn. są unoszone ku powierzchni wody, a następnie mechanicznie usuwane z roztworu.

Piana jest przykładem miceli jednowarstwowych. Z kolei micela dwuwarstwowa to np. bańki mydlane. Wewnątrz baniek uwięzione są hydrofobowe cząsteczki powietrza, które znajdują się również po zewnętrznej stronie miceli. Cząsteczki środków powierzchniowo czynnych układają się częścią hydrofobową na zewnątrz i do wewnątrz w kierunku powietrza, jednocześnie części hydrofilowe łączą się tworząc micelę dwuwarstwową.

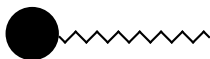
Detergenty syntetyczne odznaczają się większą efektywnością usuwania brudu niż mydła. Zachowują one swą aktywność nawet wtedy gdy są stosowane bezpośrednio w wodzie twardej tworząc nierozpuszczalne osady z jonami wapnia i magnezu. Jednak obok wielu zalet detergenty mają też wady. Zasadniczą wadą z punktu widzenia skażenia środowiska jest trudność w degradacji tego typu związków na drodze biologicznej i chemicznej.

3. Detergenty a substancje powierzchniowo czynne (SPC)

Pisząc o detergentach nie sposób nie wspomnieć nic na temat substancji powierzchniowo czynnych, gdyż są one często utożsamiane z samym pojęciem detergentów co jest mylne i rodzi nieporozumienia. SPC – są pojęciem rozleglejszym od detergentów i obejmują takie grupy związków jak [13]:

- emulgatory,
- solubilizatory,
- detergenty,
- środki zwilżające,
- środki pianotwórcze,
- środki zmniejszające napięcie powierzchniowe.

Substancja powierzchniowo czynna (tenzyd) – jest to indywiduum chemiczne zbudowane z elementu hydrofilowego i hydrofobowego¹¹. Schematycznie SPC można przedstawić w następujący sposób:



Część hydrofilowa, rozpuszczalna w wodzie („głowa”) została oznaczona na rysunku czarnym kółkiem. Są to najczęściej grupy atomów zawierające tlen, np. $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COH}$, $=\text{C}=\text{O}$, lub azot, np. $-\text{NH}_2$. Część hydrofobowa, oznaczona linią falistą („ogon”), zbudowana jest z długiego łańcucha alifatycznego (węglowodorowego), składającego się z atomów węgla powiązanych wiązaniem σ . Po wprowadzeniu substancji o takiej budowie do rozpuszczalnika polarnego następuje równoległe ustawienie cząsteczek na powierzchni rozpuszczalnika częścią hydrofobową skierowaną do powietrza. Na granicy faz zostaje utworzona elektryczna warstwa podwójna, która powoduje spadek napięcia. To właśnie tej zdolności do obniżania napięcia powierzchniowego SPC zawdzięczają swą nazwę.

4. Wymagania stawiane detergentom stosowanym w kosmetyce [14]

Stale rosną wymagania stawiane przez konsumentów wobec stosowanych

w kosmetyce myjących środków powierzchniowo czynnych. Przede wszystkim środki te muszą być:

1. dobrze tolerowane przez skórę i błony śluzowe;
2. nie alergizujące;
3. bezbarwne i bezwonne;
4. mało zależne od pH preparatu kosmetycznego, szczególnie w zakresie 4-8;
5. chemicznie trwałe i obojętne w stosunku do innych składników receptury;
6. czyste pod względem mikrobiologicznym w wystarczającym stopniu;
7. bezpieczne dla środowiska, szybko i całkowicie biodegradowalne.

5. Podział detergentów i charakterystyka głównych grup

Detergenty można podzielić na dwie grupy: związki jonowe i niejonowe, a wśród jonowych należy wyróżnić anionowe, kationowe i amfoteryczne. Szczegółowy podział detergentów przedstawia zestawienie według którego dzielimy je na:

1. anionowe
 - sole peptydów i aminokwasów
 - sole alkilosiarczanów
 - sole oksaety – lenowanych alkilosiarczanów
 - sole *p*-alkiloakrylosulfonianów
 - sole alkilosulfonianów
 - aminokwasy acylowane
2. kationowe
 - sole amin, czwartorzędowe sole amoniowe
3. amfoteryczne
 - aminokwasowe
 - betainowe
4. niejonowe
 - N-tlenki amin
 - pochodne cukrów
 - kopolimery glikoli

5.1. Detergenty anionowe [11]

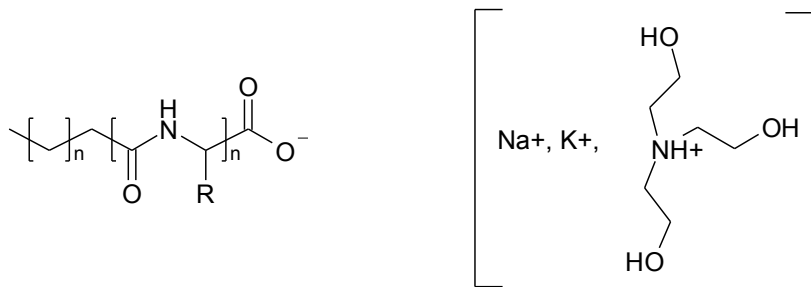
Detergenty anionowe mają ładunek ujemny zlokalizowany na części hydrofilowej („głowie”). Charakteryzują się one dobrymi właściwościami myjącymi i stosunkowo niskim kosztem. W przemyśle kosmetycznym stosowane są detergenty anionowe wywodzące się z soli peptydów

i aminokwasów acylowanych kwasami tłuszczowymi, soli alkilosiarczanów oraz soli oksyetylenowanych alkilosiarczanów, soli p-alkiloarylosulfonianów i alkilosulfonianów.

W przeciwieństwie do mydeł, syntetyczne detergenty anionowe z kationami magnezu i wapnia nie tworzą nierozpuszczalnych w wodzie osadów. Ich wodne roztwory mają odczyn zbliżony do obojętnego, dzięki czemu tylko w nieznacznym stopniu wpływają na zmianę naturalnego pH skóry. Wadą detergentów anionowych są ich silniejsze właściwości odtłuszczające w porównaniu z mydlami klasycznymi, co sprawia, że nie nadają się do pielęgnacji suchej skóry. Odtłuszczenie skóry jest powodem nadmiernego rozluźnienia naskórka, co z kolei skutkuje kruchością i pękaniem skóry, zwiększając jej podatność na infekcje.

5.1.1. Sole peptydów acylowanych kwasami tłuszczowymi [11]

Wzór ogólny soli peptydów acylowanych kwasami tłuszczowymi:



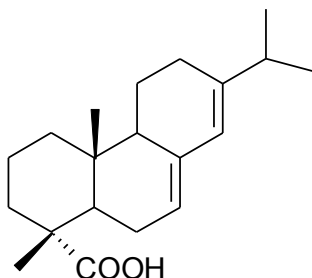
Rys.3. Sole peptydów acylowanych kwasami tłuszczowymi, gdzie R – fragment peptydowy

Detergenty na bazie peptydów otrzymywane są w reakcji acylowania hydrolizatów białkowych (będących mieszaniną peptydów) przy użyciu chlorków kwasów tłuszczowych. Wyjściowe hydrolizaty białkowe otrzymuje się przez hydrolizę białek pochodzenia zwierzęcego (np. kolagen, elastyna, keratyna), którą prowadzi się metodą chemiczną lub enzymatyczną, sterując odpowiednio warunkami reakcji, aby otrzymać peptydy o pożądanej długości łańcucha (długie lub krótkie). Otrzymane modyfikowane peptydy przeprowadza się w sole działając wodorotlenkami metali alkalicznych (NaOH, KOH) lub trietanolaminą $N(CH_2CH_2OH)_3$. Fragmenty peptydowe, oznaczone na rysunku 3 literą R, mogą być różnej wielkości, a ich masa cząsteczkowa waha się od 350 do 2000 jednostek. Jako czynników acylujących używa się halogenków wyższych kwasów tłuszczowych, np. mirystynowego, laurynowego, oleinowego,

izostearynowego, undecylenowego lub mieszaniny kwasów otrzymanych z oleju kokosowego.

Detergenty peptydowe zaliczane są do tenzydów wysokiej jakości; w roztworach wodnych wykazują odczyn słabo zasadowy (znacznie mniej zasadowy niż mydła) i dzięki temu są łagodne w działaniu i niedrażniące, a przy tym odznaczają się doskonałymi właściwościami myjącymi i pianotwórczymi. Są dobrze tolerowane przez skórę, słabo ją odtłuszczają i dlatego polecane dla skóry wrażliwej, delikatnej, w tym również dla dzieci.

Detergenty peptydowe stosowane w preparatach kosmetycznych noszą nazwy handlowe m. in. *Satina*, *Collapon*, *Lamepon*. Ich działanie zależy często od budowy części acylowej, np. kwas undecylenowy działa przeciwgrzybiczo, więc *Lamepon UD* (hydrolizat kolagenowy zacylowany kwasem undecylenowym, sól potasowa) ma właściwości przeciwgrzybicze i znajduje zastosowanie w szamponach przeciwłupieżowych. Kwas abietynowy (rys. 4) natomiast pobudza wzrost bakterii rozkładających tłuszcz i dlatego *Lamepon PA-TR* (hydrolizat kolagenowy zacylowany kwasem abietynowym, sól trietanolamoniowa) jest składnikiem szamponów, który zapobiega przetłuszczaniu się włosów.



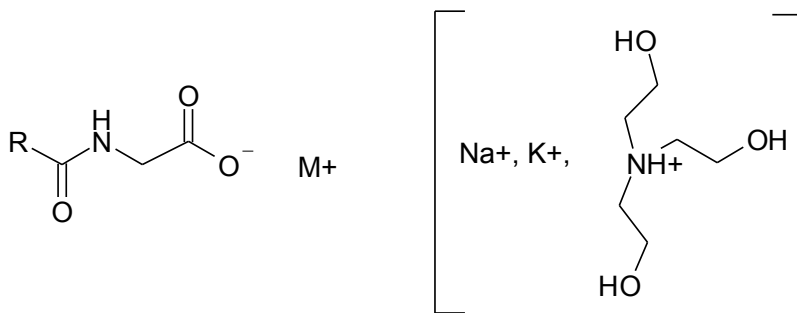
Rys. 4. Kwas abietynowy

W kosmetyce hydrolizaty białkowe znajdują zastosowanie, jako dodatki „osłaniające” do szamponów i środków do pielęgnacji skóry, gdyż poprawiają właściwości myjące detergentów właściwych i wiążą się z keratyną, łagodząc działanie czynników agresywnych.

5.1.2. Detergenty aminokwasowe: sole aminokwasów acylowanych kwasami tłuszczowymi

Wykazują właściwości podobne do detergentów peptydowych. Do kosmetycznych detergentów o budowie aminokwasów acylowanych kwasami

tłuszczowymi zaliczamy pochodne sarkozyny oraz kwasu glutaminowego. Rozpatrując ich budowę można uznać je za mydła, w których łańcuch węglowy kwasu tłuszczowego wbudowana została grupa karbamoilowa ($-\text{CONH}-$). Aminokwasy acylowane są tenzydami delikatnymi, dobrze się pieniącymi i znacznie mniej drażniącymi dla skóry niż mydła, ponieważ ich roztwory są słabo alkaliczne. Dodatkowo roztwory tych detergentów wykazują mniejszą wrażliwość na twardą wodę i na wpływ środowiska kwaśnego niż mydła, z których wolne kwasy tłuszczowe strącają się już przy pH ok. 4.

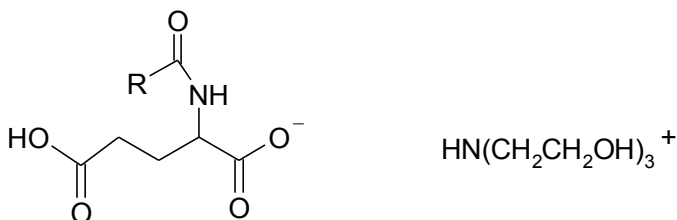


Rys.5. Detergenty sarkozydowe, gdzie R – reszta alkilowa kwasu tłuszczowego

Detergenty sarkozydowe wykazują właściwości konserwujące co sprawia, że preparaty do których są dodawane nie wymagają stosowania dodatkowych konserwantów. Wykazują wysokie powinowactwo do keratyny skóry i włosów, sprawiając, że skóra po ich zastosowaniu jest miękka i delikatna (najlepszy efekt uzyskuje się dzięki zastosowaniu detergentów w formie soli z trietanolaminą). Znalazły zastosowanie m.in. w szamponach (Medialan KF, KA) i innych produktach do mycia ciała, a także w pastach do zębów, ponieważ hamują rozwój próchnicy.

Sole kwasu N-acyloglutaminowego (rys. 6.) mają podobną budowę (różnicą jest dodatkowa wolna grupa karboksylowa) oraz właściwości do detergentów sarkozydowych.

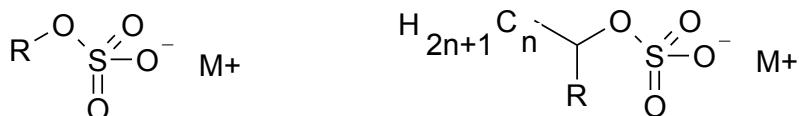
Druga grupa karboksylowa nadaje solom kwasu N-acyloglutaminowego odczyn słabo kwaśny (pH w granicach 5-7), zbliżony do naturalnego odczynu skóry, co sprawia, że nie są one drażniące dla błon śluzowych oczu. Mają one również dobre właściwości myjące, nie wysuszają skóry i tylko w niewielkim stopniu reagują na twardość wody. W kosmetyce najczęściej wykorzystywana jest sól trietanolaminowa kwasu glutaminowego, połączonego amidowo z kwasami tłuszczowymi uzyskanymi na drodze hydrolizy oleju kokosowego.



Rys. 6. Sól trietanolaminowa kwasu *N*-acyloglutaminowego (*R* – reszta alkilowa kwasów tłuszczowych pochodzących z oleju kokosowego)

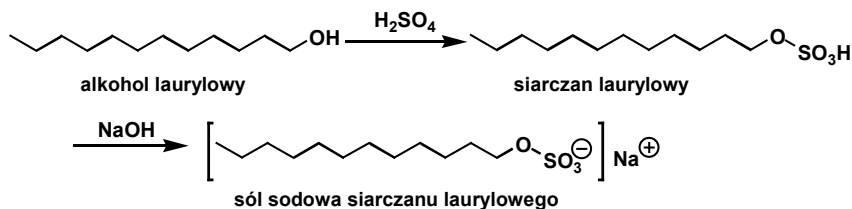
5.1.3. Sole alkilosiarczanów

Często stosowane w kosmetykach są sole monoestrów kwasu siarkowego z alkoholami posiadającymi łańcuchy alkilowe charakterystyczne dla kwasów tłuszczowych pochodzenia naturalnego. Wzory ogólne tych substancji przedstawia Rysunek 7:



Rys. 7. Sole alkilosiarczanów, gdzie $\text{M}^+ = \text{Na}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{NH}_4^+, \text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3, \text{NH}_2^+[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ oraz *R* – alkilowa reszta tłuszczowa

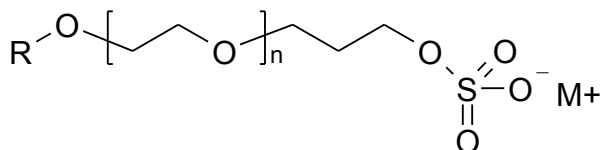
Detergenty alkilosiarczanowe są dobrymi środkami myjącymi, doskonale się pienią również w wodzie twardej, zachowując swą aktywność całym zakresie pH. Ich wodne roztwory reagują obojętnie, nie działają drażniąco skóry ani błon śluzowych. Często są one stosowane w szamponach, preparatach do kąpieli, artykułach przeznaczonych do pielęgnacji jamy ustnej i zębów. Związki te mogą również pełnić rolę kosmetycznych emulgatorów typu w/o. Z grupy detergentów alkilosiarczanowych najczęściej stosowanym związkiem jest laurylosiarczan sodu. Przykładowe nazwy handlowe pod jakimi można spotkać tę grupę detergentów to *Genapole*, *Rewopole*, *Sulfetale*, *Sulfopone*. Do produkcji tenzydów alkilosiarczanowych używane są alkohole z łańcuchem węglowym posiadającym 12-18 atomów węgla. Alkohole te przekształca się za pomocą kwasu siarkowego(VI) lub tritlenku siarki w wodorosiarczany alkilowe, które zobojętnia się następnie ługami otrzymując właściwe detergenty. Schemat otrzymywania laurylosiarczanu sodu przedstawia rysunek 8.



Rys. 8. Otrzymywanie soli sodowej siarczanu laurylowego

5.1.4. Sole oksaetylenowanych alkilosiarczanów

Detergenty o budowie soli siarczanów alkilopolioksaetylenowanych powstają przez oksaetylenowanie alkoholi zawierającymi długie łańcuchy alkilowe tlenkiem etylenu, co prowadzi do powstania długołańcuchowych alkoholi, zawierających w łańcuchu głównym heteroatomy (tlenu), pooddzielane mostkami etylenowymi $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, a następnie estryfikację takich alkoholi kwasem siarkowym i alkalizację za pomocą odpowiednio dobranej zasady.

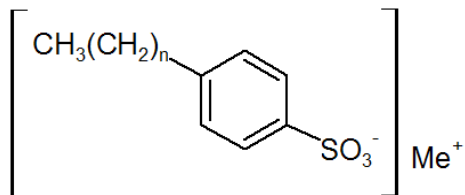


Rys. 9. Sole oksaetylenowanych alkilosiarczanów, gdzie $\text{M}^+ = \text{Na}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{NH}_4^+, \text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$ a R= łańcuch alkilowy ($\text{C}_{10} - \text{C}_{14}$); $n = 2 - 5$

Siarczany oksaetylenowanych alkoholi (rys. 9) są związkami dobrze tolerowanymi przez skórę, mają znakomite właściwości myjące i pianotwórcze, łatwo ulegają biodegradacji oraz nie są wrażliwe na wodę twardą. Wykazują stabilność w roztworach kwaśnych. Uważa się, że im wyższy stopień oksaetylenowania alkoholu, tym lepsza rozpuszczalność, właściwości pianotwórcze oraz łagodniejsze działanie drażniące wobec błon śluzowych oczu. Ze względu na swój łagodny charakter względem skóry są często spotykane w składzie preparatów pielęgnujących okolice intymne. Sole oksaetylenowanych alkilosiarczanów znalazły zastosowanie przy produkcji szamponów, płynów do kąpieli oraz mydeł płynnych. Zależnie od długości łańcucha alkilowego, ilości fragmentów polioksaetylenowych (n) oraz rodzaju kationu (M^+), detergenty te mają różne nazwy handlowe takie jak: *Texapone*, *Rewopole*, *Elfan NS*, *Genapole*, *Zetesole*.

5.1.5. Sole *p*-alkiloarylosulfonianów i alkilosulfonianów

W odróżnieniu od omawianych wcześniej siarczanów alkilowych, atom siarki w tych związkach jest bezpośrednio związany z węglem łańcucha alkilowego lub atomem węgla pierścienia (rys. 10).



Rys. 10. Sole *p*-alkiloarylosulfonianów, gdzie $n = 8 - 11$ oraz $\text{Me}^+ = \text{Na}^+, \text{NH}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$

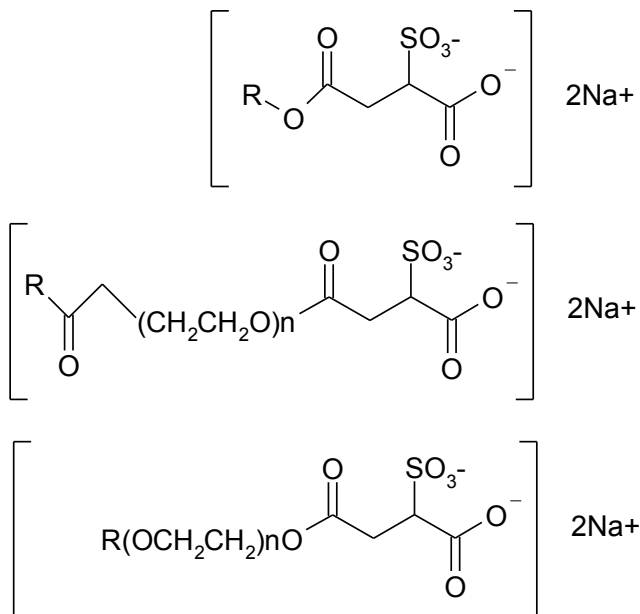
Tenzydy z tej grupy znajdujące zastosowanie w przemyśle kosmetycznym wywodzą się z pochodnych kwasu benzenosulfonowego, posiadających w położeniu *para* alkilową resztę kwasu tłuszczowego. Uzyskuje się je poprzez poddanie alkilobenzenu sulfonowaniu, a następnie alkalizacji.

Pierwsze syntezowane detergenty alkilobenzenosulfonowe posiadały w pierścieniu aromatycznym alkilową resztę kwasu tłuszczowego syntetyzowaną z monomerów propylenowych, zawierającą rozgałęzienia. Przykładem takiego związku jest TPS czyli tetrapropylenobenzenosulfonian sodu. W wytwarzanych obecnie detergentach z tej grupy występuje prostolańcuchowy podstawnik alkilowy, gdyż wykazano że obecność rozgałęzień w łańcuchu alkilowym hamuje proces biodegradacji. Związki takie w 80% podlegają degradacji biologicznej.

Detergenty alkilobenzenosulfonowe mają niewielkie znaczenie w kosmetyce ponieważ uważa się, że substancje te mogą być powodować podrażnienie dróg moczowych u dzieci. Kolejną ich wadą są silne właściwości odtłuszczające. Aby uniknąć negatywnych skutków dla skóry, są one stosowane w formie soli z trietanoloaminą (*Marlopone*). Można je znaleźć w preparatach do mycia skóry przetłuszczającej się. W grupie tej największe znaczenie mają detergenty, będące pochodnymi kwasów sulfobursztynowego i izotionowego, tauryny oraz sulfonianów α -olefinowych.

Pochodne kwasu sulfobursztynowego (sulfobursztyniany) są połączeniami o budowie mono- (rys. 11) lub diestrow (rys. 12).

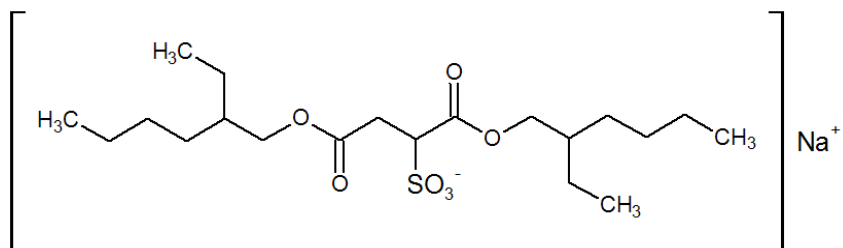
Handlowe nazwy monoestrow kwasu sulfobursztynowego to np.: *Schercopole*, *Rewopol SB*, *Marlinate*, *Rewoderm S 1333*, *disodium lauryl sulfosuccinate*. Tenzydy te nie drażnią błon śluzowych a nawet mają działanie łagodzące, dlatego znalazły zastosowanie w środkach do pielęgnacji skóry dzieci.



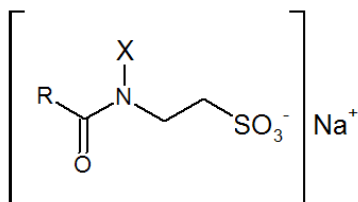
Rys. 11. Sole sodowe monoestrów kwasu sulfobursztynowego, gdzie R – alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

W grupach estrowych detergentów o budowie diestrów kwasu sulfobursztynowego znajdują się najczęściej rozgałęzione łańcuchy węglowodorowe, zawierające 5-8 atomów węgla. Takie rozgałęzione estry łatwiej ulegają rozpuszczaniu w wodzie niż ich prostolańcuchowe i wyższe homologi. Z kolei symetryczne dialkylsulfobursztyniany pienią się słabiej niż monoestry i są bardziej drażniące dla skóry, wpływają na nią wysuszająco poprzez jej nadmierne odłuszczenie. Najbardziej znanym tenzydem tego typu o najszerszym zastosowaniu (obecnym np. w pastach do zębów i szamponach przeciwłupieżowych) jest sól sodowa diestru 2-etyloheksyloвого kwasu sulfobursztynowego (znana pod nazwami handlowymi *Docusat-Natrium*, *dioctyl sodium sulfosuccinate*, rys. 12).

Kolejną podgrupą tenzydów wywodzących się z kwasów alkilosulfonowych są pochodne tauryny czyli kwasu 2-aminoetylosulfonowego. W kosmetykach stosuje się je w formie soli sodowych pochodnych tauryny względnie N-metylotauryny, w których grupa aminowa zacylowana została kwasem tłuszczowym, zwanych taurydami (rys. 13).



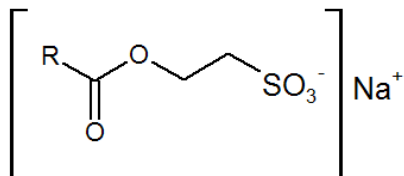
Rys.12. Docusat-Natrium (dioctyl sodium sulfosuccinate)

Rys. 13. Detergenty taurydowe, taurydy ($X=\text{H}$), N-metylotaurydy ($X=\text{CH}_3$), R- alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

Tenzydy te odznaczają się dużą stabilnością chemiczną. Taurydowe i N-metylotaurydowe detergenty są lepiej tolerowane przez skórę i błony śluzowe oczu niż alkilosiarczany, wykazują aktywność powierzchniową nawet w obecności kationów wapniowych, dają trwałą pianę. Znalazły zastosowanie w pastach do zębów, gdzie pełnią rolę zarówno detergentów i środków pianotwórczych (np. *Hostapon KTW*) oraz w składzie niektórych detergentów złożonych (np. *Igepon T* – mieszanina soli sodowych metylotauryny acylowanej kwasem oleinowym i monoestru alkoholu stearynowego z kwasem siarkowym). Sole N-metylotaurydów znajdują się też w szamponach, płynach do kąpieli (*Hostapon CT, STT, T, Adinol T*).

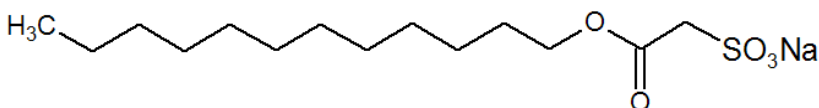
Do detergentów alkilosulfonowych zaliczane są również połączenia, wywodzące się z kwasu 2-hydroksyetanosulfonowego, zwanego zwyczajowo kwasem izotonowym. Tenzydy te są solami sodowymi kwasu izotonowego, zestyfikowanymi kwasami tłuszczowymi (rys. 14).

Tenzydy izotonowe są estrami, a więc związkami podatnymi na hydrolizę, są mało stabilne w środowisku wodnym, zwłaszcza w temperaturze wyższej od pokojowej i pH różnym od obojętnego. Natomiast ich zaletami są: dobra tolerancja przez skórę, niewrażliwość na wodę twardą, dobre zdolności pianotwórcze i myjące. W kosmetyce stosowane są jako składniki preparatów do mycia i pielęgnacji ciała.



Rys. 14. Estrы kwasu izotionowego, gdzie R – reszta kwasu tłuszczowego

Detergenty wywodzące się z estrów kwasu sulfooctowego z alkoholami rozpatrywać można jako odwrócone estrы izotionowe. Tego typu związkiem wykorzystywanym w kosmetyce jest laurylosulfooctan sodu (rys. 15).



Rys. 15. Laurylosulfooctan sodu

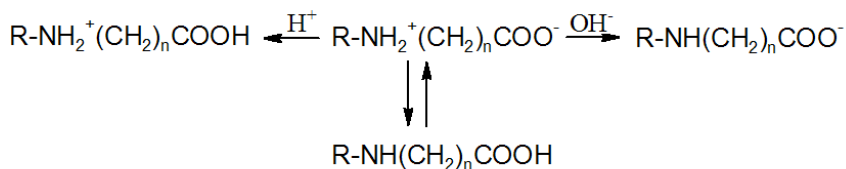
Laurylosulfooctan sodu ma doskonałe właściwości myjące, pianotwórcze, emulgujące i zwilżające, również w twardej wodzie. Laurylosulfooctan sodu znalazł zastosowanie w pielęgnacji skóry wrażliwej na mydło, ponieważ jego roztwory mają odczyn obojętny. Istnieje jednak przypuszczenie, iż związek ten może wywoływać podrażnienia dróg moczowych (nie jest jednak tak silnie drażniący jak alkiloarylosulfoniany).

Do grupy detergentów alkilosulfonowych zaliczamy również olej turecki. Jest on mieszaniną różnych alkilosulfonatów i alkiloestrów kwasu siarkowego; powstaje poprzez obróbkę stężonym kwasem siarkowym oleju rycynowego

5.2. Detergenty amfotenydowe

Zwane również tenzydami amfoterycznymi lub amfolitycznymi. Dzieli się na dwie grupy:

Amfotenydy o budowie aminokwasów (zawierają obok grupy karboksylowej, grupę aminową podstawioną alkilową resztą kwasu tłuszczowego). W punkcie izoelektrycznym przejawiają charakter soli wewnętrznej lub związku obojętnego. Poza punktem izoelektrycznym, zależnie od pH w którym się znajdują, mają właściwości związku powierzchniowo czynnego kationowego lub anionowego (rys. 16.).



Rys. 16. Wpływ pH na zachowanie się amfotenydów aminokwasowych, gdzie R – alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

Rozpuszczalność amfotenydów aminokwasowych jest najgorsza w punkcie izoelektrycznym, co powoduje ich gorsze właściwości pianotwórcze i myjące przy tej wartości pH.

Tenzydy alkilobetainowe (wywodzące się z pochodnych alkilobetainy) – ze względu na obecny w ich strukturze IV-rzędowy atom azotu, występują w roztworach alkalicznych i obojętnych jedynie w formie soli wewnętrznej a w roztworach kwaśnych mają postać tenzydu kationowego. Detergenty amfotenydowe są lepiej tolerowane przez skórę i błony śluzowe niż tenzydy anionowe (najprawdopodobniej istotną rolę odgrywa tutaj ich podobieństwo do białek). Zachowują aktywność powierzchniową w szerokim zakresie pH, mają dobre właściwości myjące i pianotwórcze, wykazują zgodność zarówno z tenzydami anionowymi, jak i kationowymi. W praktyce, aby obniżyć ich właściwości drażniące w stosunku do skóry, stosowane są często w mieszaninie z detergentami anionowymi.

Stosowane w przemyśle kosmetycznym amfotenydy alkiloaminokwasowe wywodzą się głównie z pochodnych kwasu β-aminopropionowego. Warto zaznaczyć, że wiele z nich znalazło zastosowanie w środkach myjących przeznaczonych do pielęgnacji skóry dzieci. Liczba związków stosowana w takich preparatach jest ograniczona. Związki w nich stosowane nie tylko muszą być obojętne dla skóry, działać łagodząco, ale również nie drażnić oczu. Amfotenydy stosowane w artykułach dla dzieci to np.: pochodne kwasu β-aminopropionowego, alkilobetainy, alkiloamidobetainy i alkiloamfoalicyniany.

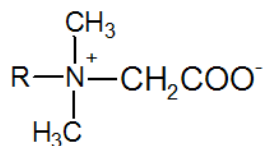
5.2.1. Pochodne kwasu β-aminopropionowego

Pochodne kwasu β-aminopropionowego otrzymywane są w reakcjach I-rzędowych amin z kwasem akrylowym. Zależnie od stosowanego nadmiaru kwasu, uzyskiwane produkty mają budowę mono- lub diadduktów. Te ostatnie są lepiej rozpuszczalne w wodzie niż ich monokarboksylowe analogi. Pochodne

kwasy alkiloaminopropionowe należą do detergentów dobrze tolerowanych przez skórę i błony śluzowe. Znajdują one zastosowanie w produkcji płynów do kąpieli oraz łagodnych szamponów. Wykazują lepsze właściwości pianotwórcze niż inne amfotenydy kosmetyczne, są jednak bardziej drażniące dla skóry niż np. amfotenydy betainowe. Mają właściwości emulgujące, a w środowisku kwaśnym (pH niższe od 6), przechodzą w formę soli amoniowej, wykazując przy tym typowe dla tenzydów kationowych właściwości antystatyczne i przeciwdrobnoustrojowe.

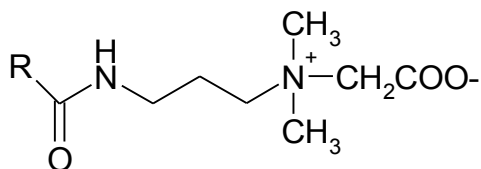
5.2.2. Amfotenydy betainowe

Amfotenydy betainowe są pochodnymi betainy dimetylowej z podstawnikiem alkilowym reszty kwasu tłuszczowego (rys.17). Otrzymywane w reakcji odpowiednich N,N-dimetyloalkiloamin z chlorooctanem sodowym.



Rys. 17. Alkilobetainy, gdzie R – alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

Do podgrupy tej należą również amfotenydy alkiloamidobetainowe z mostkiem amidowym wbudowanym w łańcuch alkilowej reszty kwasu tłuszczowego (rys.18). Są to pochodne alkiloamidoglicyny otrzymywane w dwuetapowej syntezie: najpierw acyluje się N,N-dimetylopropylenodiaminę odpowiednimi kwasami tłuszczowymi, następnie uzyskany amid kondensuje się z chlorooctanem sodowym.



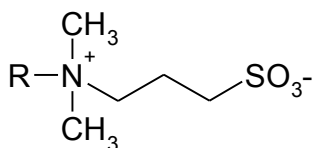
Rys. 18. Alkiloamidobetainy, gdzie R – alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

Tenzydy betainowe wykazują dobre właściwości myjące i pianotwórcze, mają działanie natłuszczające oraz nie są drażniące dla skóry i błon śluzowych. Ze

względem na IV rzędowy atom azotu wykazują właściwości przeciwbakteryjne. Do grupy tej należą detergenty o nazwach handlowych takich jak: *Rewoteric*, *Dehytone*, *Schercotaine*, *Elfan A*. Znalazły one zastosowanie w produkcji mydeł płynnych, szamponów, płynów do kąpieli, preparatów przeznaczonych do pielęgnacji niemowląt i higieny osobistej. Właściwości i zastosowanie detergentów alkiloamidobetainowych są podobne do alkilobetain z tym, że są korzystniejsze z dermatologicznego punktu widzenia (spotykamy je pod nazwami handlowymi *Tego-Betaine*, *cocamidopropyl betaine*).

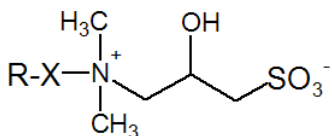
5.2.3. Pochodne sulfobetainy

Detergenty sulfobetainowe (rys. 19) otrzymujemy zastępując anionowe grupy COO^- grupami SO_3^- w alkilobetainach. Początkowo wytwarzane sulfobetainy otrzymywano w wyniku reakcji trzeciorzędowych amin z 1,3-propanosulfonem.



Rys.19. Alkilosulfobetainy, gdzie R – reszta alkilowa kwasu tłuszczowego

Ze względu na potencjalne właściwości rakotwórcze tego sulfonu został on zastąpiony przez kwas chlorohydroksypropanosulfonowy w reakcjach czwartorzędowania amin. Otrzymane w ten sposób detergenty noszą nazwę hydroksysulfobetainy (rys. 20).



Rys.20. Hydroksysulfobetainy, gdzie X = - lub $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$, R – alkilowa reszta kwasu tłuszczowego

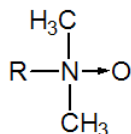
W praktyce najczęściej wykorzystywana z wymienionych alkilosulfobetain jest laurylosulfobetaina, znana pod nazwą *Lauryl sultaine*, zaś z hydroksysulfobetain detergent znany pod nazwą *Cocamidopropyl hydroxysultaine*. Ich zastosowanie zawężone jest głównie do szamponów, a właściwości kosmetyczne podobne do właściwości detergentów betainowych.

5.3. Detergenty niejonogenne

Detergenty niejonogenne są to związki które w odróżnieniu od omówionych dotychczas grup tenzydów, nie ulegają jonizacji w roztworach wodnych. W kosmetyce wykorzystywane są głównie jako emulgatory i solubilizatory oraz czynniki natłuszczające i myjące. Do detergentów niejonowych stosowanych w przemyśle kosmetycznym należą związki z grupy N-tlenków amin, pochodne cukrów o budowie glikozydowej lub estrowej oraz kopolimery glikoli polietylenowych i polipropylenowych.

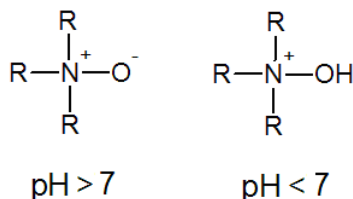
5.3.1. N-Tlenki amin

Wzór ogólny N-tlenków amin przedstawia rys. 21.



Rys. 21. N-tlenki amin, gdzie R – reszta kwasu tłuszczowego

Otrzymywane są w wyniku reakcji nadtlenu wodoru z odpowiednimi N,N-dimetyloaminami o łańcuchu węglowym dłuższym niż osiem atomów węgla. Są to tenzydy pośrednie między amfoterycznymi a niejonowymi. Właściwości amfoteryczne nadaje im obecność silnie spolaryzowanego wiązania N-O, wskutek czego w środowisku zasadowym mają postać jonu distonicznego (charakter soli wewnętrznej). W roztworach kwaśnych następuje protonowanie atomu tlenu i przejście jonu obojnego w kation (rys. 22).



Rys. 22. Budowa jonowa detergentów N-tlenkowych w zależności od pH

Detergenty N-tlenkowe są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Jedną z ich zalet jest podatność na proces biologicznej degradacji i ich dobra tolerancja przez skórę. Mają one jednak jedynie przeciętne właściwości myjące w porównaniu z detergentami anionowymi. W kwaśnym pH N-tlenki amin zachowują się

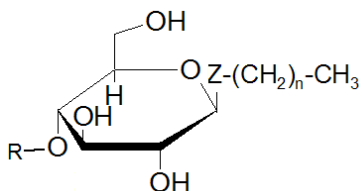
podobnie do tenzydów kationowych (gdyż występują w formie kationowej), tj. cechują się powinowactwem do kreatyny skóry i włosów oraz właściwościami antystatycznymi. Z tych właściwości wynikają ich zastosowania – w szamponach jako czynników pieniających, myjących i zapobiegających elektryzowaniu się włosów, a przy tym nadających im połysk i puszystość, w płynach do kąpieli, preparatach do golenia i do higieny intymnej. Ponadto wykorzystywane są jako emulgatory kosmetyczne, a stosowane w mieszaninie z innymi detergentami zmniejszają ich właściwości drażniące.

Posiadają różne nazwy handlowe w zależności od budowy alkilowej reszty kwasu tłuszczowego: *Aromox*, *Rewominoxid*, *Schercamox*, *Genaminox KC*.

5.3.2. Tenzydy cukrowe

Tenzydy cukrowe produkowane są z cukrów prostych i dwucukrów, m. in. glukozy, maltozy, sacharozy. Reszta cukrowa, posiadająca dużą ilość grup hydroksylowych, jest tu częścią hydrofilową cząsteczki, natomiast grupą hydrofobową (lipofilową) jest łańcuch alkilowy. Grupa alkilowa pochodzi albo od alkoholu z grupą alkilową analogiczną do kwasu tłuszczowego (wtedy jest związana glikozydowo) albo od kwasu tłuszczowego, który zestryfikował cukier (wówczas związana jest wiązaniem estrowym) (rys.23).

Detergenty takie są nietoksyczne i nie wywołują podrażnień, są bardzo dobrze tolerowane przez skórę i błony śluzowe oczu, łatwo ulegają biodegradacji. Z uwagi na znaczną liczbę wolnych grup hydroksylowych znalazły zastosowanie jako środki myjące i emulgatory typu o/w. Alkiloglikozydy znajdziemy pod takimi nazwami handlowymi jak *Triton CG-110*. Występują w mydłach syntetycznych oraz płynach do kąpieli.



Rys.23. Tenzydy alkiloglikozydowe

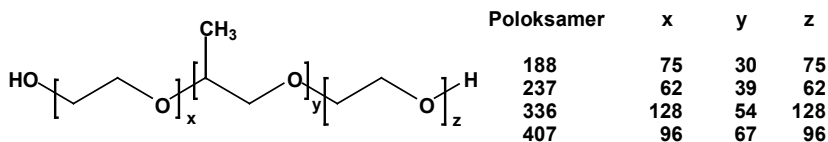
Tenzydy cukrowe o budowie estrowej i zastosowaniu kosmetycznym uzyskiwane są przez estryfikację glukozy lub laktozy za pomocą kwasów tłuszczowych (laurynowego, mirystynowego, palmitynowego, stearynowego, oleinowego, rycynolowego). Powyższa metoda jest mało wydajna, podczas jej przebiegu cukier ulega karmelizacji, a uzyskane produkty nie są związkami

jednorodnymi – stanowią mieszaniny mono- i diestrów cukrowych. Innym sposobem wytwarzania estrów kwasów tłuszczowych z cukrami jest transestryfikowanie estrów metylowych kwasów tłuszczowych względnie triglicerydów cukrami. I-rzędowe grupy alkoholowe cukrów ulegają estryfikacji w pierwszej kolejności. W kosmetyce wykorzystywane są jako emulgatory i środki myjące do pielęgnacji skóry twarzy i dla dzieci.

Do produkcji preparatów kosmetycznych używane są mieszaniny mono- i diestrów kwasów tłuszczowych z cukrami. Liczba wprowadzonych reszt kwasowych decyduje o rozpuszczalności estrów cukrowych w wodzie. Tak np. monoestry sacharozy zawierające od 12 do 18 atomów węgla w łańcuchu rozpuszczają się w wodzie, natomiast diestry nie. Estry sacharozy występują pod nazwami handlowymi: *Crodesta* i *Grilloten*.

5.3.3. EO/PO kopolimery

Zblokowane polimery glikolu polietylenowego (PEG) oraz glikolu polipropylenowego-1,2 (PPG), określane często jako EO/PO kopolimery lub poloksamery (rys. 24).



Rys. 24. Poloksamery (EO/PO kopolimery)

Związki te wytwarza się przez oksaetylenowanie tlenkiem etylenu skrajnych grup hydroksylowych glikolu polipropylenowego-1,2. Łańcuchy glikolu polietylenowego (PEG) ze względu na dużą ilość atomów tlenu są hydrofilowe, natomiast w porównaniu z nimi fragment PPG stanowi część hydrofobową cząsteczki. Cząsteczka jako całość jest dzięki temu powierzchniowo czynna, a czynnością tą można sterować przez odpowiedni dobór proporcji wprowadzanych bloków PEG i PPG (udział każdego z nich w masie cząsteczkowej związku może się wahać od 10 do 80 procent).

Poloksamery są chemicznie trwale w szerokim zakresie pH, nietoksyczne i niezwykle łagodne w działaniu. Znajdują często zastosowanie w preparatach do mycia twarzy i pielęgnacji jamy ustnej (jako dyspergatory i emulgatory) stanowią również czynnik zagęszczający – w środowisku wodnym tworzą przezroczyste żele.

5.4. Detergenty kationowe

Detergenty kationowe nie mają zastosowania jako środki myjące, ale dzięki właściwościom bakteriobójczym stosowane są np. jako konserwanty i środki dezynfekcyjne. Mają właściwości antystatyczne, np. przeciwdziałające elektryzowaniu się włosów. Przedstawicielami tenzydów kationowych są czwartorzędowe sole amoniowe.

6. Problemy powodowane przez detergenty

Powszechne stosowanie detergentów stwarza poważny problem ekologiczny – syntetyczne detergenty nie rozkładają się pod wpływem światła i bakterii, niszcząc życie biologiczne w wodzie otwartej, do której wprowadzane są ścieki oczyszczone tylko mechanicznie. Np. popularny dodecylobenzenosulfonian sodowy pozostaje w wodzie w stanie niezmienionym przez okres dwóch tygodni.

Innym problemem dla środowiska jest fakt, że wraz z detergentami usuwanymi do ścieków wprowadza się do wody pierwiastki biogenne, przede wszystkim azot i fosfor, ale również potas i sód. W wodzie bogatej w substancje odżywcze następuje bujny rozwój organizmów roślinnych, zwłaszcza glonów (eutrofizacja), co prowadzi do narastania ilości mułów i zmniejszenia ilości tlenu rozpuszczonego w wodzie. Ze względu na oddziaływanie na środowisko można podzielić detergenty na cztery grupy [9]:

- chemodegradowalne – takie, które pod wpływem odczynników chemicznych dają się rozłożyć na substancje prostsze, nieuciążliwe dla środowiska;
- biodegradowalne – czyli rozkładane na prostsze, niegroźne dla otoczenia związki przez organizmy żywe, np. bakterie, glony, grzyby, pierwotniaki, robaki;
- trudnodegradowalne;
- niedegradowalne.

6.1. Biodegradacja mydel i detergentów [11]

Termin biodegradacja odnosi się do rozkładu syntetycznych związków organicznych przez bakterie i grzyby. Mikroorganizmy te czerpią energię z procesów katabolitycznych (z rozszczepiania wiązań C-C, C-H związków organicznych, obecnych w materiale biodegradowanym). Związki syntetyczne w mniejszym stopniu i z większą trudnością podlegają procesom biologicznego rozkładu, ponieważ w swej strukturze zawierają elementy niespotykane w produktach naturalnych, z którymi mikroorganizmy nie zetknęły się wcześniej, a co za tym idzie nie przystosowały się do ich rozkładu. Biodegradacja związków powierzchniowo czynnych składa się z trzech etapów:

1. biodegradacji wstępnej – przekształcaniu łańcucha węglowodorowego poprzez enzymatyczne odszczepienie fragmentów węglowodorowych od części hydrofilowej tenzydu, a następnie ich utlenienie w procesie ω/β -oksydacji;
2. mineralizacji, czyli całkowitej biodegradacji – dalszej biodegradacji fragmentów dwuwęglowych, a także reszty hydrofilowej, pierścieni aromatycznych czy heteroaromatycznych;
3. końcowej przemiany w związki nieorganiczne (dwutlenek węgla, wodę, amoniak, sole nieorganiczne) i proste związki organiczne (metan, elementy budowy komórki).

6.2. Wpływ detergentów kosmetycznych na skórę

Oprócz szkodliwości dla środowiska, detergenty w kosmetykach mogą też wykazywać szkodliwość dla organizmu użytkownika kosmetyków, szczególnie dla jego skóry [15, 4]. Wśród ujemnych efektów działania detergentów na skórę można wymienić [4]:

1. nadmierną alkalizację skóry (szczególnie przez mydła tradycyjne, o dość silnie zasadowym pH, 9,5-13);
2. delipidację czyli odtłuszczenie, rozpuszczenie warstwy lipidowej skóry;
3. uszkodzenie białek skórnych, np. denaturację keratyny;
4. pęczenie błon komórkowych i włókien kolagenowych; pęczenie to może zachodzić w czasie chwilowego nadmiernego nawodnienia skóry (np. w czasie kąpieli), a następnie, po jego ustąpieniu, pojawia się przesuszenie skóry i łuszczenie [16];
5. cytotoksyczność [17], przejawiająca się uszkodzeniem bariery skórnej i nieodwracalną zmianą jej przepuszczalności (podaje się następujący szereg malejącej cytotoksyczności detergentów [4]: kationowe = amfoteryczne > anionowe > niejonowe);
6. podrażnienie skóry [18], zależne od czasu oddziaływania detergentu, jego stężenia i częstotliwości używania;
7. możliwość uczulania czyli alergizacji (znanym czynnikiem uczulającym jest betaina kokamidopropylowa [19], *cocamidopropyl betaine*).

Przy obecnym masowym stosowaniu detergentów, zarówno jak chodzi o ilość i częstotliwość używania, oddziaływanie drażniące na skórę tego typu związków jest stosunkowo niewielkie, jak również rzadko obserwuje się alergię na surfaktanty.

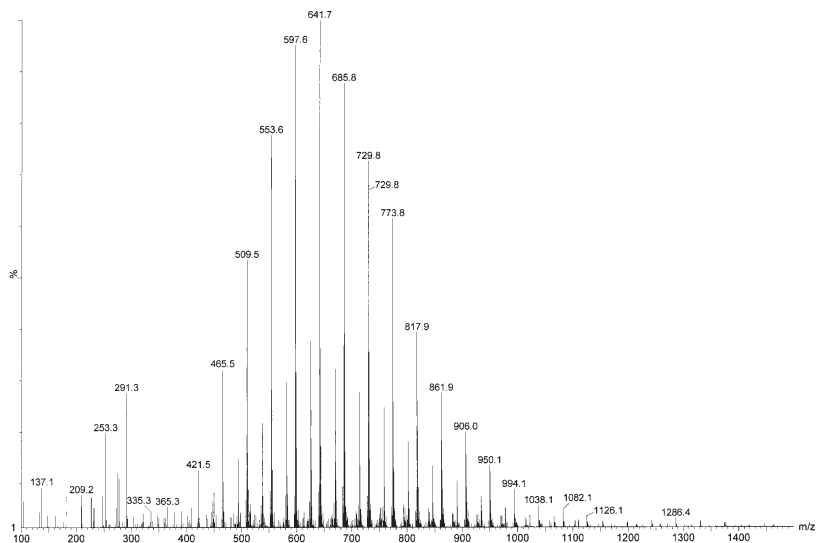
7. Analiza detergentów, występujących w kosmetykach

Wykrywanie i oznaczanie detergentów w preparatach kosmetycznych nie

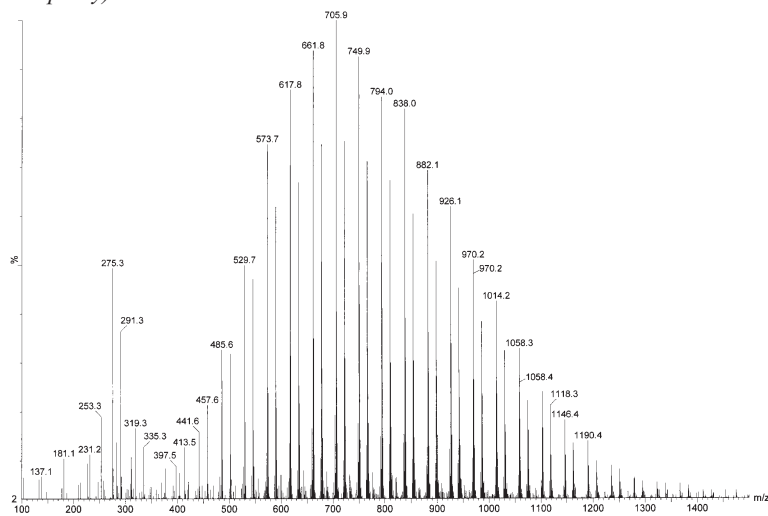
jest łatwym zadaniem, pamiętając że kosmetyki są często wieloskładnikowymi kompozycjami bardzo różnorodnych komponentów. Najczęściej stosuje się rozdział preparatu na grupy składników o zbliżonych cechach fizykochemicznych, a następnie współznaczenie kilku składników. Wachlarz stosowanych metod analitycznych jest bardzo szeroki i obejmuje między innymi techniki chromatograficzne, zwłaszcza chromatografię cieczową [20-24] chromatografię gazową w połączeniu ze spektrometrią masową z użyciem różnorodnych typów jonizacji [25, 26] elektroforezę kapilarną [27, 21], miareczkowanie potencjometryczne [28], chromatografię cienkowarstwową [29], metody spektrofotometryczne i dyfuzyjne NMR [30]. Szczególnie użyteczne są metody oparte na rozdziale preparatu przy użyciu wydajnej chromatografii cieczowej (HPLC), a następnie detekcji i identyfikacji poszczególnych składników za pomocą metod spektrofotometrycznych lub spektrometrii mas. Wśród pozycji literaturowych, poświęconych analizie surfaktantów w kosmetykach należałoby wymienić „Surfactants in Cosmetics” [31] pod redakcją M. Riegera i L. Rhein.

W spektrometrach masowych, sprzężonych z chromatografem cieczowym lub gazowym, stosowana jest najczęściej metoda jonizacji analitu przez elektrozpylanie (*electrospray ionization, ESI*). Jednak duża część surfaktantów silnie interferuje z ESI, powodując supresję jonizacji [32]. Przyjmuje się, że jest to spowodowane przez oddziaływanie kulombowskie pomiędzy przeciwnie naładowanymi jonami roztworu i surfaktantu w kropelkach, wytwarzanych w ESI. Metodą alternatywną może być zastosowanie spektrometrii mas z jonizacją przez desorpcję laserową z użyciem matrycy i analizatorem czasu przelotu (MALDI-TOF). Stosując jonizację MALDI MS nie ma potrzeby rozpylania roztworu analitu i wytwarzania spreju, a jony próbki są desorbowane z matrycy stałej po odparowaniu rozpuszczalnika, przez co oddziaływanie z rozpuszczalnikiem zostaje wyeliminowane.

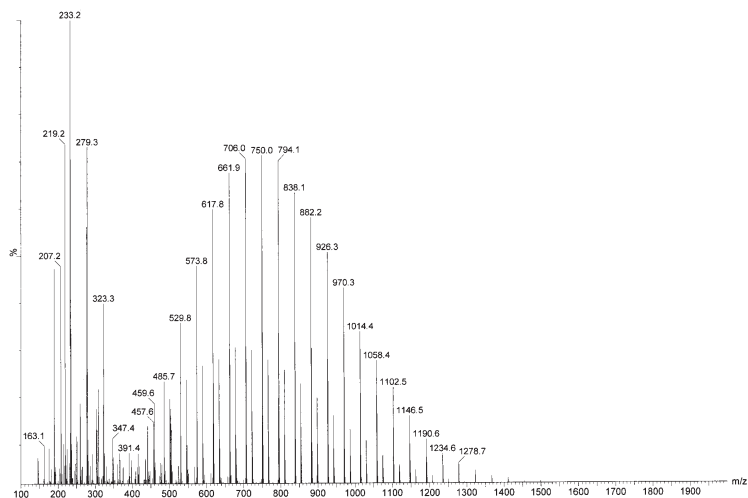
Rysunki 25-27 przedstawiają widmo masowe MALDI-TOF handlowego środka myjącego, zawierającego detergent typu poloksameru, otrzymane na aparacie Waters Q-TOF Premier z zastosowaniem kwasu 2,5-dihydroksybenzoesowego (DHB) i materiału mezoporowatego jako matrycy. Na widmie widać charakterystyczną dla materiałów polimerowych dystrybucję masy (krzywa gaussowska) oraz różnicę masy pomiędzy kolejnymi pikami, wynoszącą 44 jednostki, odpowiadającą grupom $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ łańcucha polioksaeetylenowego.



Rys. 25. Widmo masowe MALDI-TOF w trybie jonów dodatnich środka myjącego, zawierającego detergent z łańcuchem polioksaetylenowym (widmo zarejestrowane przez autorów pracy)



Rys. 26. Widmo masowe MALDI-TOF w trybie jonów dodatnich środka myjącego, zawierającego detergent z łańcuchem polioksaetylenowym (widmo uzyskane przez autorów pracy)



Rys. 27. Widmo masowe MALDI-TOF w trybie jonów dodatnich środka myjącego, zawierającego detergent z łańcuchem polioksaetylenowym (widmo zarejestrowane przez autorów pracy)

Podsumowanie

Stosowanie surfaktantów w kosmetykach jest powszechne, a skala ich użycia stale wzrasta. Detergenty syntetyczne działają często łagodniej od tradycyjnych mydeł, a w kompozycjach z innymi składnikami nadają się do pielęgnacji skóry wrażliwej, w tym delikatnej skóry dziecięcej.

W handlowych produktach myjących rzadko występuje pojedynczy detergent; najczęściej mamy do czynienia z mieszaninami kilku środków powierzchniowo czynnych, które mogą działać synergistycznie albo antagonistycznie. Przez dobór właściwych proporcji składników możemy kontrolować kompleksowe działanie produktu kosmetycznego. Wymaga to jednak szczegółowej wiedzy co do podstaw molekularnych oddziaływania (również wzajemnego) tych związków, a jest ona nadal niekompletna. Rozwój tej wiedzy jest bardzo istotny dla polepszania formulacji preparatów kosmetycznych.

W analizie surfaktantów, obok chromatografii, znaczącą rolę odgrywa spektrometria mas. Metodę tę charakteryzuje duża czułość i niski próg wykrywalności. W ostatnich latach w spektrometrii mas zauważa się odejście od tradycyjnych „twardych” sposobów jonizacji próbki („*electron-impact*” i chemicznej) w kierunku technik „miękkiej” jonizacji ESI i MALDI.

Literatura

1. J. Przondo, „Związki powierzchniowo czynne i ich zastosowanie w produktach chemii gospodarczej”, Wydawnictwo Politechniki Radomskiej, Radom, 2007
2. http://www.pcc.rokita.pl/bazy/www.nsf/id/PL_Surfaktanty_Klasyfikacja_Zastosowanie, dostęp 3.10.2011
3. A. W. Johnson; Overview: fundamental skin care – protecting the barrier; *Dermatol. Ther.* 2004, **17**, 1-5
4. E. Bárány, M. Lindberg, M. Lodén; Biophysical characterization of skin damage and recovery after exposure to different surfactants; *Contact Dermatitis* 1999, **40**, 98-103
5. M. Corazza, M. M. Lauriola, M. Zappaterra, A. Bianchi, A. Virgili; Surfactants, skin cleanser protagonists; *JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology)* 2010, **24**, 1-6
6. M. Friedman, R. Wolf, Chemistry of soaps and detergents: various types of commercial products and their ingredients; *Clin. Dermatol.* 1996, **14**, 7-13
7. „Encyklopedia techniki, Chemia”, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 1965
8. „Kompedium terminologii chemicznej”, Z. Stasiecka, O. Achmatowicz, Wyd. ZamKor Kraków 2005
9. <http://www.nt.if.pwr.wroc.pl/kwazar/materia/146194/historia.html>, dostęp 31.05.2011r
10. http://www.sciaga.pl/tekst/52475-53-mydla_i_sztuczne_detergenty, dostęp 03.10.2011
11. W. Malinka; „Zarys chemii kosmetycznej”; Volumed Wrocław 1999
12. M. Molski, „Chemia piękna”; Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2009
13. A. Marzec; „Chemia kosmetyków”; Wyd. Dom Organizatora, Toruń 2005
14. <http://www.chemical.pl/artykuly/chemical-review/6371/zwiazki-powierzchniowo-czynne-w-kosmetykach-8211-bezpieczenstwo-i-funkcjonaln.html>, dostęp 05.06.2011
15. M. Loden, I. Buraczewska, F. Edlund; The irritation potential and reservoir effect of mild soap; *Contact Dermatitis* 2003, **49**, 91-96
16. C. L. Froebe, F. A. Simion, L. D. Rhein, R.H. Cagan, A. Kligman; Stratum corneum lipid removal by surfactants: relation to in vivo irritation; *Dermatologica* 1990, **181**, 227-283
17. I. Effendy, H. I. Maibach; Surfactants and experimental irritant contact dermatitis; *Contact Dermatitis* 1995, **33**, 217-225

18. Fisher's; *Contact Dermatitis*; Ed. 4, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1995, 288-291 i 349-351
19. I. Effendy, H. I. Maibach; Detergent and skin irritation; *Clin. Dermatol.* 1996, **14**, 15-21
20. H. S. Klaffke, T. Neubert, L. W. Kroh; Analysis of alkyl polyglucosides using liquid chromatographic methods; *Tenside, Surfactants, Detergents* 1998, **35**(2), 108-111
21. W.-C. Lin, S.-T. Lin, S.-L. Shu; Comparison of analyses of surfactants in cosmetics using high-performance liquid chromatography and high-performance capillary electrophoresis; *J. Surfactants Detergents* 2000, **3**(1), 67-72
22. Y. H. Lee, E. S. Jeong, H. E. Cho, D.-C. Moon; Separation and determination of polystyrene glycol fatty acid esters in cosmetics by a reversed-phase HPLC/ELSD; *Talanta* 2008, **74**(5), 1615-1620
23. A. Tegeler, W. Ruess, E. Gmahl; Determination of amphoteric surfactants in cosmetic cleansing products by high-performance liquid chromatography on cation-exchange column; *J. Chromatogr. A*, 1995, **715**(1), 195-198
24. Y. Miyamae, T. Matsumoto, K. Yoshizawa, J. Tsuchiya; Determination of cationic and nonionic surfactants using LC/MS; *Bunseki Kagaku* 2002, **51**(10), 921-927
25. P.-C. Tsai, W.-H. Ding; Determination of alkyltrimethylammonium surfactants in hair conditioners and fabric softeners by gas chromatography-mass spectrometry with electron-impact and chemical ionization; *J. Chromatogr. A*, 2004, **1027**(1-2), 103-108
26. J. Hübner, R. Taheri, D. Melchior, H.-W. King, S. Gab, O. J. Schmitz; Analysis of tensides in complex samples with comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry; *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, **388**(8), 1755-1762
27. K. Heinig, C. Vogt; Determination of surfactants by capillary electrophoresis; *Electrophoresis* 1999, **20**(15-16), 3311-3328
28. M. Gerlache, Z. Sentürk, J. C. Viré, J. M. Kauffmann; Potentiometric analysis of ionic surfactants by a new type of ion-selective electrode; *Anal. Chim. Acta* 1997, **349**(1-3), 59-65
29. R. Matissek; Thin-layer chromatographical investigations to identify surfactants in shampoos, foam baths and soaps; *Tenside Detergents* 1982, **19**(2), 57-66
30. M. Verbrugghe, E. Cocquyt, P. Saveyn, P. Sabatino, D. Sinnaeve, J. C. Martins, P. Van der Meeren; Quantification of hydrophilic ethoxylates

- in polysorbate surfactants using diffusion ^1H NMR spectroscopy; J. Pharm. Biomed. Anal. 2010, **51**(3), 583-589
31. „Surfactants in Cosmetics”, 2nd edn, M. M. Rieger, L. D. Rhein (Eds.), Vol. 68. Marcel Dekker, New York, 1997
 32. K. L. Rundlett, D. W. Armstrong; Mechanism of signal suppression by anionic surfactants in capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry; Anal. Chem. 1996, **68**, 3493

Rozdział 5

Wykorzystanie elektronicznego nosa w badaniu wyrobów perfumeryjnych

Marta Wieczorek, Bogusława Łęska
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Wstęp

Dopiero w XIX stuleciu społeczeństwo zaczęło doceniać pielęgnację ciała i rozpoczęło regularne dbanie o jego czystość. Postęp medycyny sprawił, że ludzie zrozumieli, iż codzienna higiena osobista może zapobiec wielu groźnym chorobom spowodowanym przez bakterie. Szybki rozwój przemysłu chemicznego po II wojnie światowej znalazł swoje odbicie także w dziedzinie wytwarzania wyrobów kosmetycznych. Rozpoczęto produkcję kosmetyków na skalę masową, dzięki czemu stały się ogólnodostępne i tanie. Ludzie zdali sobie sprawę, że w całkiem niedrogi sposób mogą sobie pozwolić na odrobinę luksusu.

Z biegiem czasu potencjalni klienci zaczęli wymagać od produktów kosmetycznych coraz więcej. Firmy kosmetyczne prześcigały się w coraz to nowych technologiach i reklamie, aby zdobyć jak najwięcej nabywców danego wyrobu. Poszczególne koncerny zrozumiały, jak wielką rolę w powodzeniu produktu może odegrać jego zapach. Atrakcyjna woń często ma zasadnicze znaczenie w sukcesie danego artykułu, ponieważ jest to cecha, którą konsumenci mogą łatwo i szybko ocenić oraz stwierdzić, czy spełnia ona ich wymagania. W dzisiejszych czasach obserwuje się więc wyraźny wzrost zużycia substancji zapachowych. Spowodowało to znaczący wzrost konkurencji między markami, w tych samych sektorach produktów perfumeryjnych. Nic więc dziwnego, że aromat wyrobu jest oceniany, zanim gotowy produkt trafi do rąk klienta. Najczęściej zapach był poddawany analizie sensorycznej, co gwarantowało powtarzalność i odtwarzalność wyników, dzięki przestrzeganiu ustalonych procedur. Analiza sensoryczna polega na zbadaniu jakości za pomocą zmysłów przez wykwalifikowany zespół ludzi. Wraz z rozwojem nauki ocena zapachów

była przeprowadzana innymi sposobami, np. z wykorzystaniem chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią masową. Naukowcy dążyli jednak do stworzenia urządzenia, które w szybki sposób identyfikowałoby zapach. Tak powstało nowoczesne urządzenie zwane elektronicznym nosem [1, 2].

W niniejszej pracy przedstawiono opis wyrobów niektórych perfumeryjnych oraz możliwości wykorzystania „elektronicznego nosa” w ocenie ich jakości.

Zmysł węchu

Budowa i mechanizm działania

Zmysł węchu człowieka składa się z dwóch podstawowych elementów – rzęsek węchowych zlokalizowanych w górnej części komory nosowej oraz opuszki węchowej położonej nad kością sitową rozdzielającą komorę nosową od mózgu. Rzęski węchowe (włoski węchowe) są elementem całego systemu węchowego, w którym następuje kontakt substancji zapachowych dostających się wraz z powietrzem do nosa, ze strukturami białkowymi, z jakich zbudowane są receptory [3].

W 1991 roku dwójka amerykańskich uczonych: Linda B. Buck i Richard Axel odkryła mechanizm działania węchu, za które to w 2004 roku otrzymała Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny. Mechanizm ten polega na tym, że geny rozpoczynają biosyntezę receptorów w nabłonku węchowym, którego zadaniem jest wyłapywanie cząsteczek zapachowych z powietrza. Następnie przekazują impulsy nerwowe, które przebiegają z komórki na komórkę poprzez znajdujące się między nimi kontakty-synapsy. Odpowiednie ośrodki w mózgu zachowują i utrwalają informację o zapachu w formie śladu pamięciowego, tak zwanego engramu. Badania uczonych wykazały obecność milionów receptorów, z których każdy jest kodowany przez inny gen. Następnie zostaje wysyłany impuls do systemu nerwowego w wyniku kontaktu z molekułą zapachową. Charakter tego impulsu, a więc rodzaj odczuwanego zapachu jest zależny od budowy przestrzennej cząsteczki związku zapachowego, jej aktywnych podstawników, momentu dipolowego oraz ładunku elektrycznego [4, 5]. Mechanizm procesu jaki zachodzi między cząsteczką substancji zapachowej a białkiem, z jakiej składa się receptor, nie odbiega zbyt wiele od koncepcji Amoor’a. Jest on twórcą teorii „zamka i klucza”, w której zakłada, że zapach jest bezpośrednio związany z kształtem cząsteczki [6-8].

Axel i Buck odkryli ponad 1000 genów (stanowi to 3% naszego genomu), z których każdy odpowiada wytworzeniu jednego konkretnego typu receptora węchowego, związanego z białkiem typu G(GPCR-G protein-coupled receptors). Receptory znajdują się na powierzchni komórek węchowych, które wyściełają nabłonek nosa. Każda komórka ma tylko jeden typ receptora, dlatego

jest w stanie wykryć tylko niektóre substancje odpowiadające jej specyficznej budowie. Teoria Amoore'a znajduje więc swoje potwierdzenie w bardziej skomplikowanej formie. Wszystkie receptory należą do tej samej rodziny białek, ale mogą się różnić sekwencją aminokwasów lub długością łańcucha peptydowego, czego wynikiem jest zróżnicowanie ich reakcji na różne związki zapachowe. Kiedy cząstki zapachowe, zwane sygnałami zapachowymi, trafiają na receptory zapachowe, w wyniku oddziaływań receptor-cząsteczka dochodzi do zmiany konformacji białka błonowego [3, 9, 10]. Następuje aktywacja białka typu G (trifosforan guanozyny), które następnie stymuluje enzym adenylocyklazę. Powoduje to konwersję cząsteczki energetycznej trifosforanu adenozy (ATP) do cyklicznego 3'5'-cyklomonofosforanu adenozy (cAMP). Z kolei następuje aktywacja kanału jonowego i jony dodatnie już mogą dostać się do wnętrza komórki. Proces ten powoduje przesłanie impulsu nerwowego (krótki, bezpośredni sygnał) do kłębuszków węchowych zlokalizowanych w opuszcze węchowej³. Wykazano, że takie same receptory kierują bodźce do tych samych kłębuszków. Liczba różnych kłębuszków węchowych wynosi około 2000, czyli dwa razy więcej niż różnych receptorów. Wraz ze wzrostem stężenia zapachu dochodzi także do wzrostu ilości odpowiednich kłębuszków. Po segregacji informacji w kłębuszkach i transmisji do głównej opuszki węchowej, w mózgu następuje wędrówka do odpowiednich miejsc w korze mózgu, a następnie do wyższych obszarów korowych: podwzgórza, jądra migdałowatego i hipokampu. Tam są odpowiednio przetwarzane i łączone do świadomego lub podświadomego rozpoznania zapachu. Następnie zachodzi skojarzenie go z zarejestrowanymi w pamięci danymi.

Nabłonek wyścielający nos człowieka ma około 5 cm² i zawiera miliony komórek węchowych. 70% genów węchu jest jednak nieaktywna. Geny czynne pozwalają nam odróżnić od 4 do 10 tysięcy zapachów, a profesjonalści potrafią wyczuć nawet 30 tysięcy różnych zapachów [3, 9, 10].

Wpływ zmysłu węchu na życie człowieka

Zmysły ludzkie mają podstawowe znaczenie w życiu każdego człowieka. To one sprawiają, że jesteśmy zdolni reagować na zewnętrzne bodźce, służą komunikacji ze światem zewnętrznym i otwierają nasz umysł na całe bogactwo doznań. Wyróżniamy następujące zmysły: wzrok, słuch, smak, węch, dotyk oraz zmysł równowagi. Dany obszar mózgu jest przystosowany do odczuwania konkretnych wrażeń i doznań. Aby człowiek mógł prawidłowo funkcjonować wszystkie zmysły muszą ściśle ze sobą współpracować [11].

Przez większość ludzi powonienie jest uważane za jeden z mniej przydatnych zmysłów. Jest to wynikiem tego, że wraz z rozwojem cywilizacji

większe znaczenie zyskał zmysł wzroku i słuchu, a bodźce zapachowe stały się drugorzędne. Rzeczywiste znaczenie zmysłu węchu może być także niedoceniane z powodu tego, że w dużo większym stopniu wpływa on na ludzką podświadomość, niż świadome wrażenia. W momencie ograniczenia innych, bezpośrednio działających zmysłów, to właśnie zmysł węchu dostarcza wielu ważnych informacji o otoczeniu [12, 13].

W trakcie ewolucji organizmy żywe wykształciły sposoby wykrywania i rozpoznawania otaczających je substancji zapachowych. Pierwotnie człowiek kierował się w dużej mierze zmysłem węchu. Mechanizm ten był niezbędny do przeżycia. Zapach mógł dawać sygnał zagrożenia zarówno ze strony zjawisk przyrody jak i innych istot żywych. Dzięki temu zmysłowi noworodki ssaków znajdują drogę do piersi matki. Woń daje także informację o gotowości i atrakcyjności partnera seksualnego. Bodziec zapachowy, jako że nie działa tylko na świadomość, powoduje także podświadome reakcje i zachowania na zapachy, których świadomie nawet nie wyczuwamy [3, 9].

Zmysł węchu jest zmysłem skojarzeniowym. W porównaniu do wrażeń odbieranych pozostałymi zmysłami, zapachu nie potrafimy w jednoznaczny sposób opisać. Nie dysponujemy obiektywnymi nazwami i każde słowo użyte do ich określenia jest rezultatem skojarzenia nazwy określającej zapach z zapamiętanym źródłem tej woni. Również duże znaczenie mają okoliczności w jakich dany bodziec zapachowy został odebrany, ponieważ pozostające w pamięci wrażenie zapachowe są ściśle z nimi związane. Towarzyszący przeżyciu zapach może utrwalić się na stałe w podświadomości i przywoływać przeżywane wtedy emocje, za każdym razem kiedy pojawi się on w otoczeniu. Intensywność i trwałość skojarzeń bodźców węchowych z okolicznościami ich odebrania i zapamiętania, często wykorzystuje się do uzyskania określonych efektów. Skoro zapachy w tak dużym stopniu wpływają na nastroje człowieka nic dziwnego, że stanowią podstawę aromaterapii i coraz bardziej docenia się ich wpływ w kosmetyce [3-6].

Człowiek z wielu powodów stara się zmienić swój zapach naturalny, szczególnie, że nie zawsze jest on przyjemny. Kosmetyki, środki higieny, perfumy i inne produkty służą zmianie zapachu człowieka, które ma na celu wtopienie się w otoczenie, albo wręcz przeciwnie wyróżnienie się z tłumu. Liczba substancji i wyrobów dająca ten efekt jest ogromna, a co więcej ciągle rośnie. Laboratoria i firmy na całym świecie prowadzą niezwykle szerokie i kosztowne badania, aby znaleźć nowe substancje zapachowe, które zaspokajają potrzeby rynku^{3,9}. Do wyrobów perfumeryjnych zaliczamy właśnie te kosmetyki, których głównym lub jedynym zadaniem jest nadanie skórze lub otoczeniu człowieka zapachu charakterystycznego dla zawartej w nim kompozycji zapachowej [14].

Charakterystyka wyrobów perfumeryjnych

Skład chemiczny

W produkcji współczesnych wyrobów perfumeryjnych stosuje się przede wszystkim wodę, alkohol etylowy (ewentualnie inny nośnik) oraz odpowiednio dobraną kompozycję zapachową. W przeważającej części są to roztwory wodno-alkoholowe, które różnią się odmienną zawartością alkoholu etylowego w gotowym produkcie oraz stężeniem i składnikami koncentratu zapachowego. W ich skład wchodzi również dodatki takie jak: utrwalacze i barwniki.

Woda użyta do wytworzenia tych produktów powinna spełniać odpowiednie wymogi. Musi być wolna od zanieczyszczeń, nie może mieć barwy, zapachu ani smaku oraz nie powinna wydzielać osadów. Najczęściej do wyrobu perfum stosuje się wodę destylowaną lub dejonizowaną [11].

Alkohol etylowy C_2H_5OH jest alkoholem jednowodorotlenowym i doskonale rozpuszcza pozostałe składniki używane w perfumiarstwie, np. olejki eteryczne, czy barwniki. Ma właściwości dezynfekujące i bakteriobójcze, dlatego zawartość etanolu powyżej 15% powoduje zabezpieczenie preparatu przed drobnoustrojami. Dzięki temu nie trzeba już używać innych syntetycznych konserwantów, których dopuszczalne stężenie w produkcie często jest ściśle określone przepisami. Na skórze pozostawia uczucie chłodu i świeżości, co często jest wykorzystywane w wodach kolońskich i mgiełkach do ciała. W produkcji wyrobów kosmetycznych używa się skażonego alkoholu etylowego [15].

Kompozycja zapachowa jest mieszaniną naturalnych (pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego) lub syntetycznych substancji zapachowych, dobranych w taki sposób, aby nadać odpowiedni zapach wyrobom oraz spełniać wymagania w zakresie lotności, trwałości oraz bezpieczeństwa na skórze człowieka. Liczba składników stosowanych w esencjach wynosi około 3-4 tysięcy. Ich liczba nie jest jednak dokładnie sprecyzowana ze względu na to, że firmy wciąż produkują nowe substancje zapachowe lub modyfikują stare, w taki sposób, aby ich skład był trudny i nieoptymalny do rozszyfrowania. Składniki kompozycji zapachowych możemy podzielić ze względu na źródło pochodzenia:

- naturalne substancje zapachowe pochodzenia roślinnego: olejki eteryczne, absoluty, żywice, pomady, izolaty, konkrety;
- naturalne substancje zapachowe zwierzęce: nastawy, ekstrakty, tynktury;
- syntetyczne substancje zapachowe: alkohole, aldehydy, ketony, estry;
- substancje zapachowe identyczne z naturalnymi: cytral (cytryna), eugenol (goździk), jonon (fiołek), wanilina (wanilia) [14].

Utrwalacze są dodawane w niewielkiej ilości do kompozycji zapachowych, tak aby maksymalnie utrwalić substancję zapachową środkowej fazy (nuty serca),

przez co produkt osiąga trwałość. Stosowane utrwalacze to np.: żywice i balsamy (żywica benzoesowa, styraks), piżmo, cybet, a także związki otrzymywane syntetycznie (ftalan dwuetylowy, ester benzylowy kwasu benzoesowego). Do wyrobów perfumeryjnych dodaje się także barwniki w celu poprawy barwy gotowego produktu [11].

Składniki wyrobów perfumeryjnych

Poszczególne typy wyrobów perfumeryjnych różnią się zawartością kompozycji zapachowej i alkoholu. Analogiczne roztwory można uzyskać w postaci aerozoli lub w opakowaniach zaopatrzonych w rozpylacz.

Tabela 1. Zawartość kompozycji zapachowych i stężenia alkoholu w wyrobach perfumeryjnych [14]

Typ, nazwa francuska	% kompozycji zapachowej	Stężenie alkoholu %
Perfумы skoncentrowane (Extrait)	15-30	90-95
Perfумы (Parfum)	10-20	90-95
Woda perfumowana (Eau de Parfum)	8-15	80-90
Woda toaletowa (Eau de toilette)	4-8	około 80
Woda kolońska (toaletowa) (Eau de Cologne)	3-5	około 70
Woda pachnąca (Splash Cologne/ Eau Fraiche)	1-3	około 70

Tabela 2. Zawartość kompozycji zapachowych w wyrobach perfumeryjnych w aerozolu [14]

Typ	% kompozycji zapachowej	Etanol %	Butan %
Perfумы	8	52	40
Wody toaletowe	3	52	45
Wody męskie (kolońskie)	2	63	35

Perfумы (Parfum) alkoholowe roztwory, zawierające do 20% kompozycji zapachowej. Stanowią najsilniejszy i najbardziej trwałe wyroby perfumeryjne. Trwałość zapachu w temperaturze 18-25°C nie powinna być krótsza, niż 48 godzin.

Woda perfumowana (Eau de Parfum) – produkt zawierający do 15% kompozycji zapachowej. Mieści się między perfumami a wodą toaletową, wymyślony głównie w celu zmniejszenia kosztów wytworzenia. Zapach wody perfumowanej powinien być trwalszy, niż w przypadku wody toaletowej.

Woda toaletowa (Eau de Toilette) – zawiera do 8% kompozycji zapachowej.

Wody męskie charakteryzują się mniejszym stężeniem wynoszącym około 5%. Trwałość zapachu w temperaturze 18-25°C powinna wynosić przynajmniej 24 godziny.

Woda kolońska (Eau de Cologne) – esencja zapachowa stanowi około 3-5%, przez co posiada najslabszy zapach i najmniejszą trwałość, która powinna wynosić 1 godzinę. W tym produkcie zapach odgrywa jednak mniejszą rolę, ponieważ głównym zadaniem wód jest odświeżanie i tonizacja skóry.

Woda pachnąca (Splash Cologne/ Eau Fraiche) – koncentrat zapachowy wynosi około 1-3%. Są to bardzo delikatnie perfumowane roztwory, których głównym zadaniem jest odświeżanie. Często są stosowane w krajach o ciepłym klimacie, gdzie stosuje się je do spryskiwania ciała po kąpieli [11, 14].

Rzadziej stosowanymi wyrobami perfumeryjnymi są perfumy bezalkoholowe. Mogą one występować w różnej formie. Produkty te mają bardziej skomplikowany skład niż wyroby alkoholowe, ponieważ muszą zawierać rozpuszczalniki i syntetyczne nośniki kompozycji zapachowych. W perfumach w płynie, alkohol został zastąpiony innymi rozpuszczalnikami, np. glikolem dipropylenowym lub mirystynianem izopropylu. W perfumach w kremie jako nośnik wykorzystuje się natomiast emulsje typu O/W, rzadziej W/O. Koncentrat zapachowy może być także wprowadzony na podłoże stałe, które ma postać żelową lub sztyftu na bazie woskowo-tłuszczowej. Korzenie takich form kosmetyków sięgają starożytności, a dzisiaj są szczególnie popularne w krajach Islamu [3, 11, 14].

Tabela 3. Zawartość kompozycji zapachowych w wyrobach perfumeryjnych bezalkoholowych [3]

Typ wyrobu	Nośnik	Zawartość kompozycji %
Perfumy ciekłe bezalkoholowe	Glikol dipropylenowy, mirystynian izopropylu, oleje roślinne lub mineralne	3-25
Perfumy w kremie (Creme Parfum)	Emulsje kremowe typu O/W, rzadziej W/O	6-12
Perfumy w sztyfcie	Woski, bazy typu kredek do warg, emulsje twarde	5-20
Aerozole bezalkoholowe	Propan-butan, ditlenek węgla, powietrze rozpuszczalniki bezalkoholowe	5-25
Żele i emulsje odświeżające płynne lub półpłynne	Bazy żelowe i emulsje typu O/W lub rzadziej W/o	2-8
Pudry i zasyпки perfumowane	Talk i inne bazy pudrowe	2-15

Do innych wyrobów perfumeryjnych, w których zawartość kompozycji jest zdecydowanie mniejsza (wynosi około 0,1-1,5%) niż w powyższych produktach, możemy zaliczyć: preparaty do kąpieli (proszki, płyny, oleje), pomandry, saszetki, świece zapachowe, kremy i mleczka do ciała, saszetki, zawieszki oraz inne produkty służące perfumowaniu powietrza [3, 14].

Przemiany kompozycji zapachowej na skórze

W skład kompozycji zapachowej powinno wchodzić 20-25% substancji szybko ulatniających się (nuta górna, głowy), 20-25% składników średnio lotnych (nuta środkowa, serca) oraz 50-55% substancji wolno ulatniających się, bardzo trwałych (nuty dolne, podstawy, bazy, głębi).

Nuta górna występuje bezpośrednio po nałożeniu perfum na skórę, po ulotnieniu się alkoholu. Do stworzenia tej bazy wykorzystuje się najczęściej olejki cytrusowe (pomarańczowy, cytrynowy, limonkowy). Faza ta nadaje produktowi świeżość i lotność, ale nie ma wpływu na zapach, gdyż jest wyczuwalna tylko kilka minut.

Nuta główna obejmuje trwalsze nuty zapachowe, które decydują o zapachu kompozycji. Jest wyczuwalna od czasu zupełnego ulotnienia się rozpuszczalnika i łatwo lotnych olejków i trwa około 2 godzin. Tworzą ją najczęściej nuty kwiatowe, np. ylang-ylang, róża, jaśmin, lawenda. Często kwiatowy charakter jest łamany przez dodatek akcentów owocowych, korzennych.

Nuta bazy jest wyczuwalna po około 20 minutach do godziny po spryskaniu skóry i trwa przynajmniej kilka godzin. Składa się z najmniej lotnych, czyli najbardziej trwałych składników zapachu. Ich obecność nadaje perfumom większą trwałość, ponieważ spowalniają one ulatnianie składników pierwszej i drugiej fazy. Nuta głębi składa się głównie z zapachów drzewnych i korzennych oraz utrwalaczy. Charakteryzują się one wonią ciężką i słodką. Do najczęściej wykorzystywanych substancji należą: drzewo sandałowe, cyprys, piżmo, wanilia, cedr, cynamon i kolendra. Na zapach tej nuty mają też wpływ inne czynniki takie jak: skład warstwy hydrolipidowej konkretnej osoby, stan zdrowia, sposób odżywiania oraz zażywanie niektórych leków.

W zależności od przeznaczenia wyrobu perfumeryjnego, proporcje między ilościami danych faz mogą się zmieniać. W produktach, które powinny długo utrzymywać się na skórze, dominują nuty główne i dolne (perfumy, woda toaletowa). Natomiast w preparatach, w których zapach ma zniknąć po jego użyciu (wody kolońskie, żele pod prysznic, szampony) dominują nuty górne, które ulatniają się bardzo szybko, nie pozostawiając żadnego zapachu [15, 16].

Technologia produkcji wyrobów perfumeryjnych

Proces technologiczny otrzymywania wyrobów perfumeryjnych najogólniej polega na rozpuszczeniu kompozycji zapachowej w etanolu, następnie pozostawieniu roztworu na czas dojrzewania oraz jego filtracji. W praktyce etapy te wymagają odpowiedniego doświadczenia i urządzeń. Najtrudniejszą operacją jest dobranie odpowiedniej kompozycji zapachowej oraz otrzymanie absolutnie klarownego i barwnie powtarzalnego roztworu esencji w rozpuszczalniku.

1. Kompozycja

Perfumiarz musi dobrać odpowiednie składniki wchodzące w skład kompozycji zapachowej, uwzględniając przeznaczenie gotowego produktu. Musi wziąć pod uwagę zapachy związków oraz możliwość reakcji poszczególnych składników ze sobą. W ten sposób zostaje wytworzona kompozycja zapachowa do konkretnego wyrobu perfumeryjnego.

2. Rozpuszczanie

Wybraną kompozycję zapachową rozcieńcza się, wlewając ją do mieszanego alkoholu. Nie można dopuścić do wytrącania się zawiesiny składników kompozycji lub zmętnienia roztworu. Najczęściej w procesie rozpuszczania stosuje się stalowe zbiorniki z mieszadłami propellerowymi, które zastępują stosowane wcześniej odstożniki kamionkowe.

3. Odstawianie i dodawanie wody

Gotowy roztwór kompozycji zapachowej i alkoholu pozostawia się na kilka dni. W tym czasie zakończą się wszystkie reakcje chemiczne poszczególnych składników kompozycji. Następnie dodaje się odpowiednią ilość wody destylowanej. Dolewa się ją powoli, cienkim strumieniem, jednocześnie mieszając. Taką procedurę stosujemy w preparatach, do których wytworzenia stosujemy stężenie alkoholu etylowego przekraczające 70%.

W wyrobach perfumeryjnych, w których stężenie etanolu jest niższe, kompozycję zapachową dodajemy do już rozcieńczonego wodą alkoholu. Ma to na celu uniknięcie zmętnienia, które przeważnie jest spowodowane obecnością terpenów w olejkach eterycznych. Aby uniknąć tego efektu często stosuje się więc olejki odterpenowe. Zazwyczaj kolejność mieszania kompozycji zapachowej z alkoholem i wodą opracowuje się w zależności od wyników badań laboratoryjnych.

4. Dojrzewanie

Tak przygotowany roztwór zwany nastawem, pozostawia się do leżakowania-

dojrzwiania. Czas dojrzwiania nastawów zależy od zawartości kompozycji zapachowej. W przypadku wód niskoprocentowych jest to około 1 miesiąca, dla wód toaletowych i perfumowanych wynosi on 1,5-3 miesiące, a dla perfum to około 3-6 miesięcy. Okres ten dla perfum skoncentrowanych, z dużą zawartością olejków eterycznych, wynosi nawet 12 miesięcy. W miarę dojrzwiania wody toaletowe i perfumy nabierają pełnego bukietu zapachu. W okresie leżakowania w nastawie zachodzą procesy chemiczne, takie jak: polimeryzacja, utlenianie, estryfikacja, hydroliza. Jest to najważniejszy etap, ponieważ decyduje on o jakości produktu końcowego.

W klasycznych metodach, w procesie dojrzwiania, stosowano niskie temperatury (15-16°C) długi czas trwania tego etapu. Dzisiaj w produkcji masowej często stosuje się metody mające na celu przyspieszenie procesów zachodzących w roztworze. W tym celu stosuje się podwyższoną temperaturę (38-40°C), mieszanie, ultradźwięki, napowietrzanie, a także naprzemienne przegrzewanie i chłodzenie. Proces leżakowania zostaje zakończony, kiedy zapach nastawu będzie zgodny z zapachem wzorca.

5. Wymrażanie

Po okresie dojrzwiania nastaw jest schładzany. Ma to na celu wytrącenie się z mieszaniny wosków i innych nierozpuszczalnych substancji z surowców naturalnych. Wymrażanie przeprowadza się w niskich temperaturach (około 0°C do -6°C). Temperaturę ustala się eksperymentalnie w warunkach laboratoryjnych. Zabieg chłodzenia ma też na celu uniknięcie mętnienia wyrobów perfumeryjnych w czasie ich przechowywania lub transportu w niskich temperaturach.

6. Filtrowanie

Po wymrożeniu nastawu, jest on dekantowany i filtrowany, czasami wirowany. Ma to na celu usunięcie zanieczyszczeń i innych nierozpuszczalnych w etanolu substancji. W procesie filtrowania stosuje się filtry-papierowe, z tkanin lub nowoczesne ceramiczne. Po tym etapie otrzymuje się klarowne roztwory alkoholowe, które mogą być w razie potrzeby dodatkowo barwione.

7. Konfekcjonowanie

Gotowy produkt jest poddawany odpowiednim badaniom kontrolnym. Sprawdzany jest jego zapach, barwa i klarowność. W razie niezgodności wyrobu ze wzorcem, produkt jest poprawiany, np. jeszcze raz filtrowany. Kiedy preparat spełnia wymogi, następuje jego rozlewanie do flakonów. Następnie jest etykietowany i pakowany do opakowań zbiorczych [3, 17].

Ocena jakości wyrobów perfumeryjnych

Do podstawowych kryteriów oceny jakości wyrobów perfumeryjnych możemy zaliczyć: trwałość zapachu, zawartość alkoholu etylowego, pożądanłość zapachu oraz ilość substancji dających się wysolić [18]. Ocena jakości wyrobów perfumeryjnych obejmuje zarówno metody klasyczne analizy jak i metody instrumentalne. Do metod klasycznych zaliczamy oznaczanie gęstości, skręcalności optycznej, współczynnika załamania światła, liczby kwasowej i estrowej oraz zawartości poszczególnych składników. Do metod instrumentalnych zaliczamy natomiast chromatografię gazową, gazowo-cieczową, spektrometrię masową, magnetyczny rezonans jądrowy oraz spektroskopię w podczerwieni. Metody te pozwalają określić z daną dokładnością jakościowy i ilościowy skład kompozycji zapachowej. Urządzenia, po odpowiednim zaprogramowaniu, mogą albo analizować porównawczo wszystkie elementy składowe preparatu, albo być selektywnie czułe na jeden rodzaj zapachu.

Najistotniejszym kryterium oceny jakości produktu zapachowego jest jednak jego zapach. Zapach gotowego wyrobu musi być zgodny ze wzorcem. Wymienione powyżej typy analiz klasycznych i instrumentalnych nie dają pewności, że otrzymamy zapach preparatu spełnia określone wymagania i nadaje się do użycia. Negatywne wyniki tych analiz mogą pokazać, że kompozycja zapachowa odbiega od normy analitycznej. Jednocześnie jednak może być idealna zapachowo, czego już urządzenie nie wykaże. Wynika z tego, że dana kompozycja mimo niezadawalających analiz, może zostać użyta w wyrobach. Może się też zdarzyć, że śladowe substancje lub zanieczyszczenia nie są identyfikowane, a zmieniają zapach w taki sposób, że niemożliwe jest jego zastosowanie w wyrobie. W praktyce produkcyjnej stosuje się często proste metody oceny jakości zapachowej. Zazwyczaj testy wykonuje zespół ludzi, specjalnie wyszkolonych, którzy są w stanie potwierdzić czy dana kompozycja zapachowa jest identyczna ze wzorcem. Jeśli tak nie jest, analizują czy dana próbka mimo różnic może zostać użyta w preparacie [3].

Rozwój nauki spowodował, że powstało urządzenie zwane elektronicznym nosem. Są to specjalne systemy sensoryczne, które w sposób idealny mogą porównać badaną próbkę ze wzorcem. Możliwe jest także dokonywanie analiz związków szkodliwych i zapachów odrażających, co stanowi problem, gdy testy wykonują ludzie. Dużym plusem jest także to, że elektroniczne nosy nie kierują się względami estetycznymi, więc wyniki pomiarów są niezależne od predyspozycji osoby przeprowadzającej badanie [1].

Elektroniczny nos

Budowa i mechanizm działania elektronicznego nosa

Elektroniczny nos jest wykorzystywany do identyfikacji zapachu danej mieszaniny. Określa się go jako “instrument składający się z zespołu elektronicznych sensorów chemicznych o częściowej selektywności i odpowiedniego układu identyfikującego, zdolnego do rozpoznania prostych lub złożonych zapachów” [19]. W porównaniu do metod instrumentalnych, nie służy do określenia poszczególnych składników mieszaniny tworzącej zapach wraz z oznaczeniem ich stężenia. Nie jest zatem konieczne ich rozdzielenie na poszczególne związki [20].

Działanie sztucznych nosów można porównać do przetwarzania bodźców zapachowych przez człowieka. Odbiór sygnałów u ludzi zachodzi przez receptory węchowe. W opisywanym urządzeniu zastąpione są one układem czujników i sensorów. Czujnik (sensor) znajduje się w niewielkiej komorze i ma za zadanie dostarczyć informację o mierzonej wielkości oraz zamienić ją na odpowiedni sygnał analityczny. Czujnik elektronicznego nosa wykrywa lotną substancję mieszaniny tworzącej zapach. Materiałem wykorzystywanym do ich budowy jest najczęściej przewodzący polimer, np. polianilina lub polipirol. Może także być wykonany z przewodnika elektronowego, np. SnO_2 lub TiO_2 . Powierzchnia czujnika jest pokryta warstwą innej substancji, która wychwytuje lotny składnik [10]. Później następuje przemiana energii z jednej formy w drugą, w tym wypadku informacja chemiczna zostaje zamieniona na sygnał elektryczny. Dzieje się tak, ponieważ przewodnik elektronowy lub przewodzący polimer reaguje na zmianę oporu.

Sensory mogą także pracować na innych zasadach. Najczęściej jest to zmiana potencjału, zmiana częstotliwości (mikrowagi kwarcowe) oraz z wykorzystaniem spektrometru masowego. Ciekawym przykładem sensora są biosensory zbudowane z materiału biologicznego, co jest spowodowane wrażliwością na czynniki zewnętrzne [1].

Na cykl pracy sztucznego nosa składają się trzy fazy: pobranie próbki zapachu, jej analiza oraz oczyszczanie (regeneracja) urządzenia. Aby wyniki pomiarów były powtarzalne i dokładne, do komory czujnika należy za każdym razem dostarczać taką samą ilość próbki zapachu. Po każdej próbie zapach z komory musi zostać usunięty, celem jej oczyszczenia i regeneracji. Czas regeneracji trwa zazwyczaj kilkadziesiąt sekund [21]. W urządzeniu mamy do czynienia najczęściej z kilkunastoma selektywnie działającymi czujnikami. Oznacza to, że czujnik reaguje tylko na określony rodzaj substancji, bez interferencji innych składników. Analiza poszczególnych sygnałów powoduje zdobycie informacji o właściwościach danej mieszaniny substancji lotnych,

pochodzących z analizowanego produktu. Selektywność czujników skraca natomiast czas badania, a jej identyfikacja może nastąpić bez konieczności wcześniejszego rozdzielenia poszczególnych składników, ponieważ nie zależy nam na ustaleniu konkretnych związków [22]. Tak jak w opuszcze węchowej następuje odbiór i integracja wrażeń węchowych, tak w elektronicznym nosie następuje wstępna obróbka danych i przetworzenie sygnału [1].

Przyrząd jest w stanie przekształcić wszystkie zebrane wcześniej informacje do postaci cyfrowej. Rozwój nauki pozwolił znaleźć lepsze rozwiązanie niż przedstawienie otrzymanych wyników w formie wykresów, tabel i słupków. Połączenie technologii pomiarowej z technologią komputerową umożliwiło opracowanie nowych, złożonych programów do oceny wyników analizy. Jednym z programów jest pattern recognition, dzięki któremu możliwe jest porównanie zgodności ze wzorcem. Drugim typem programów są sieci neuronowe. Sieci neuronowe można porównać do systemu połączonych neuronów. Dzięki ich wzajemnemu oddziaływaniu następuje odpowiednie przetworzenie danych. Sieci neuronowe odpowiadają wyższym ośrodkom węchowym w mózgu człowieka, tym bardziej, że są one zdolne do uczenia się. W bazie danych przechowywane są informacje o znanym zapachu i w przypadku rozpoznania wzorca następuje odwołanie się do wcześniej zgromadzonych informacji i identyfikacja próbki [1, 10, 22].

Warunki przeprowadzania identyfikacji mieszaniny w elektronicznym nosie

Na wyniki otrzymywanych analiz istotny wpływ mają warunki, w których są przeprowadzane pomiary. Temperatura i wilgotność muszą być ściśle kontrolowane, ponieważ ich wahania powodują zmiany w sensorach, przez co wyniki nie są powtarzalne i odtwarzalne. Temperatura jest mierzona z dokładnością $\pm 0,1$ C, natomiast wilgotność $\pm 1\%$. Gaz nośny powoduje stabilny sygnał linii bazowej i zmniejsza zakłócenia spowodowane innymi zapachami. Następnym z kontrolowanych parametrów jest przepływ gazu. Jego wartość jest kontrolowana z dokładnością $\pm 1\%$ na $100\text{cm}^3/\text{min}$. Jego wahania, tak jak w przypadku temperatury i wilgotności, mają duży wpływ na sygnał sensora. Stężenie zapachu w przypadku powtórzeń, musi być za każdym razem takie samo, aby można było otrzymywać wiarygodne wyniki. Również wytwarzanie powtarzalnych profili stężeń pomaga w identyfikacji zapachu. Także duży wpływ na wyniki pomiarów mają badane mieszaniny, a szczególnie to z ilu związków się składają i czy mamy do dyspozycji próbkę odniesienia [1].

Zastosowanie elektronicznego nosa w badaniu wyrobów perfumeryjnych

Elektroniczny nos jest wykorzystywany wszędzie tam, gdzie zapach pełni istotną rolę. Stąd też coraz częściej urządzenie to jest używane w badaniu wyrobów perfumeryjnych. Woń kosmetyku często mówi nam o jego jakości i niejednokrotnie staje się znakiem rozpoznawczym określonego produktu. Przy użyciu tego przyrządu możemy identyfikować poszczególne wyroby na podstawie zapachu, oceniać ich proces starzenia oraz kontrolować jakość poprzez ustalenie odstępstw od określonego wzorca [10].

Elektroniczne nosy mają szczególne zastosowanie w wykrywaniu podróbek markowych perfum. Dzięki urządzeniu możliwe jest zdobycie jednoznacznych dowodów, świadczących o oryginalności lub fałszerstwie produktu. Szczególnie łatwo jest podrobić perfumy, których skład jest znany, a takimi są, np. kultowe perfumy Chanel No 5. Ludzki nos często nie jest w stanie zarejestrować ledwo wyczuwalnych różnic między dwoma produktami. Dla elektronicznego nosa wykrycie podrobionych perfum nie stanowi żadnego problemu [22].

Sztuczny nos służy także do oceny trwałości zapachu w kosmetykach oraz daje informacje o zmianie jego intensywności. Urządzenie jest w stanie rozpoznać, który wyrób perfumeryjny jest przeterminowany, a który nie przekroczył jeszcze terminu ważności. Często przed wypuszczeniem danego produktu na rynek, sztucznie poddaje się go procesowi przyspieszonego starzenia, aby przewidzieć i ocenić, właśnie za pomocą elektronicznego nosa, zmiany zapachu zachodzące w czasie przechowywania danego kosmetyku.

Opisywany przyrząd w badaniu produktów perfumeryjnych ma duże możliwości zastosowania, ponieważ przeprowadza ich analizę w sposób zautomatyzowany, a wyniki są obiektywne. Trzeba jednak pamiętać, że jego wykorzystanie jest ograniczone ze względu na wysoką cenę oraz trudności w obsłudze urządzenia i dobraniu odpowiednich parametrów przeprowadzenia pomiaru. O ile elektroniczny nos jest idealny w porównywaniu zapachu wytworzonego produktu z jego wzorcem, trudność stanowiłoby dobranie odpowiedniego aromatu dla danego produktu. Choć konkretna otrzymana woń wyrobu perfumeryjnego może odbiegać od odnośnika, mogłaby idealnie sprawdzić się jako forma zapachowa określonego artykułu, czego sztuczny nos już nie stwierdzi. Z tego powodu często przeprowadzana jest analiza sensoryczna przez grupę odpowiednio wyszkolonych ludzi. Przy takich badaniach należy mieć jednak świadomość wpływu różnych czynników, które mogą oddziaływać na wyniki ocen sensorycznych. W tym przypadku przewagę ma elektroniczny nos, ponieważ wyniki są niezależne od zdolności, stanu zdrowia, zmęczenia, płci, motywacji i innych cech osoby wykonującej badanie. Przy analizach prowadzonych przez urządzenie nie ma znaczenia, który raz bada się próbkę,

wyniki są powtarzalne i odtwarzalne, czego nie gwarantują badania sensoryczne [1, 23].

Inne wybrane zastosowania elektronicznego nosa

Elektroniczny nos jest wykorzystywany także w wielu innych dziedzinach. Urządzenie coraz częściej stosuje się w przemyśle spożywczym, medycynie, w wojsku, w kontroli zanieczyszczeń środowiska, a także przy pomiarach zmian zapachów w produktach przemysłowych [1].

Sztuczne nosy są wykorzystywane do analizy i oceny żywności. Potrafią one zidentyfikować napoje, a także są w stanie rozróżnić poszczególne gatunki kawy, piwa, whisky, a nawet określić roczniki wina. Szczególnie przydatne są w ocenie produktów, których zapach jest brzydki lub szkodliwy dla zdrowia człowieka. Dzięki temu mogą być wykorzystane w badaniu świeżości ryb albo mięs. Sztuczne systemy węchowe mogą nawet zastąpić specjalnie wyszkolone psy w poszukiwaniu tak cenionych trufli.

Elektroniczny nos w medycynie jest wykorzystywany do wykrywania różnych chorób, które zmieniają zapach lub oddech chorego. Dzięki temu możliwe jest zidentyfikowanie bakterii gronkowca złocistego lub *Escherichia coli*, a także cukrzycy lub chorób wątroby.

W wojsku rozważano możliwe zastosowanie urządzenia w wykrywaniu gazów bojowych. Również zostały opracowane elektroniczne nosy do identyfikacji narkotyków, a nawet materiałów wybuchowych. Z ich pomocą możemy także kontrolować stopień zanieczyszczenia wody i powietrza oraz ocenić skuteczność oczyszczania ścieków [1, 10, 22].

Podsumowanie

Elektroniczne nosy wciąż są nową dziedziną chemii analitycznej. Nic więc dziwnego, że zdaniem wielu ludzi nie można nazywać przyrządu przetwarzającego informacje „nosem”. Jest to urządzenie o budowie prostszej niż ludzki zmysł węchu, jednak już teraz odznacza się większą czułością i granicami wykrywalności określonych substancji. W przeciwieństwie do ludzkiego, sztuczny nos może być używany do analizy substancji niebezpiecznych i szkodliwych. Nie męczy się, nie starzeje oraz nie przyzwyczaja do zapachów.

Dynamiczny rozwój produkcji tych urządzeń powoduje ich miniaturyzację, dzięki czemu mogą być wykorzystywane w terenie. Również zwiększana zostaje ich czułość i trwałość. Produkcja elektronicznych nosów ciągle rośnie, czego wynikiem jest ich spadająca cena. To wszystko ma wpływ na to, że niebawem staną się standardowym wyposażeniem każdego laboratorium analitycznego i nic nie stanie na przeszkodzie, aby mogły być wykorzystywane w rutynowej ocenie wyrobów perfumeryjnych.

Literatura

1. P. Turek, J. Chmielewski, „Nos elektroniczny jako nowoczesne narzędzie w ocenie jakości wyrobów”, *Zeszyty Naukowe Akademii Ekonomicznej w Krakowie*, 2006, nr 718, 147-160
2. H. Butler, „Poucher's Perfumes Cosmetisc and Soaps”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, ISBN: 0751404799
3. W. Brud, I. Konopacka-Brud, „Postawy Perfumerii. Historia, pochodzenie i zastosowania substancji zapachowych”, Oficyna Wydawnicza MA, Łódź, 2009, ISBN: 9788392351726
4. L. Buck, R. Axel R, „A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition”. *Cell*, 65 (1991) 175-87
5. J. Ngai, M.M. Dowling, L. Buck, R. Axel, A. Chess, „The family of genes encoding odorant receptors in the channel catfish, *Cell*, 72 (1993) 657-66
6. J. E. Amoore, „*Stereochemical theory of olfaction*”, 271–2, 1963
7. J. E. Amoore, „Molecular Basis of Odor”, Thomas, 1970
8. J. E. Amoore, „How Smells Shape Up”, American Chemical Society, 1977
9. R. Fabiszewski, A. Jabłońska-Trypuć, „Sensoryka i substancje zapachowe”, WSKiOZ, Białystok, 2006, ISBN: 978839192633
10. T. Fortuna, P. Krysińska, „Elektroniczny nos i język, zastosowanie w przemyśle spożywczym”, *Laboratorium Przemysłowe*, 2007, nr 7-8, 44-47
11. R. Fabiszewski, A. Jabłońska-Trypuć, „Sensoryka i podstawy perfumerii”, MedPharm Polska, Wrocław, 2008, ISBN: 9788360466520
12. M. Kaleta, „Świat kompozycji zapachowych w świetle współczesnego prawodawstwa”, *Rynek Chemii Gospodarczej i Kosmetyków*, 2006, nr 3, 21-22
13. V.F. Maas, „Uczenie się przez zmysły. Wprowadzenie do teorii integracji sensorycznej”, Wyd.2, Wyd. Szkolne i Pedagogiczne, Warszawa, 1998, ISBN: 830207117X
14. [14] Glinka Ryszard, Brud Władysław, *Technologia Kosmetyków*, Oficyna Wydawnicza MA, Łódź, 2001, ISBN: 8390683970
15. A. Marzec, „Chemia kosmetyków”, Dom Organizatora, Toruń, 2009, ISBN: 9788372850690
16. F. Pavia, „Wielka księga perfum”, Warszawa, Wyd. „Twój Styl”, 1998, ISBN: 8371630727
17. H. Puzanowska-Tarasiewicz, A. Wilczewska, „Podstawy chemii

- kosmetycznej”, Dział Wydawnictw i Poligrafii Politechniki Białostockiej, Białystok, 2007
18. J. Kaniewski, M. Małek, L. Muniak, „Metoda badania trwałości wyrobów perfumeryjnych”, Zeszyty Naukowe Akademii Ekonomicznej w Krakowie, 2005, nr 685, 115-126
 19. H. Jeleń, „Związki zapachowe żywności – wyzwanie dla analityka”, Przemysł Spożywczy, 2004, nr 5, 18-24
 20. <http://www.osmologia.wortale.net/247-Instrumentalne-badania-zapachow.html>
 21. <http://www.logistyka.net.pl>
 22. M. Pecul, „Elektroniczne nosy”, Wiedza i Życie, 1998, nr 7, 30
 23. T. Jędryka, „Wpływ sposobu prowadzenia badań na wyniki ocen sensorycznych”, Zeszyty Naukowe Akademii Ekonomicznej w Krakowie, 2006, nr 718, 91-98

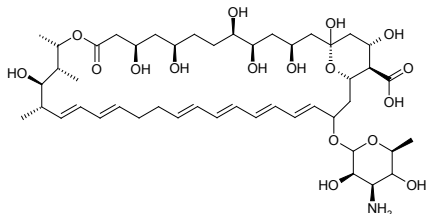
Rozdział 6

Amfoterycyny B

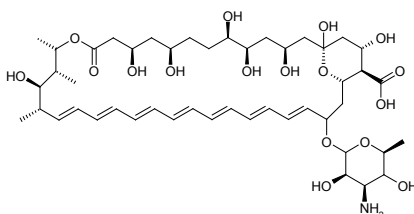
Weronika Kozanecka, Grzegorz Schroeder
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Wstęp

Polieny to grupa antybiotyków, do których zalicza się między innymi amfoterycynę B (AmB). Ten przeciwgrzybiczy związek został wyizolowany z bakterii *Streptomyces nodosus* obecnych w glebach pobranych z okolic rzeki Orinoko w Wenezueli w 1955 roku. W 1958 roku FDA (Food and Drug Administration) zatwierdziła AmB jako lek przeciwgrzybiczy pomimo, że jego budowę poznano dopiero w 1970 roku. Wprowadzenie do terapii tego specyficznego antybiotyku miało miejsce już w 1960 roku. Od tamtej pory używany jest do leczenia grzybiczy. Obecnie znane są dwa rodzaje amfoterycyn: amfoterycyna A i amfoterycyna B, lecz tylko ta druga jest używana leczniczo, z powodu swej większej aktywności biologicznej *in vivo*. Strukturę amfifilową cząsteczka amfoterycyny B zawdzięcza łańcuchom: polienowemu o charakterze hydrofobowym i polihydroksylowemu o właściwościach hydrofilowych oraz grupie mykozaminowej [1-6].

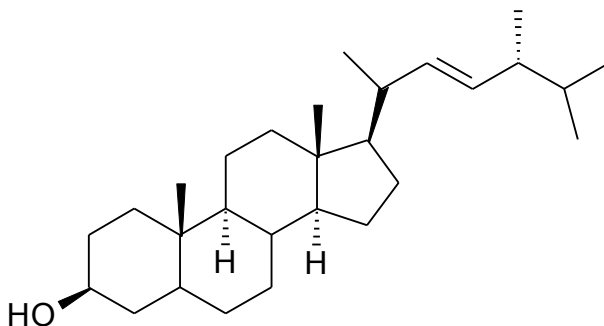


amfoterycyna A



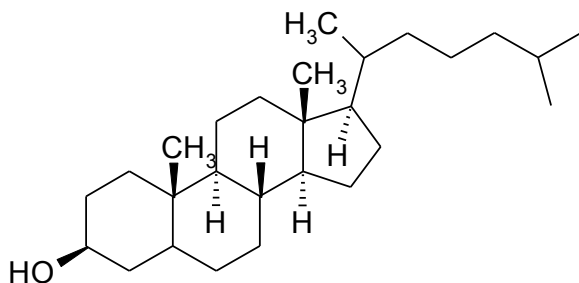
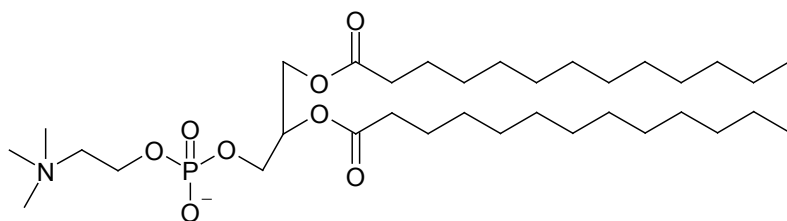
amfoterycyna B

AmB przez długi okres czasu była jedynym skutecznym lekiem w leczeniu grzybic wywołanych przez drożdżaki z gatunku *Cryptococcus neoformans*. Atakują one głównie ośrodkowy układ nerwowy, płuca, skórę i tkankę podskórną. Najważniejszym atutem w stosowaniu amfoterycyny B jest jej szerokie spektrum działania obejmujące zarówno grzyby drożdżopodobne (*Candida*, *Cryptococcus*), jak i pleśniowe (*Aspergillus*). Amfoterycyna B ma przeciwgrzybicze działanie, polegające na interakcjach z błoną komórkową i wywoływaniu zaburzeń jej prawidłowego funkcjonowania. AmB jest makrolidem polienowym, który działa poprzez wiązanie się z ergosterolem w błonie komórkowej grzybów, prowadząc do powstania kanałów jonowych. Duże powinowactwo AmB względem membran zawierających ergosterol, zapewnia wysokoselektywne rozróżnienie komórek grzyba od ssaka [7-12].



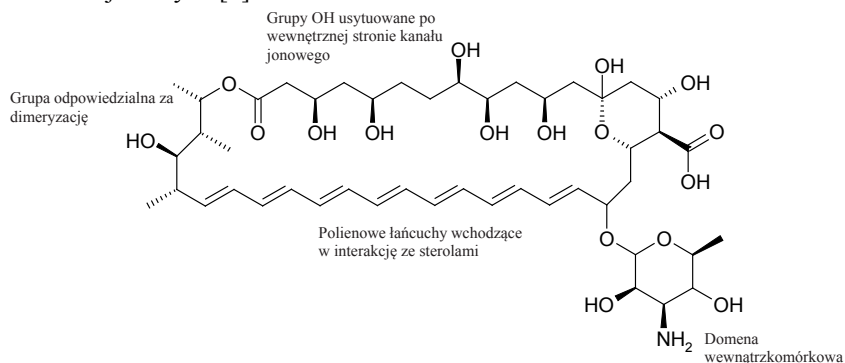
ergosterol

Badania prowadzone przez 10 lat po wyizolowaniu tego związku chemicznego wykazały, że lekarstwa na jego bazie prowadzą do zmian w przepuszczalności błon komórek grzybów. Mianowicie wywołują przenikanie przez błony półprzepuszczalne jonów potasu, wapnia, magnezu jak i jonów fosforanowych oraz innych małych molekuł. Zaobserwowano również zahamowanie w komórkach glikolizy i syntezy białek, co prowadzi do ich śmierci. U pacjentów poddawanych terapii, zaobserwowano jednak efekty uboczne, takie jak objawy nefro- i hepatotoksyczne. Ostatnie postępy w technice podawania leków doprowadziły do rozwoju preparatów AmB-lipidowych. Nowe preparaty na bazie lipidów to: AmB o koloidalnej dyspersji (ABCD), kompleks lipidów AmB (ABLC) i liposomalne AmB (AmBisome®) [6, 13, 14]. Liposomy są to zamknięte kuliste pęcherzyki o wielkości 0,01-1 μm , powstałe w wyniku mieszania fosfolipidów i cholesterolu, ułożone w sposób koncentryczny.

*cholesterol**fosfolipid*

Liposomy mają postać pęcherzyków wypełnionych wodą (lub wodnym roztworem), a otoczonych podwójną warstwą lipidową o grubości ok. 5 nm. Otoczka liposomów jest zbudowana analogicznie do błon biologicznych.

Mechanizm działania biologicznego AmB, nie został do końca wyjaśniony. Próbuąc tego dokonać, opierano się na budowie cząsteczki, starając się przypisać poszczególnym fragmentom molekuly odpowiednie zadania w tworzeniu kanałów jonowych [3].

*funkcje przypisywane fragmentom cząsteczki AmB*

Przyjęty mechanizm działania biologicznego zakłada, że kilka cząsteczek AmB, ulega procesowi samoorganizacji, przybierając kształt "beczki", analogicznie jak kanały transportujące w błonach komórkowych. Średnica takiego samoorganizującego się agregatu wynoszącego od 4 do 12 molekuł została oszacowana pod względem wielkości w granicach 3,6-4,6Å. Kanały zbudowane z większej ilości monomerów są niestabilne, natomiast największą stabilność termodynamiczną wykazują kanały, składające się z 6-9 monomerów. Zaproponowano również dwa możliwe modele ułożenia cząsteczek AmB wewnątrz błony: model pojedynczego kanału utworzonego z kilkunastu cząsteczek AmB oraz model podwójnego kanału o znacznie większej średnicy, w którym dwie identyczne jednostki AmB połączone są w sposób ogon do ogona (tail-to-tail), taka struktura stabilizowana jest wiązaniami wodorowymi pomiędzy grupami hydroksylowymi znajdującymi się naprzeciwko siebie przy atomie węgla oznaczonego numerem 35. Kanały utworzone z cząsteczek AmB, umożliwiają transbłonowy transport par kationów i anionów. W zależności od obecności dodatnich jonów, kanały jonowe osiągają odpowiednią konduktancję, dzięki czemu jednowartościowe aniony wchodzą do wnętrza pustego kanału; z kolei pod ich nieobecność, kanał jest nieprzepuszczalny dla kolejnych kationów. Częściowy potencjał dodatni wewnątrz kanału, jest wynikiem liniowego ułożenia dwubiegunowych grup hydroksylowych i protonów skierowanych do środka kanału. Taki układ sprzyja wnikaniu anionów do jego wnętrza i zapobiega wchodzeniu kationów przed anionami. Dopiero kiedy anion znajdzie się wewnątrz kanału, jego ładunek niweluje potencjał dodatni, co umożliwia wejście kationu. Przepływ jonów jest więc regulowany poprzez gradient stężenia [3].

Sterole zakotwiczone w błonach komórkowych, takie jak ergosterol, który jest składnikiem membran grzybów, czy cholesterol, stabilizujący błony ssaków, wchodzą w interakcje z cząsteczkami AmB. Sposób wzajemnego oddziaływania nie jest do końca poznany. Prowadzone badania wykazały, że alkilowe, nienasycone łańcuchy boczne steroli ułatwiają budowanie kanałów jonowych i wpływają na odpowiednie ich ułożenie jak i kształt. Poza tym, konformacja pierścienia B ergosterolu, wynikająca z obecności układu sprzężonych wiązań nienasyconych sprawia, że błony z ergosterolem nie są tak ciasno zbudowane, jak te z cholesterolem, co umożliwia tworzenie się kanałów jonowych.

Podobne jest działanie AmB w chemioterapii. Próby przeprowadzone na myszach dowiodły skuteczności tego leczenia, szczególnie w czerniaku złośliwym. Kuracje można stosować przy użyciu fullerenowych pochodnych lub liposomowych agregatów. Te ostatnie stanowią zamknięte nanostruktury uzyskiwane w procesie hydratacji lipidów. Cechą charakterystyczną tego procesu

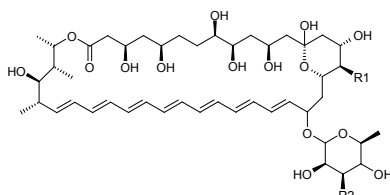
jest spontaniczne tworzenie koloidów o średnicy 100 nm. Ściany ich stanowią obojętne dla człowieka błony biologiczne. Do ich wnętrza można wprowadzić leki czy inne substancje. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem ich do transportu bardzo skutecznych leków przeciwnowotworowych np.: taksanów. Umieszczenie leku przeciwnowotworowego, toksycznego dla organizmu, w otoczce liposomowej zapobiega szkodliwemu działaniu ogólnemu. Uwalniany jest, poprzez kontrolowany „wybuch” w samej komórce nowotworowej. Liposomy jako nośniki leków są stosowane do wprowadzania przeciwnowotworowego leku – amfoterycyny [15-17].

Pochodne amfoterycyny B

Z powodu obecności wielu różnych grup funkcyjnych w cząsteczce AmB, można stosunkowo łatwo zaproponować syntezy wielu pochodnych tej molekuly. Wykonanie syntezy pochodnych AmB, biorąc pod uwagę różną reaktywność grup funkcyjnych oraz drastyczne zmiany w rozpuszczalności otrzymywanych pochodnych nie jest zadaniem łatwym. Badania wykazały, iż makrolakton, może tworzyć saponiny; fragmenty polihydroksylowe oraz fragmenty z wiązaniami nienasyconymi są podatne na proces utlenienia; hemiketalowy obszar oraz grupa aminowa są wrażliwe na działanie kwasów. Grupa karboksylowa przy C16 jest bardzo reaktywna i łatwo ulega takim modyfikacjom jak przekształcenie do estru czy amidu. Grupa aminowa z kolei może ulec kondensacji z kwasem karboksylowym lub reakcji N-alkilowania. Pomimo tych trudności, prowadzi się syntezy pochodnych AmB poszukując nowych analogów charakteryzujących się wysoką aktywnością biologiczną oraz znacznie niższym niż AmB, współczynnikiem toksyczności w stosunku do komórek ssaków.

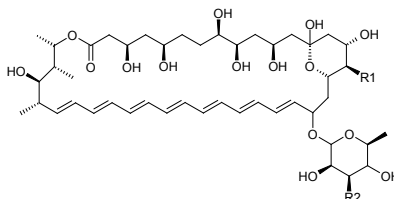
W celu biologicznego zastosowania nowych analogów konieczna jest ilościowa ocena ich skuteczności działania. W celu określenia ich wpływu na komórki grzyba oraz krwinki czerwone wyznacza się wartość IC_{50} oraz EH_{50} . Wartość IC_{50} jest to stężenie związku przy którym zaobserwowano 50% inhibicję populacji grzyba, podczas gdy wartość EH_{50} jest to stężenie związku powodujące 50% rozkład krwinek czerwonych (uwolnienie hemoglobiny). Wartość IC_{50} jest traktowana jako wyznacznik aktywności związku względem grzyba a wartość EH_{50} jako miara toksyczności w stosunku do krwinek czerwonych ssaka³. Przeprowadzenie reakcji acylowania na grupie aminowej, prowadzi do otrzymania pochodnej o zmniejszonej aktywności i toksyczności, natomiast alkilowanie prowadzi do otrzymania pochodnych o zbliżonej aktywności względem AmB i o obniżonej toksyczności (tabela 1):

Tabela 1. Wartości IC_{50} oraz EH_{50} dla pochodnych arylowych i alkilowych AmB [3]

		IC_{50} $\mu\text{g/ml}$	EH_{50} g/ml
R1	R2		
COO ⁻	NH ₃ ⁺	0,05	1,7
COOH	NHCOMe	0,35	25
COO ⁻	N ⁺ Me ₃	0,08	6,5

Badania wykazały, że modyfikacja grupy karboksylowej przy C16 nie wpływa znacząco na biologiczną aktywność nowej pochodnej. Podczas zastąpienia grupy karboksylowej, grupą estrową nie zaobserwowano znaczącego wzrostu aktywności biologicznej, natomiast toksyczność została zredukowana około 3-krotnie (tabela 2) [3-18].

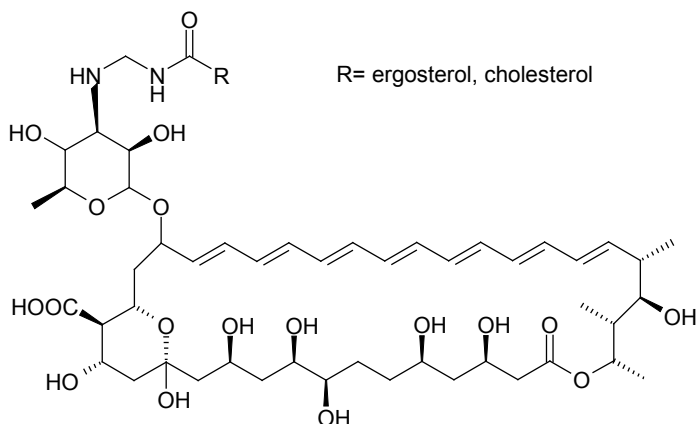
Tabela 2. Wartości IC_{50} oraz EH_{50} dla estru AmB [3]

		IC_{50} $\mu\text{g/ml}$	EH_{50} g/ml
R1	R2		
COO ⁻	NH ₃ ⁺	0,05	1,7
COOMe	NH ₃ ⁺	0,07	4,8

Poszukiwanie nowych związków o dużej aktywności biologicznej i niskiej toksyczności doprowadziło do otrzymania szeregu nowych pochodnych AmB, w których modyfikacji poddawano przede wszystkim grupę aminową oraz karboksylową [3, 18-22].

Spadek rozpuszczalności w wodzie nowo otrzymanych pochodnych stał się znaczącym problemem do opracowania użytecznych receptur leków i praktycznego zastosowania ich w lecznictwie i kosmetologii. Zauważono, że wzrost rozpuszczalności w wodzie można osiągnąć po dołączeniu cząsteczki węglowodanu do grupy aminowej [3]. W końcowym etapie syntezy otrzymuje się cukrowe pochodne o aktywności przeciw *C. albicans* bardzo zbliżonej do AmB, i o obniżonej 2-krotnie toksyczności.

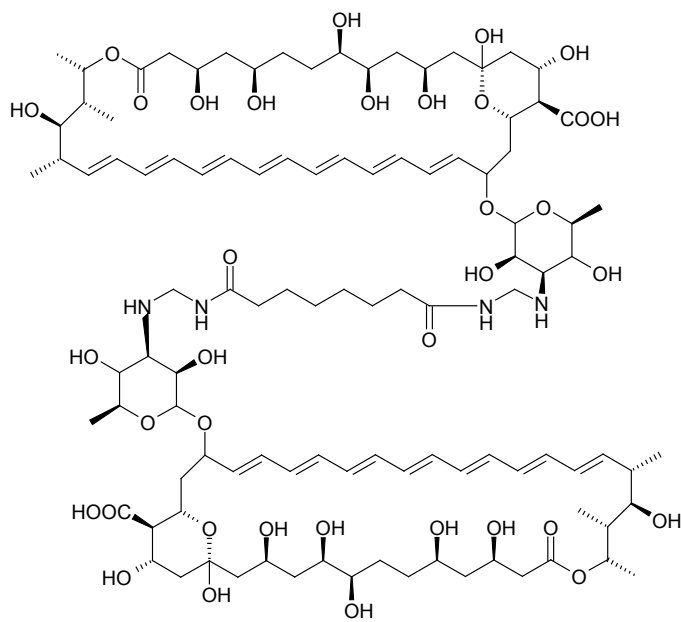
Interesujące są połączenia AmB z sterolami, takimi jak cholesterol czy ergosterol, zawartych w błonach biologicznych.



pochodna AmB i steroli

Cząsteczki steroli można łączyć z cząsteczkami AmB poprzez różnej długości łączniki pochodne kwasów dikarboksylowych. Kanały jonowe utworzone przez takie pochodne AmB charakteryzowały się doskonałą zdolnością transportu protonów [23]. Stwierdzono również interakcje AmB z fosfolipidami błony komórkowej o różnych długościach łańcucha węglowego [24]. Zaobserwowano znaczące różnice, pomiędzy kanałami w błonach zbudowanych z kwasów tłuszczowych o krótkich i długich węglowodorowych łańcuchach. Dłuższe lipidy zawierające szesnasto i osiemnasto węglowe fragmenty kwasów tłuszczowych charakteryzują się zmienną skłonnością do formowania kanałów, co oznacza, że agregaty utworzone z ich cząsteczek są zdolne do transportu protonów, ale w tym samym czasie znaczna część liposomów może nie uczestniczyć w tym procesie.

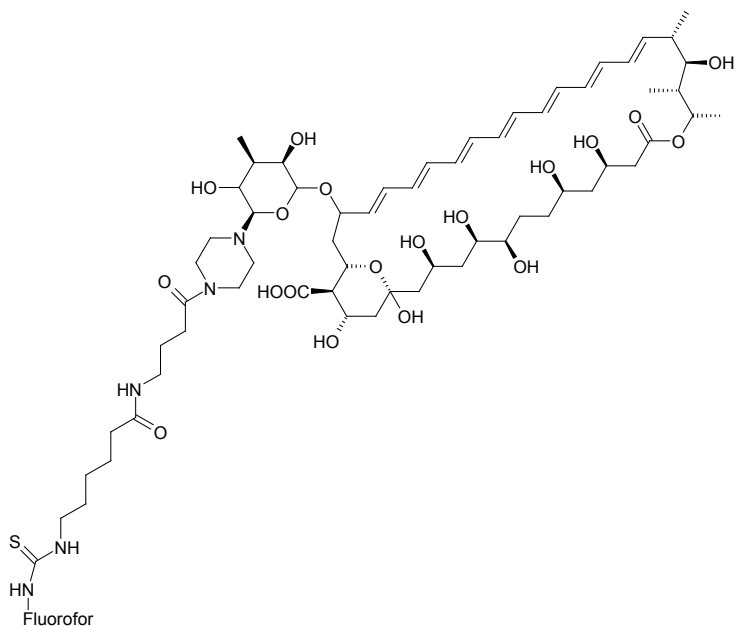
Określając zakres reaktywności AmB, podjęto starania otrzymania dimerów tego makrolaktenu, łącząc dwie jego molekuly w obszarze mykozaminy za pomocą różnych łączników [25, 26]:



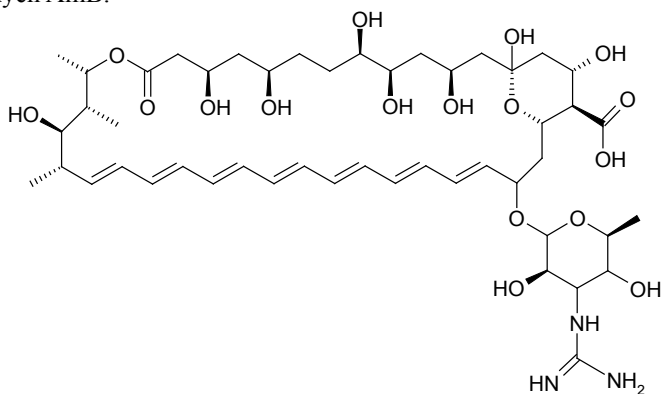
dimery AmB

Otrzymane dimery wbudowane w funkcjonalne kanały, wykazywały 10-20-krotnie zmniejszoną aktywność i toksyczność dla ludzkich erytrocytów. Opracowano również inną drogę syntezy dicząsteczek poprzez połączenie molekuł za pomocą grupy karboksylowych, tworząc wiązanie amidowe z 1,6-heksadiaminą. Związki te okazały się wysoce toksyczne, a ich aktywność antygrzybiczna nie została zbadana.

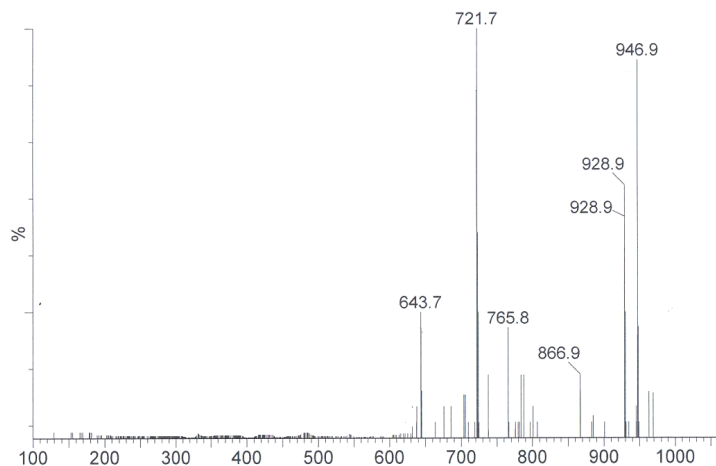
Znaczące do śledzenia interakcji AmB z innymi cząsteczkami, jest połączenie jej molekuły z markerami fluorescencyjnymi [27], co umożliwia wizualizację zgromadzonych molekuł w komórkach drożdży i błonie komórkowej ssaka, korzystając z odpowiedniego typu mikroskopu. Do otrzymywania pochodnych z cząsteczkami fluorescencyjnymi stosowane są łączniki na bazie piperazyny, jednak taka pochodna nie wykazywała antygrzybiczych właściwości.



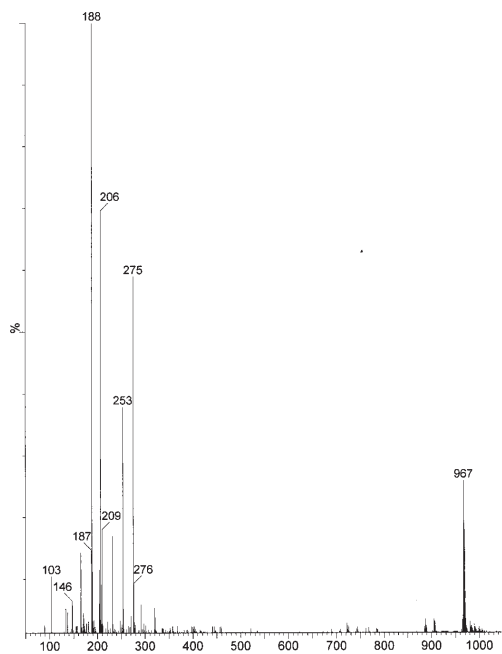
W naszym laboratorium prowadzono badania nad syntezą guanidynowych pochodnych AmB.



Związek ten otrzymywano z wysoką wydajnością w syntezie opisanej w pracy Xiao-an Zhang [28]. Widmo MALDI-ToF MS AmB oraz otrzymanego analogu przedstawiają rysunki 1 i 2.

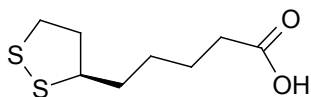


Rys. 1. Widmo MALDI –ToF MS AmB ($M=924u$). Sygnał m/z 946,9 ($M+Na^+$)

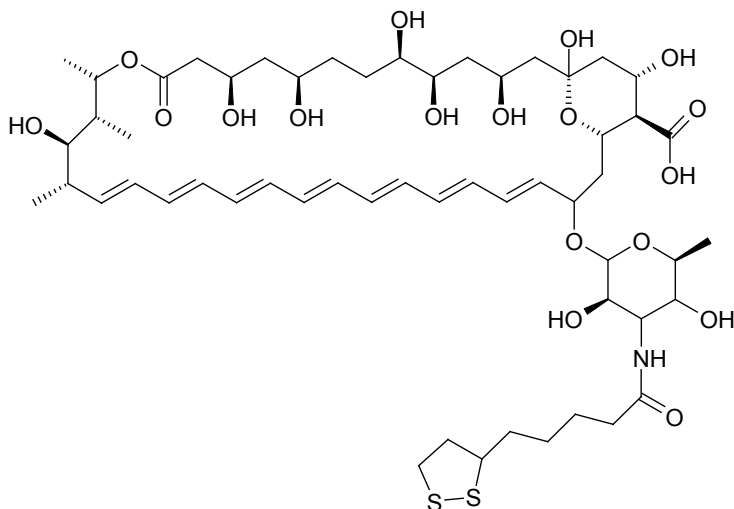


Rys. 2. Widmo MALDI –ToF MS pochodnej guanidynowej AmB ($M=966u$). Sygnał m/z 967 ($M+H^+$)

W celu otrzymania pochodnych AmB zdolnych do wiązania się w sposób odwracalny z powierzchnią złota, otrzymano analog zawierający atomy siarki bazując na kwasie liponowym.



kwas liponowy



pochodna amidowa AmB i kwasu liponowego

Od ponad 50 lat od odkrycia i określenia jej właściwości, amfoterycyna B jest nadal ważnym lekiem w leczeniu infekcji grzybiczych.

Praca realizowana ze środków na naukę w latach 2009-2013 jako projekt badawczy N 204 005536.

Literatura

1. Gallis H. A., Drew R. H., Pickard W. W. W., Amphotericin B 30 Years of Clinical Experience, *Rev. Infect. Dis.*, 12, (1990), 308–329
2. Lamke A., Kiderlen A.F., Kayser O., Amphotericin B, *Appl. Microbial. Biotechnol.*, 68, (2005) 151-162

3. Volmer A. A., Szpilman A. M., Carreira E. M., Synthesis and biological evaluation of amphotericin B derivatives, *Nat. Prod. Rep.*, 27, (2010), 1329–1349
4. Pankiewicz R., Schroeder G.: Amphotericin B as a member of natural antibiotics family; w *Application of molecular receptors*, Ed. Rybachenko V. I., Schidnyj Wydawniczyj Dim, Donetsk 2009, 94 – 97, ISBN 978-966-317-047-3
5. Benadie Y., Amphotericin B as a mycolic acid specific targeting agent in tuberculosis, Department of Biochemistry, University of Pretoria, Pretoria, December 2006
6. Chakraborty K. K., Therapeutic and hemolytic evaluation of in-situ liposomal preparation containing amphotericin – beta complexed with different chemically modified – beta cyclodextrins, *J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, 6, (2003), 231-237
7. Kinsky S. C., Luse S. A., Vandeene L., Interaction of polyene antibiotics with natural and artificial membrane systems, *Federation Proceedings*, 25, (1966), 1503-1512
8. Borowski E., Cybulska B., Potassiumless Death of *Saccharomyces cerevisiae* Cells treated with N-Succinyl Perimycin and the Reversal of Fungicidal Action of the Antibiotic by Potassium Ions, *Nature*, , 213, (1967), 1034-1041
9. Mazerski J., Grzybowska J., Borowski E., Influence of net charge on the aggregation and solubility behaviour of amphotericin B and its derivatives in aqueous media, *Eur. Biophys. J.*, 18, (1990), 159–164
10. Matsumori N., Sawada Y., Murata M., Mycosamine orientation of amphotericin B controlling interaction with ergosterol: sterol-dependent activity of conformation-restricted derivatives with an amino-carbonyl bridge, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, (2005), 10667-10675
11. Barwicz J., Tancrede P., The effect of aggregation state of amphotericin-B on its interactions with cholesterol- or ergosterol-containing phosphatidylcholine monolayers, *Chem. Phys. Lipids*, 85, (1997), 145–155
12. Ghannoum M. A., Rice L. B., Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin. Microbiol. Rev.*, 12, (1999), 501–517
13. Suresh A., Delfina C. D., Elsa S., Use of liposomal Amphotericin B in the treatment of disseminated coccidioido mycosis, *J. National Medical Association*, 95, (2003), 982-985
14. Carmody M., Murphy B., Byrne B., Power P., Rai D., Rawlings

- B., Caffrey P., Biosynthesis of Amphotericin Derivatives Lacking Exocyclic Carboxyl Groups, *J. Biol. Chem.*, 280, (2005), 34420–34426
15. Inamordo M. L., Brusa P., Arpicco L., Stella B., Dosio F., Cattel L., Preparation, characterisation, cytotoxicity and phannacocinetics of liposomes containing docetaxel, *Journal of Controlled Release*, 91, (2003), 417-429
16. Contesi R., Nastruzzi C., Liposomes, micelles and microemulsions as new delivery systems for cytotoxic alkaloids. *Pharm Sci Technol Today*, 2, (1999), 288-298
17. Lawrence M. J., Rees G. D., Microemulsion-based media as novel drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 45, (2000), 89-121
18. Carmody M., Murphy B., Byrne B., Power P., Rai D., Rawlings B., Caffrey P., Biosynthesis of amphotericin derivatives lacking exocyclic carboxyl groups. *J. Biol. Chem.* 280, (2005), 34420-34426
19. Belakhov V. V., Shenin Yu. D., Synthesis and antifungal activity of N-benzyl derivatives of amphotericin B, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 41, (2007), 362-366
20. Czerwinski A., Grzybowska J., Borowski E., N-Dimethylaminoacyl derivatives of polyene macrolide antibiotics, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 39, (1986), 1025–1027
21. Grzybowska J., Sowinski P., Gumieniak J., Zieniawa T., Borowski E., N-Methyl-N-D-fructopyranosylamphotericin B methyl ester, new amphotericin B derivative of low toxicity, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 50, (1997), 709–711
22. Hac-Wydro K., Dynarowicz-Latka P., Grzybowska J., Borowski E., N-(1-Piperidinepropionyl)amphotericin B methyl ester (PAME) – a new derivative of the antifungal antibiotic amphotericin B: searching for the mechanism of its reduced toxicity, *J. Colloid Interface Sci.*, 287, (2005), 476–484
23. Matsumori N., Eiraku N., Matsuoka S., Oishi T., Murata M., Aoki T., Ide T., An amphotericin B–ergosterol covalent conjugate with powerful membrane permeabilizing activity, *Chem. Biol.*, 11, (2004), 673–679
24. Matsuoka S., Matsumori N., Murata M., Amphotericin B–phospholipid covalent conjugates: dependence of membrane permeabilizing activity on acyl-chain length, *Org. Biomol. Chem.*, 1, (2003) 3882–3884
25. Matsumori N., Yamaji N., Matsuoka S., Oishi T., Murata M., Amphotericin B covalent dimers forming sterol-dependent ion-permeable membrane channels, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, (2002), 4180–4181

26. Matsumori N., Masuda R., Murata M., Amphotericin B covalent dimers bearing a tartarate linkage, *Chem. Biodiversity*, 1, (2004), 346–352
27. Zumbuehl A., Jeannerat D., Martin S. E., Sohrmann M., Stano P., Vigassy T., Clark D. D., Hussey S.L., Peter M., Peterson B. R., Pretsch E., Walde P., Carreira E. M., An amphotericin B–fluorescein conjugate as a powerful probe for biochemical studies of the membrane, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 43, (2004), 5181–5185
28. From Supramolecular Vanadate Receptors to Enzyme Models of Vanadium Haloperoxidase, Xiao-an Zhang, PhD thesis, Universität Basel, Basel, 2005

Rozdział 7

Diboronowe receptory glukozy – struktura a selektywność

Agnieszka Adamczyk-Woźniak, Stanisław Michałek, Kamil Żukowski
*Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny,
Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa*

Wprowadzenie

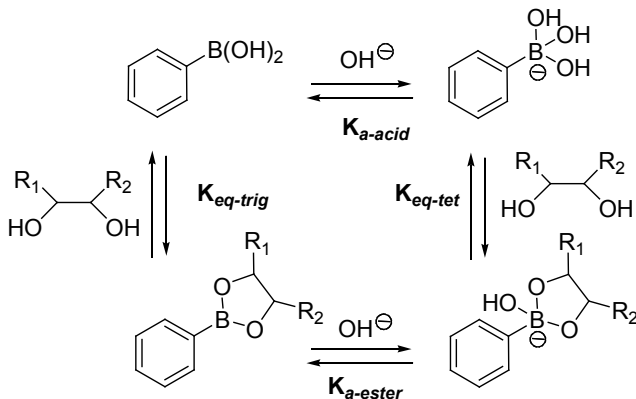
Receptory molekularne to cząsteczki chemiczne o specyficznej budowie przestrzennej, mające zdolność selektywnego wiązania innych cząsteczek poprzez oddziaływania międzycząsteczkowe. Tego typu molekuly znajdują zastosowanie w konstrukcji sensorów chemicznych. Kluczowym zagadnieniem analitycznym dotyczącym zastosowania receptorów molekularnych jest ich selektywność w stosunku do jednego rodzaju analitu.

Kwasy boronowe i diboronowe (ang. diboronic acids, bisboronic acids), czyli takie, które zawierają w cząsteczce dwie grupy $-B(OH)_2$, wykorzystywane są jako receptory cukrów. Wprowadzenie do cząsteczki kwasu fenyloboronowego dodatkowej grupy boronowej jest jedną z wielu strategii, stosowanych w poszukiwaniu wysoce selektywnego receptora glukozy [1]. Przegląd metod syntezy boronowych receptorów cukrów, obejmujący także metody syntezy ponad czterdziestu różnych kwasów diboronowych został opublikowany w monografii [2]. Wcześniejsze opracowanie autorów [3] opisuje również metodykę badania oddziaływań kwasów boronowych z cukrami metodami absorpcyjnymi i fluorescencyjnymi.

1. Kwasy fenyloboronowe jako receptory cukrów

Kwasy boronowe $RB(OH)_2$ znajdują zastosowanie jako receptory ważnych biologicznie cukrów (m.in. D-glukozy, D-fruktozy, D-galaktozy), co ma kluczowe znaczenie dla przemysłu oraz medycyny. W medycynie niezwykle istotne jest oznaczanie glukozy we krwi, gdyż nieprawidłowy jej poziom jest przyczyną poważnych chorób, w tym cukrzycy, na którą cierpi około 346 milionów ludzi [4]. W przemyśle, oznaczanie glukozy stosuje się głównie do monitorowania

procesów fermentacyjnych. W oznaczeniach tych wykorzystywana jest zdolność kwasów boronowych do szybkiego i odwracalnego tworzenia estrów z 1,2- i 1,3- diolami. Równowaga ta w roztworach wodnych przyjmuje dość złożoną postać, która wynika z kwasowości Lewisa zarówno kwasu fenylboronowego jak i utworzonego estru (schemat 1).

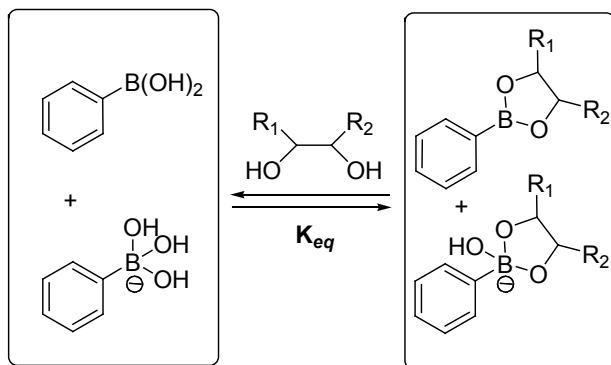


Schemat 1. Schemat reakcji kwas boronowy – diol⁵

W celu ilościowego określenia powinowactwa kwasów fenylboronowych do cukrów, wyznacza się stałą K [M^{-1}]. Należy zwrócić uwagę, że wyznaczana stała K nie powinna być traktowana jako tradycyjnie rozumiana stała równowagi reakcji estryfikacji. Ze względu na złożony skład układu reakcyjnego oraz współistnienie w roztworze wielu form, wyznaczane wartości powinno się traktować jako stałe warunkowe. W monografii¹ konsekwentnie stosuje się termin K_{obs} , czyli tzw. obserwowanej stałej stabilności (observed stability constant). W artykułach źródłowych natomiast nie zwraca się na ten fakt szczególnej uwagi, używając terminów: stała równowagi (equilibrium constant) [5], stała wiązania (binding constant) [6-20], stała asocjacji (association constant) [8, 21-23], pozorna stała wiązania (apparent binding constant) [25], stała stabilności (stability constant) [14, 25-33] czy też stała dysocjacji (dissociation constant) [25, 34], co może prowadzić do pewnych nieścisłości. Pomiary prowadzi się zwykle w roztworach bufor-metanol [26] lub bufor-THF [35], co wynika z ograniczonej rozpuszczalności większości kwasów fenylboronowych w roztworach wodnych. Znaczący wpływ na wyznaczoną wartość stałej równowagi mają warunki prowadzenia pomiarów, takie jak: pH roztworu, rodzaj i stężenie zastosowanego buforu oraz proporcje rozpuszczalników. Z tego powodu, uzyskane wartości stałych stabilności można porównywać wyłącznie

z wartościami uzyskanymi w analogicznych warunkach.

Początkowo, badania wiązania cukrów przez kwasy fenyloboronowe prowadzono przy pomocy pomiarów potencjometrycznych. W wyniku zwiększania stężenia cukru zmieniała się kwasowość roztworu. Na podstawie tych pomiarów wyznaczano stałą równowagi reakcji estryfikacji. Jednak z czasem okazało się, że przy pomocy tej metody wyznaczano tylko jedną ze składowych reakcji estryfikacji. Dopiero w 2002 roku Springsteen i Wang zaproponowali metodę, dzięki której można wyznaczyć tzw. sumaryczną stałą równowagi reakcji, przedstawioną na schemacie 2 [8].

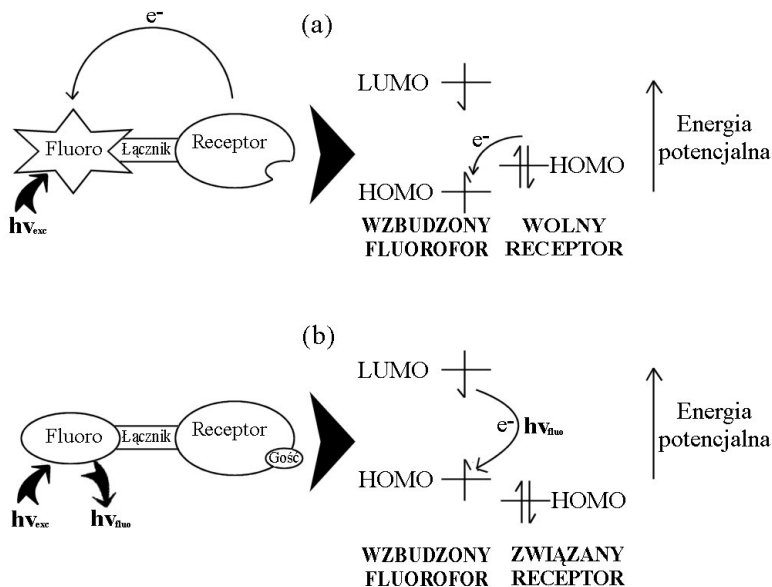


Schemat 2. Równanie reakcji kwas boronowy – diol [8]

Metoda ta, do monitorowania stanu równowagi reakcji, wykorzystuje pomiary spektrofлуorymetryczne. Większość pochodnych kwasu fenyloboronowego nie wykazuje jednak właściwości fluorescencyjnych, dlatego pomiary prowadzi się w układzie trójskładnikowym, do którego dodaje się fluorofor zewnętrzny – czerwień alizarynową (ARS) [8]. Zastosowanie pomiarów spektrofлуorymetrycznych w tej metodzie ma kilka istotnych zalet. Jest to jedna z najczulszych instrumentalnych metod analitycznych, co umożliwia zarejestrowanie bardzo małych zmian stężenia analitu, a także jest to metoda w oparciu o którą można stworzyć nieinwazyjną metodę oznaczania glukozy we krwi.

Najpopularniejszą grupą wśród fluorescencyjnych receptorów boronowych są tzw. receptory PET (fotoindukcyjne przeniesienie elektronu). Są one zwykle złożone z trzech części: części receptorowej (zawierającej grupę boronową), części fluoroforowej (najczęściej są to policykliczne układy aromatyczne – antracen lub naftalen) oraz występującego między nimi łącznika. Kiedy receptor występuje w stanie wolnym (nie jest z nim związana cząsteczka diolu),

nie wykazuje on fluorescencji. Jest to spowodowane procesem przeniesienia elektronu do części fluoroforowej receptora (schemat 3a). Kiedy do części receptorowej zostanie przyłączona cząsteczka diolu, przeniesienie elektronu zostaje wstrzymane, a tym samym z części fluoroforowej zostaje wyemitowana energia (schemat 3b). Przyczyną wstrzymania przeniesienia elektronu jest prawdopodobnie zmiana konformacji oraz polaryzacji grupy boronowej w wyniku przyłączenia cząsteczki diolu.

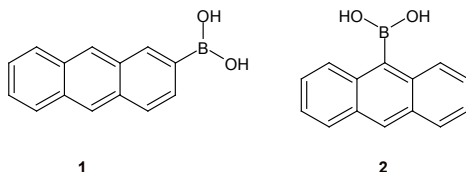


Schemat 3. Mechanizm powstawania zjawiska fluorescencji dla receptora PET [36]

Pierwszymi badanymi receptorami boronowymi typu PET były kwas 2-antracenoboronowy oraz kwas 9-antracenoboronowy (rys. 1) zsyntetyzowane przez Yoona i Czarnika [37].

W wyniku wprowadzenia monosacharydów do roztworów tych związków następował wzrost wartości intensywności fluorescencji, jednak wzrost ten był bardzo mały. Przyczyną tego jest duży wpływ zmiany pH roztworu na właściwości fluorescencyjne tych związków, a także wysoka wartość pH, w której możliwe jest związanie cząsteczki cukru. Żeby wyeliminować te wady zaczęto modyfikować receptory PET. Modyfikacje te polegały na wprowadzeniu do cząsteczki kwasu boronowego grupy aminowej, która znajduje się w niewielkiej odległości od grupy boronowej. W tak zmodyfikowanym związku grupa

aminowa pełni podwójną rolę. Jej obecność umożliwia silne związanie cukru przez grupę boronową w roztworze o odczynie obojętnym (jest to szczególnie ważne w przypadku użycia takiego receptora w układach biologicznych). Drugą funkcją tej grupy jest wzmacnianie efektu przeniesienia elektronu do grupy fluoroforowej, a tym samym jeszcze większe wygaszanie fluorescencji takiego związku, gdy w roztworze nie ma dioli. Po raz pierwszy, receptor boronowy tego typu (schemat 4) został zsyntetyzowany w 1994 roku [33].

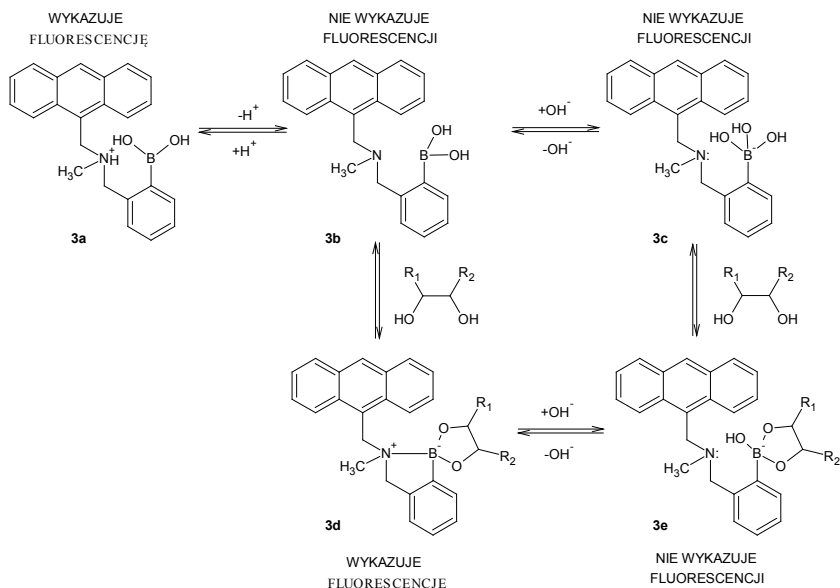


Rys. 1. Kwas 2-antracenoboronowy (1) i kwas 9-antracenoboronowy (2)

W przypadku receptorów zawierających grupę aminową między częścią fluoroforową i receptorową przeniesienie elektronu do grupy fluoroforowej odbywa się z atomu azotu. W roztworze o niskim pH (schemat 4, forma 3a) atom azotu jest ubogi w elektrony, a tym samym nie może nastąpić przeniesienie elektronu do grupy fluoroforowej i związek wykazuje fluorescencję. Natomiast w roztworze o wysokim pH, atom azotu jest bogaty w elektrony, które w wyniku przeniesienia do grupy fluoroforowej powodują wygaszenie fluorescencji (schemat 4, formy 3c i 3e). Jednak najbardziej korzystną właściwością tego związku jest jego zachowanie w roztworze obojętnym. Pod nieobecność diolu związek nie wykazuje fluorescencji (możliwe jest przeniesienie elektronu z atomu azotu – schemat 4, forma 3b). Po związaniu diolu przez grupę boronową, następuje wzrost jej kwasowości, co z kolei prowadzi do zwiększenia na niej deficytu elektronów, a to wymusza oddziaływanie z grupą aminową (bogatą w elektrony). W wyniku tego ciągu zdarzeń zatrzymane zostaje przeniesienie elektronu do grupy fluoroforowej, a tym samym wzrost intensywności fluorescencji powstałego kompleksu (schemat 4, forma 3d). Sytuacja taka jest idealna w przypadku zastosowania takich receptorów do oznaczania cukrów w układach biologicznych (np. w płynach ustrojowych, które wykazują na ogół pH bliskie obojętnego).

Związek (3), podobnie jak większość kwasów boronowych, charakteryzuje się następującą kolejnością wartości stałych równowagi z fruktozą, galaktozą i glukozą: $K_{Fru} > K_{Gal} > K_{Glu}$, co w znacznym stopniu ogranicza praktyczne zastosowania tych związków jako receptorów glukozy. Z punktu widzenia analityki medycznej, glukoza jest kluczowym związkiem, niezbędnym do

prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Dlatego fluorescencyjne receptory diboronowe, umożliwiające stworzenie dogodnej metody analitycznej oznaczania glukozy, mają tak szczególne znaczenie.



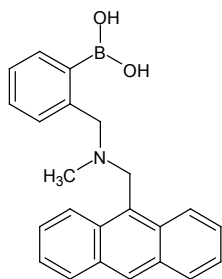
Schemat 4. Mechanizm oddziaływanie receptora PET (3) z diolami w funkcji pH [33]

Jedną z właściwości fizycznych cukrów wynikającą z ich budowy jest czynność optyczna, manifestująca się w skręcaniu płaszczyzny polaryzacji światła oraz pojawieniu się polaryzacji eliptycznej (różnica współczynników absorpcji dla światła spolaryzowanego kołowo prawo- i lewoskrętnie). Dodatkowo, w wyniku połączenia cząsteczki optycznie czynnej (cukru) z nie wykazującym czynności optycznej kwasem boronowym powstaje kompleks, który wykazuje czynność optyczną. Zjawisko to zostało wykorzystane do stworzenia tzw. receptorów CD (dichroizm kołowy), pośród których znajdują się również kwasy diboronowe czułe na glukozę.

2. Kwasy diboronowe jako receptorów cukrów

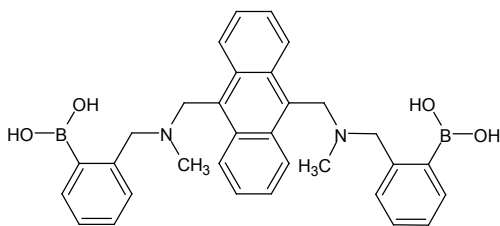
W strukturze cukrów obecnych jest wiele grup hydroksylowych, które mogą tworzyć połączenia estrowe z grupą boronową, przy czym uprzywilejowane pod tym względem są grupy w ułożeniu *cis* 1,2 oraz *cis* 1,3, których estryfikacja prowadzi odpowiednio do utworzenia pierścieni pięcio lub sześciocłonowych.

Pozycja oraz ułożone przestrzenne grup hydroksylowych jest różne w różnych cukrach, co decyduje o różnicach w ich właściwościach i może stać się podstawą selektywności receptorów. Obecność i odpowiednie ułożenie przestrzenne dodatkowej grupy boronowej w kwasie diboronowym może umożliwić selektywne oddziaływanie z określonym cukrem [21]. Szczegółowy przegląd struktur oraz selektywności różnych boronowych receptorów cukrów, których działanie oparte jest o zjawisko fluorescencji, został opublikowany w 2004 roku [38]. Autorzy wymieniają 28 różnych kwasów diboronowych, opublikowanych w latach 1994-2003, z których aż 15 jest selektywnych względem glukozy. Wpływ wprowadzenia dodatkowej grupy $-B(OH)_2$ na selektywność receptorów boronowych można analizować na przykładzie wartości obserwowanych stałych stabilności wyznaczonych dla kwasów monoboronowych i diboronowych, zawierających analogiczne fragmenty wiążące cukry (rys. 2). W zaprezentowanych przykładach, wprowadzenie dodatkowej grupy receptorowej zaowocowało znaczącym wzrostem ilorazu K_{Glu}/K_{Fru} , czyli znacznie silniejszym wiązaniem glukozy w porównaniu z fruktozą.



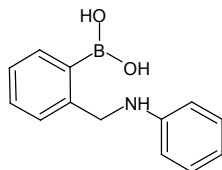
4

$$K_{Glu}/K_{Fru} = 0,063$$



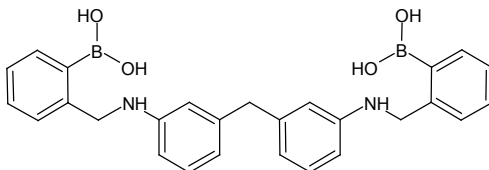
5

$$K_{Glu}/K_{Fru} = 12,6$$



6

$$K_{Glu}/K_{Fru} = 0,118$$

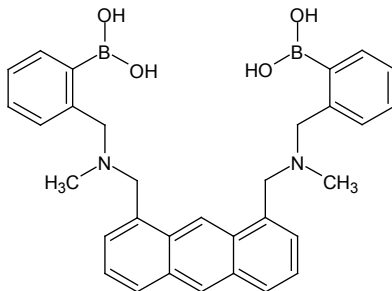


7

$$K_{Glu}/K_{Fru} = 2,6$$

Rys. 2. Kwasy monoboronowe (4, 6) i ich diboronowe analogi (5, 7) oraz odpowiednie ilorazy stałych stabilności z glukozą i fruktozą.

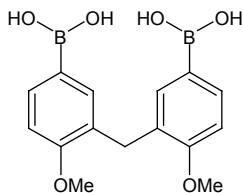
Izomer związku 5, kwas diboronowy 8, w którym grupy boronowe znajdują się bliżej siebie, wiąże bardzo słabo glukozę, natomiast jest receptorem selektywnym względem sorbitolu [21]. Wyznaczone stałe asocjacji z sorbitolem, ksylitolem, fruktozą, galaktozą i glukozą wynosiły odpowiednio: 1060, 440, 200, 81 i 12 $[M^{-1}]$.



8

Rys. 3. Kwas diboronowy (8) selektywny w stosunku do sorbitolu

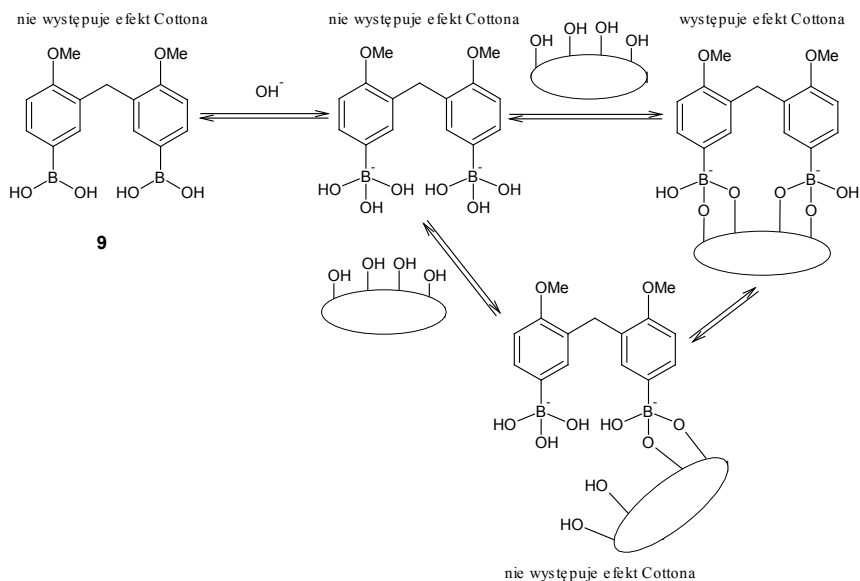
Receptorem czułym na glukozę jest cząsteczka zbudowana z dwóch związanych ze sobą poprzez grupę metylenową, pochodnych kwasu fenylboronowego (rys. 4) [39].



9

Rys. 4. Receptor CD (9) silnie oddziałujący z glukozą.

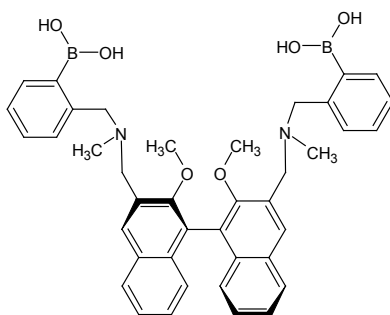
W związku tym, grupy boronowe są usytuowane względem siebie w sposób, który w roztworze zasadowym umożliwia stworzenie z monosacharydami i niektórymi disacharydami kompleksu o stechiometrii 1:1 (schemat 5). Kompleks ten może być badany przy wykorzystaniu spektroskopii CD [36].



Schemat 5. Mechanizm powstawania kompleksu cukru z kwasem boronowym, wykazującego dichroizm kołowy

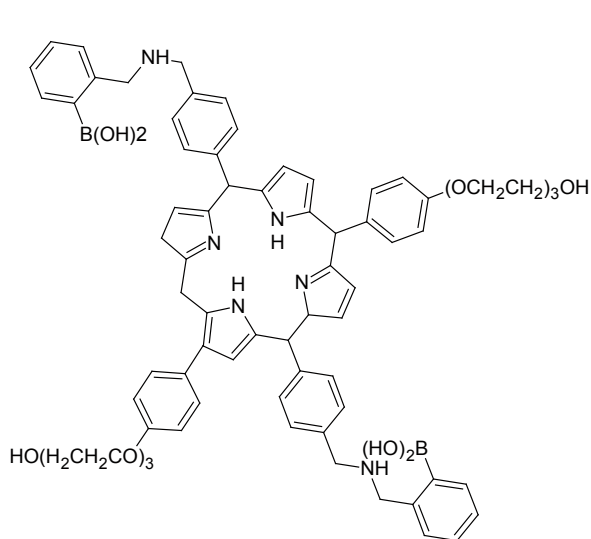
Kwas boronowy 9 oddziałuje bardzo silnie z glukozą. Oddziaływanie to jest ponad ośmiokrotnie silniejsze niż oddziaływanie tego kwasu z galaktozą. Natomiast w przypadku fruktozy nie zaobserwowano zjawiska dichroizmu kołowego. Oprócz chiralnego analitu można także zastosować chiralny receptor, co daje dodatkowo możliwość rozróżniania enancjomerów D i L cukrów (rys. 5). Chiralny receptor jest bardziej selektywny dla chiralnych gości niż receptor achiralny. Chiralne sensory mogą być enancjoselektywne, a różnice w stabilności diastereoizomerycznych produktów powodują również zwiększoną chemoselektywność [7, 9, 11, 12]. Diboronowe receptory chiralne są szczególnie użyteczne w detekcji hydroksykwasów [13, 40].

Z oczywistych przyczyn, prace dotyczące kwasów fenylodiboronowych zdominowane są przez poszukiwania receptorów selektywnych na glukozę. Odpowiednie ułożenie dwóch grup boronowych w cząsteczce receptora daje jednak szansę na otrzymanie selektywnego receptora innych związków, które zawierają reszty cukrowe. Na przykład Hargrove i współpracownicy [16] otrzymali receptor diboronowy, zawierający fragment porfirynewy (rys. 6).

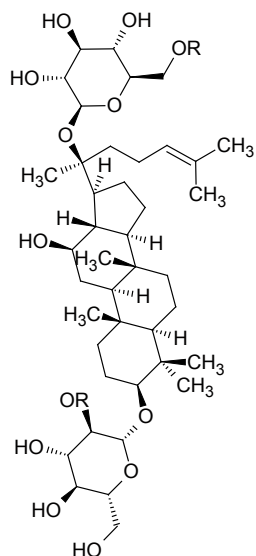


10

Rys. 5. Chiralny receptor selektywny na *D*-glukozę



11



12

Rys. 6. Diboronowy receptor (11) ginsenozydów (12)

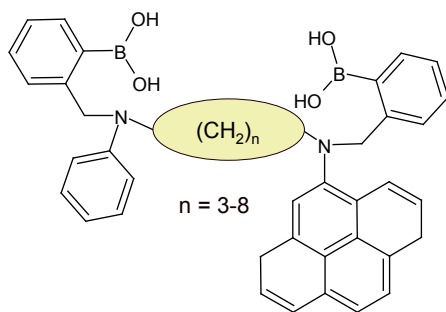
Autorzy zbadali aktywność receptorową otrzymanych związków względem ginsenozydów, będących aktywnymi składnikami korzenia żeń-szenia. Ginsenozydy, oprócz reszt cukrowch, które wiążą się z grupami boronowymi,

zawierają fragment sterolowy, który prawdopodobnie dodatkowo oddziałuje z fragmentem porfirynewym. Taki mechanizm oddziaływania daje możliwość selektywnego oznaczania ginsenozydów w złożonych układach, jakimi są wyciągi z korzenia żeń-szenia, zawierające również inne związki cukrowe.

3. Wpływ struktury kwasów diboronowych na selektywność wiązania glukozy

Diboronowe receptory cukrów zbudowane są najczęściej według schematu: receptor-łącznik-fluorofor-łącznik-receptor lub receptor-łącznik-fluorofor-receptor. Taka struktura receptora umożliwia pełne zachowanie użytecznych cech receptorów typu PET. Dodatkowo, w wyniku utworzenia kompleksu receptora z cukrem o stechiometrii 1:1, tworzy się makrocycliczny pierścień, który stabilizuje kompleks z glukozą oraz ułatwia transport elektronów z grupy donorowej do akceptorowej. Jednak wpływ na funkcjonowanie takiego związku, a przede wszystkim na jego użyteczność, ma zarówno długość i rodzaj łączników, rodzaj i budowa fluoroforu, jak i obecność dodatkowych grup w cząsteczce.

Długość oraz typ łącznika może wpływać zarówno na selektywność receptorów diboronowych, jak i na wydajność kwantową fluorescencji powstającą w danej cząsteczce. Nie ma jednak ogólnej zasady, która określałaby wpływ łącznika na te właściwości. Jest to kwestia indywidualna i charakterystyczna dla danego receptora. Wpływ łącznika jest najłatwiej zauważalny w obrębie serii receptorów zawierających takie same grupy receptorowe oraz grupę fluoroforową, a różniące się tylko łącznikiem. Phillips i James [26] otrzymali serię kwasów diboronowych różniących się długością łańcucha alkilowego, gdzie jako grupę receptorową wykorzystano pochodne kwasu 2-aminometylofenyloboronowego, zawierające fluorofor pirenowy. Zsyntezowane receptory różniły się między sobą tylko długością łącznika alkilowego. Dla wszystkich receptorów wyznaczono stałe wiązania z galaktozą, glukozą, fruktozą i mannozą. W wyniku tych badań okazało się, że zastosowanie łącznika sześciowęglowego powoduje najwyższą stałą wiązania glukozy, a także powoduje największą selektywność tego receptora na glukozę. Zastosowanie łączników o innej długości powodowało obniżenie wartości stałych wiązania. W przypadku łączników o krótszej długości niż łańcuch sześciowęglowy, przyczyny tego należy upatrywać w zbyt bliskiej odległości grup receptorowych, co utrudnia do nich dostęp cząsteczek analitów. W przypadku łączników zbyt długich następuje sytuacja odwrotna. Grupy receptorowe są zbyt daleko od siebie i cząsteczki analitu mają do nich swobodny dostęp, co skutkuje powstaniem kompleksów o stechiometrii 2:1 a w konsekwencji receptory takie przypominają aktywność receptorową związków monoboronowych (tabela 1) [26].

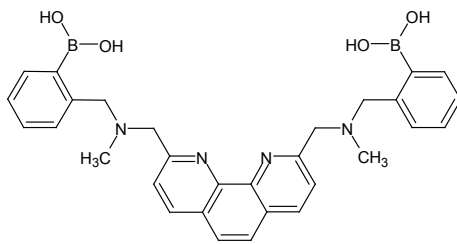


Rys. 7. Związki diboronowe o różnej długości łącznika

Tabela 1. Stałe trwałości estrów kwasów diboronowych **13** z glukozą i fruktozą

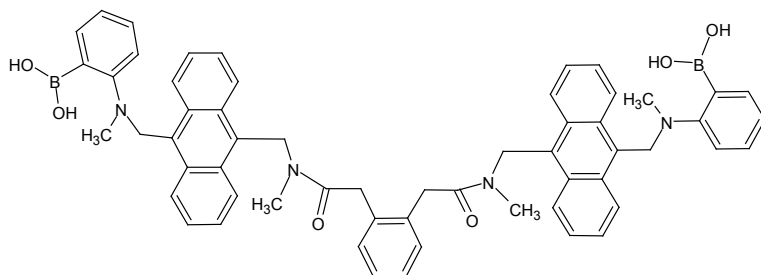
n	Stała trwałości K / $[M^{-1}]$		$K_{Glu} : K_{Fru}$
	Glukoza	Fruktoza	
3	103 ± 3	95 ± 9	1,08
4	295 ± 11	266 ± 28	1,11
5	333 ± 27	433 ± 19	0,77
6	962 ± 70	784 ± 44	1,23
7	336 ± 30	722 ± 37	0,47
8	368 ± 21	594 ± 56	0,62

Znaczną odległością grup boronowych w strukturze receptora tłumaczy się również niską wartość stałej stabilności K połączenia z glukozą związku o strukturze **14** (rys. 8) [29].



Rys. 8. Kwas diboronowy, który nie wykazuje selektywnego wiązania glukozy

Inny związek diboronowy (rys. 9), w którym grupy boronowe są jeszcze bardziej od siebie oddalone, wykazuje jednak znaczną selektywność względem glukozy ($K_{Glu}:K_{Fru} = 43,3$) [17].

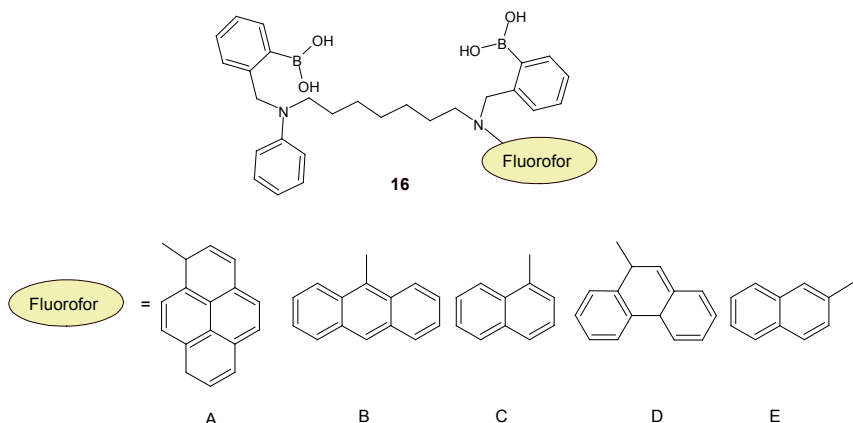


15

Rys. 9. Kwas fenyloboronowy selektywny na glukozę

Wprowadzenie podstawników cyjanowego, nitrowego i fluorowego w pozycję 4 pierścienia fenyloboronowego powoduje spadek selektywności receptorów o strukturze 15. Obserwowane wartości $K_{Glu}:K_{Fru}$ wynosiły odpowiednio 3 (–CN), 9 (–NO₂) oraz 15 (–F) [22].

Przeprowadzono również badania wpływu struktury fluoroforu na wartości obserwowanych stałych trwałości. Fluorofor jest odpowiedzialny za powstawanie zjawiska fluorescencji w wyniku wzbudzenia cząsteczki promieniowaniem elektromagnetycznym o określonej długości fali. Są to zwykle dość duże i złożone fragmenty cząsteczki o sprzężonym układzie wiązań wielokrotnych, przez co mają duży wpływ na właściwości fizyczne i chemiczne całej cząsteczki receptora. Z jednej strony wpływają one na oddziaływanie grupy receptorowej z cukrami - im większy deficyt elektronów w cząsteczce fluoroforu, tym mniejszą wartością pK_a charakteryzuje się cały receptor. Z drugiej strony grupa fluoroforowa ma duży wpływ na właściwości fizyczne i chemiczne całego receptora, co z kolei może decydować o przydatności takiego związku do oznaczania cukrów. Trudno jest jednak jednoznacznie przewidzieć wpływ wprowadzenia określonego fluoroforu na właściwości receptora. Można to jedynie uzyskać na drodze eksperymentalnej. Poniżej przedstawiono wpływ struktury receptora na wiązanie glukozy i fruktozy przez kwas diboronowy o określonej budowie części receptorowej i niezmienniej długości łącznika alkilowego (rys. 10 oraz tabela 2).

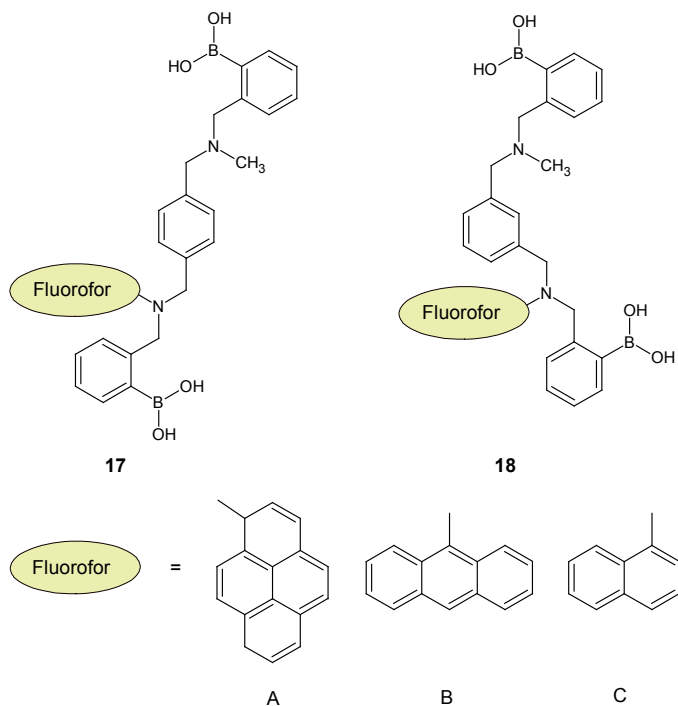


Rys. 10. Kwasy diboronowe zawierające podstawniki fluoroforowe

Tabela 2. Stałe trwałości estrów kwasów diboronowych 16A-E z glukozą i fruktozą

Związek	Stała trwałości $K / [M^{-1}]$		
	Glukoza	Fruktoza	$K_{Glu} : K_{Fru}$
16A	103 ± 3	95 ± 9	1,08
16B	333 ± 27	433 ± 19	0,77
16C	962 ± 70	784 ± 44	1,23
16D	295 ± 11	266 ± 28	1,11
16E	336 ± 30	722 ± 37	0,47

Kwasy diboronowe (16), zawierające fluorofory A, C i D wiązały nieco silniej glukozę, podczas gdy wprowadzenie fluoroforów B i E spowodowało silniejsze wiązanie fruktozy [26]. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że stosunek stałych trwałości zbliżony do jedności (np. w przypadku związków 16A-C) nie daje możliwości uzyskania dostatecznie dokładnych wyników analitycznych. W związku z tym, raczej nie należy mówić w takich wypadkach o selektywności receptora. W grupie kwasów diboronowych o innej budowie łączników również zauważono znaczący wpływ struktury fluoroforu na selektywność wiązania cukrów, przy czym w tym przypadku wprowadzenie fluoroforu B zaowocowało znacznie silniejszym wiązaniem glukozy [41] niż w przypadku fluoroforów A czy C (rys. 11 oraz tabela 3).



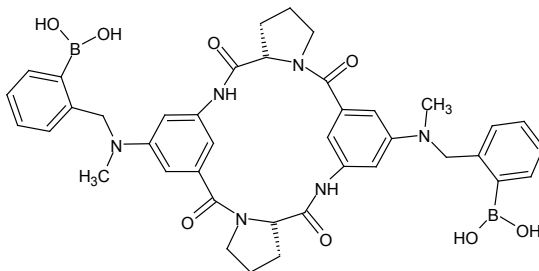
Rys. 11. Kwasy diboronowe o różnej budowie łącznika i różnych fluoroforach

Tabela 3. Stałe trwałości estrów kwasów diboronowych 17 i 18 z glukozą i fruktozą

Związek	Stała trwałości $K / [\text{M}^{-1}]$		
	Glukoza	Fruktoza	$K_{\text{Glu}} : K_{\text{Fru}}$
17A	157±7	84±4	1,9
17B	282±42	112±24	2,5
17C	320±13	154±10	2,1
18A	299±15	131±10	2,3
18B	428±67	107±19	4,0
18C	452±38	124±5	3,6

Otrzymano diborononową pochodną tetrapeptydu (19) [31]. Związek ten wiąże selektywnie glukozę, jednak oddziaływanie to następuje tylko w silnie

alkalicznym roztworze ($\text{pH} = 11,7$), co znacznie ogranicza praktycznie jego wykorzystanie. Dodatkowo, w badanych warunkach następował powolny rozkład cząsteczki receptora z rozerwaniem wiązania C-B. Zauważono, że receptor skompleksowany, czyli taki, w którym grupa boronowa została zestryfikowana cukrem, był znacznie trwalszy niż wolny kwas boronowy.



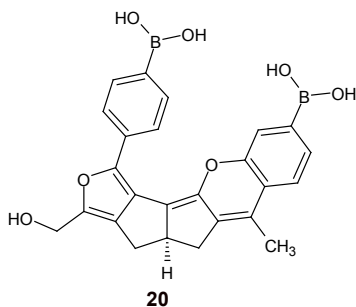
19

Rys. 12. Kwas diboronowy - selektywny receptor glukozy w pH alkalicznym

Drueckhammer i współpracownicy, przy wykorzystaniu obliczeń kwantowo-mechanicznych (AM1-SM2 z modelem solwatacyjnym oraz HF//6-31G*), a następnie programu komputerowego CAVEAT, racjonalnie zaprojektowali strukturę receptora glukozy, który wykazuje aż 400-krotnie silniejsze wiązanie tego związku w porównaniu z fruktozą, galaktozą i mannozą³⁴. Pierwszym etapem projektowania było założenie modelu wiązania cukru przez kwas diboronowy w kompleksie 1:1. Wymodelowanie estru glukozy z dwiema cząsteczkami kwasu toluenoboronowego umożliwiło określenie wielkości szkieletu docelowego kwasu diboronowego, który pozwala na odpowiednie ułożenie grup boronowych. Kolejnym etapem był racjonalny wybór szkieletu receptora, spośród 300 zaproponowanych przez program układów (Rys. 13). Powyższy sposób wydaje się być najbardziej racjonalnym sposobem poszukiwania nowych, selektywnych receptorów określonych związków, w tym glukozy.

Zaprezentowane kwasy diboronowe i wykazywane przez nie aktywności receptorowe wskazują, że obecność dwóch grup B(OH)_2 w cząsteczce daje nadzieję na zwiększoną selektywność receptora względem glukozy. Warto podkreślić jednak, że w wielu przypadkach wiązanie glukozy w porównaniu z fruktozą jest tylko nieznacznie zwiększone. Na uwagę zasługuje również fakt, że badania podstawowe wiązania cukrów przez kwasy monoboronowe pozwoliły na określenie odpowiedniego modelu wiązania glukozy, co umożliwiło

racjonalne zaprojektowanie wysoce selektywnego diboronowego receptora tego cukru.



Rys. 13. Kwas diboronowy – wysoce selektywny receptor glukozy

Niniejsza praca jest współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, projekt „Program Rozwojowy Politechniki Warszawskiej” realizowany przez Centrum Studiów Zaawansowanych.

Literatura

1. T. D. James, M. D. Philips, S. Shinkai, *Boronic Acids in Saccharide Recognition*, RSC Publishing, Cambridge **2006**
2. A. Sporzyński, A. Żubrowska, A. Adamczyk-Woźniak, *Synthesis of boronic acids – molecular receptors for sugars*, w: “Synthetic receptors in molecular recognition”, V. I. Rybachenko (red.), Publishing House „Schidnyj wydawnyczyj dim”, Donetsk, Ukraine **2007**, 51-88
3. A. Żubrowska, K. Żukowski, A. Adamczyk-Woźniak, A. Filipowicz-Szymańska, A. Sporzyński, *Badanie oddziaływań między receptorami boronowymi a cukrami metodami absorpcyjnymi i fluorescencyjnymi*, w: „Materiały supramolekularne”, G. Schroeder (red.), Betagraf, Poznań, **2008**, 263-286
4. WHO, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
5. D. H. Hall, Ed. *Boronic Acids: Preparation And Applications in Organic Chemistry and Medicine*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**
6. H. Fang, G. Kaur, B. Wang *J. Fluoresc.* 14 (2004) 481-489
7. J. Zhao, T. M. Fyles, T. D. James, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 3461-3464
8. G. Springsteen, B. Wang, *Tetrahedron* 58 (2002) 5291-5300
9. C. W. Gray, T. A. Houston, *J. Org. Chem* 67 (2002) 5426-5428
10. T. Zang, E. V. Aslyn, *Org. Lett.* 8 (2006) 1649-1652

11. J. Zhao, M. G. Davidson, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, T. D. James, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 16179-16189
12. J. Zhao, T. D. James, *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 2896-2901
13. Y. Liu, X. Zhang, H. Guo, Y. Wu, Q. Li, L. Liu, J. Zhao, *J. Fluoresc.* 21 (2011) 1979-1986
14. K. Mulla, P. Dongare, N. Zhou, G. Chen, D. W. Thompson, Y. Zhao *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 1332-1336
15. F. E. Cappuccio, J. T. Suri, D. B. Cordes, R. A. Wessling, B. Singaram, *J. Fluoresc.* 14 (2004) 521-533
16. A. E. Hargrove, R. N. Reyes, I. Riddington, E. V. Anslyn, J. L. Sessler, *Org. Lett.* 12 (2010) 4804-4807.
17. V. V. Karnati, X. Gao, S. Gao, W. Yang, W. Ni, S. Sankar, B. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 3373-3377
18. S. Shinkai, M. Takeuchi, *Biosensors and Bioelectronics* 20 (2004) 1250-1259
19. R. Trokowski, S. Zhang, A. D. Sherry *Bioconjugate* 15 (2004) 1431-1440
20. S. L. Wiskur, J. J. Lavigne, A. Metzger, S. L. Tobey, V. Lynch, E. V. Aslyn *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 3792-3804
21. K. M. K. Swamy, Y. J. Jang, M. S. Park, H. S. Koh, S. K. Lee, Y. J. Yoon and J. Yoon, *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 3453-3456
22. G. Kaur, H. Fang, X. Gao, H. Li, B. Wang, *Tetrahedron* (2006) 2583-2589
23. T. D. James, H. Shinmori, S. Shinkai, *Chem. Commun.* 1 (1997) 71-72
24. S. Jin, C. Zhu, M. Li, B. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 1449-1455
25. N. DiCesare, J. R. Lakowicz, *Analytical Biochem.* 294 (2001) 154-160
26. M. D. Philips, T. D. James, *J. Fluoresc.* 14 (2004) 549-559
27. S. Arimori, L. I. Bosch, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 4553-4555
28. S. Arimori, L. I. Bosch, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 911-913
29. P. Linnane, T. D. James, S. Imazu, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* 48 (1995) 8833-8834
30. S. Arimori, M. L. Bell, C. S. Oh, K. A. Frimat, T. D. James, *Chem. Commun.* (2001) 1836-1837
31. S. Arimori, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 303-305
32. G. Heinrichs, M. Schellenträger, S. Kubik, *Eur. J. Org. Chem.* (2006)

- 4177–4186
33. T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 8982-8987
 34. W. Yang, H. He, D. G. Drueckhammer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 1714-1718
 35. H. R. Mulla, N. J. Agard, A. Basu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 25-27
 36. Y. Shiomi, K. Kondo, M. Saisho, T. Harada, K. Tsukagoshi, S. Shinkai, *Supramol. Chem.* 2 (1993) 11-17
 37. J. Yoon, A. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 5874-5875
 38. H. Cao, M. D. Heagy, *J. Fluoresc.* 14 (2004) 569-584
 39. Y. Shiomi, M. Saisho, K. Tsukagoshi, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1993) 2111-2117
 40. F. Han, L. Chi, X. Liang, S. Ji, S. Liu, F. Zhou, Y. Wu, K. Han, J. Zhao, T. D. James, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 1333-1336
 41. J. D. Larkin, K. A. Frimat, T. M. Fyles, S. E. Flower, T. D. James, *New J. Chem.* 34 (2010) 2922-2931

Rozdział 8

Synteza, właściwości fizykochemiczne oraz zastosowania nanocząstek srebra w kosmetyce

Anna Dzikowska, Joanna Gościańska, Izabela Nowak
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Srebro jest metalem szlachetnym, który ze względu na swoje specyficzne właściwości znalazł zastosowanie już w starożytności, głównie do produkcji monet i przedmiotów ozdobnych. Bardzo szybko zaobserwowano jego działanie antybakteryjne, stąd też rozpoczęto wykorzystywać je również w medycynie. Antyczni Grecy w celu przyspieszenia gojenia ran przykładali do nich srebrne monety, natomiast żeby zapobiec szerzeniu się chorób – pokrywali srebrem talerze i kubki. W dzisiejszych czasach metal ten odgrywa szczególnie ważną rolę w technologii i przemyśle. Powszechnie stosuje się go w elektrotechnice, produkcji baterii i narzędzi medycznych, czy też jako katalizator w procesach chemicznych (produkcji formaldehydu, utleniania węglowodorów, redukcji tlenków azotu).

W niniejszej pracy przedstawione zostaną możliwości aplikacyjne srebra w jego formie nanocząstkowej, czyli w postaci struktur, nieprzekraczających rozmiarem 100 nm. Związana z wielkością cząstek, duża powierzchnia czynna powoduje, że nanosrebro odznacza się doskonałymi właściwościami biobójczymi. Wyjątkowo interesujące jest jego zastosowanie w przemyśle kosmetycznym przy produkcji płynów do płukania jamy ustnej, żeli i toników antybakteryjnych, szamponów, żeli do golenia oraz w kosmetykach do pielęgnacji skóry trądzikowej, ponieważ nanosrebro zwiększa skuteczność ich działania oraz bioprzyswajalność. W ramach pracy przeprowadzony zostanie również przegląd możliwych ścieżek syntezy nanocząstkowego srebra, jego właściwości fizykochemicznych oraz wpływu na zdrowie człowieka i środowisko. Warto zaznaczyć, że mimo szerokich korzyści wynikających z zastosowania nanosrebra, wiele badań *in vitro* wykazało, że może być ono toksyczne dla komórek ssaków,

powodować uszkodzenia DNA i przenikać przez skórę, płuca, mózg czy układ krążenia.

1. Synteza nanocząstek srebra

Ze względu na duże zainteresowanie nanocząstkami srebra, sposoby ich otrzymywania stały się w ostatnich latach przedmiotem badań wielu naukowców. Wyróżnia się trzy podstawowe grupy metod syntezy tego typu nanostruktur [1]:

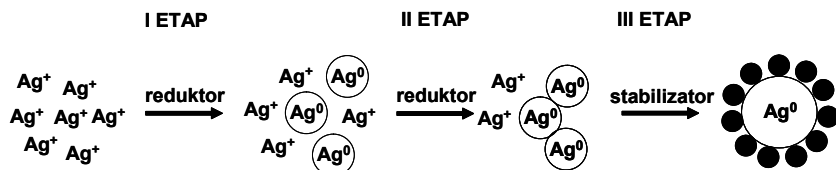
- metody chemiczne – najliczniejsze i najbardziej rozpowszechnione,
- metody fizykochemiczne – wykorzystujące do otrzymania pożądanego produktu np. promieniowanie mikrofalowe, ultradźwięki, naświetlanie, mechaniczne rozdrabnianie czy też różnego rodzaju matryce,
- metody biologiczne – opierające się na zastosowaniu do syntezy naturalnych wyciągów roślinnych oraz grzybowych i bakteryjnych ekstraktów.

Dotychczas zakładano, że aktywność biologiczna nanosrebra jest ściśle związana z wielkością cząstek, a nie źródłem ich pochodzenia. Jednakże najnowsze dane uzyskane przez naukowców z Oak Ridge National Laboratory oraz University of Tennessee (USA) wykazały, że w zależności od zastosowanej metody otrzymywania, nanocząstki srebra mogą być bardziej lub mniej biobójcze. Okazało się, że chemicznie uzyskane drobinki srebra oraz nanosrebro o powierzchni zmodyfikowanej kwasem tłuszczowym w znacznie słabszym stopniu redukuje ilość komórek bakterii z gatunku *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* oraz *S. oneidensis* niż biologicznego pochodzenia nanosrebro. Stąd też dobór odpowiedniej metody syntezy nanocząstek srebra jest bardzo ważny dla późniejszych jego zastosowań w preparatach kosmetycznych i farmaceutycznych.

1.1. Metody chemiczne

Spośród dotychczas opracowanych metod chemicznych syntezy nanocząstek srebra, najczęściej stosuje się redukcję soli srebra w obecności odpowiednio dobranych czynników redukujących oraz stabilizatorów [1]. Rozmiar, kształt, stan agregacji oraz stabilność otrzymanych nanocząstek srebra można kontrolować przez dobór parametrów syntezy takich jak: stężenie soli srebra i stabilizatora, czy też stosunek molowy prekursora metalu i reduktora. Typowa synteza chemiczna przebiega w trzech zasadniczych etapach (rys. 1). W pierwszej kolejności następuje redukcja soli srebrowych, w wyniku której powstają wolne atomy srebra. Atomy te zderzają się ze sobą i tworzą stabilne 1-2 nm jądra. Następnie zachodzi dalsza redukcja jonów metalu na powierzchni powstałych jąder, trwająca do czasu skonsumowania wszystkich jonów.

W ostatnim etapie dodaje się środków stabilizujących, aby zapobiec agregacji nanocząstek [1].



Rys. 1. Schemat tworzenia nanocząstek srebra na drodze redukcji chemicznej [1].

Prekursorem jonów srebra w syntezie chemicznej jest zazwyczaj AgNO_3 , rzadziej stosuje się AgBF_4 , AgPF_6 , AgClO_4 , $[\text{KAg}(\text{CN})_2]$. Jako reduktorów używa się witaminę C, cytrynian sodu, formaldehyd, kwas galusowy, glikol etylenowy, D-glukozę, hydrochinon, utropinę. Należy tutaj dodać, że jeden związek chemiczny może pełnić funkcję zarówno reduktora, jak i stabilizatora (np. kwas galusowy). Poliwinylpirolidon (PVP) jest najczęściej stosowany jako stabilizator w syntezie nanocząstek srebra. Polimer ten dzięki obecności w swojej strukturze poliwinylowego szkieletu zawierającego polarne grupy, w których atomy azotu i tlenu wykazują silne powinowactwo do jonów srebra, pokrywa powstające nanocząstki metalu, przeciwdziałając ich łączeniu w aglomeraty. Dotychczas również substytuty surfaktantów i polimerów, dodecylosiarczan sodu, bromek heksadecylotrimetyloamoniowy stosowano jako czynniki stabilizujące w redukcji chemicznej jonów srebra [1, 2].

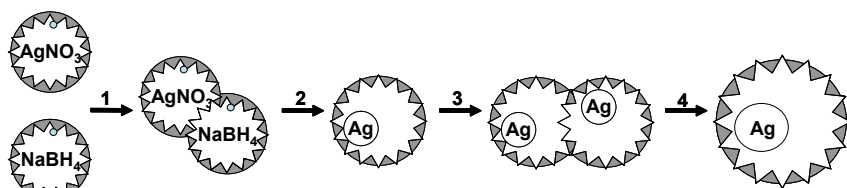
Tak jak już wcześniej wspomniano, rozmiar (od 1 do 100 nm) oraz kształt (np. sferyczny, sześcienny, trójkątny, dendrytyczny) nanocząstek srebra można kontrolować przez dobór odpowiednich warunków reakcji. Zwiększenie stosunku molowego sól metalu/reduktor prowadzi do otrzymania w pierwszym etapie syntezy dużej liczby jąder, a w efekcie do uzyskania małych, monodispersyjnych nanocząstek srebra. Z kolei zmniejszenie stosunku molowego hamuje nukleację, w wyniku czego tworzą się cząstki większe o rozmaitych, nieregularnych kształtach. Rozmiar cząstek srebrowych można również kontrolować poprzez stosowanie różnych proporcji stężeń reduktora i stabilizatora. Niski stosunek poliwinylpirolidonu (stabilizatora) do prekursora metalu (np. AgNO_3) prowadzi do zlepiania powstających nanocząstek srebra, natomiast zbyt wysokie stężenie PVP całkowicie hamuje ich tworzenie [1].

Nanocząstki srebra można otrzymać również w systemie odwrótej miceli. Synteza ta polega na zmieszaniu dwóch mikroemulsji zawierających sól srebrową oraz reduktor. W metodzie tej stosuje się takie same środki redukujące

jak w typowej redukcji chemicznej, gdyż wewnątrz miceli zachodzi typowa redukcja jonów srebra. Po zmieszaniu dwóch różnych mikroemulsji podczas kolizji mikrokropki następuje wymiana reagentów między micelami [1]. Proces wymiany i kolejne reakcje zachodzące w micelach można podzielić na pięć głównych etapów (zob. także rys. 2):

1. Dyfuzja odwrotnych miceli prowadząca do kolizji.
2. Otwarcie warstwy surfaktanta na skutek kolizji.
3. Wymiana reagentów pomiędzy micelami drogą dyfuzji.
4. Reakcja pomiędzy solą metalu i reduktorem prowadząca do nukleacji i powstania jądra.

Ponowne zamknięcie miceli zawierającej nanocząstkę w fazie wodnej i wzrost nanocząstek wewnątrz mikrokropki.



Rys. 2. Schemat tworzenia nanocząstek srebra w systemie odwrotnej miceli z zastosowaniem azotanu(V) srebra jako prekursora jonów metalu i borowodorku sodu jako reduktora (1 – zderzenia miceli i wymiana reagentów, 2 – nukleacje, 3 – agragacja, 4 – wzrost) [1].

Wiele różnych środków powierzchniowo czynnych wykorzystuje się do utworzenia mikroemulsji np. dodecylosiarczan sodu, bromek heksadecylotrimetyloamoniowy, biosurfaktant ramnolipid, Triton-X, surfaktanty gemini.

Opisana powyżej metoda umożliwia otrzymywanie nanocząstek srebra o pożądanym rozmiarach i kształtach. Dotychczasowe badania wykazały, że średnica nanocząstek metalu maleje wraz ze wzrostem stężenia prekursora srebra.

Kolejną techniką syntezy nanocząstek srebra jest stosunkowo rzadko stosowana metoda elektrochemiczna. W 1994 roku po raz pierwszy szczegółowo opisano elektrosyntezę nanocząstek srebra, w której redukcja prekursora metalu zachodziła na elektrodzie katodowej. Grupa badawcza Starowicza opracowała dwie proste metody elektrochemicznej redukcji srebra. W pierwszej metodzie – cyklicznej woltametrii, wykorzystano trójelektrodowy system, złożony ze srebrnego pręta będącego elektrodą pracującą, blaszki platynowej (elektrody pomocniczej) oraz elektrody odniesienia Ag/AgCl , zanurzonych w etanolowym

roztworze NaNO_3 . Drugim sposobem otrzymywania stabilnych nanocząstek srebra była technika galwanostatyczna polegająca na użyciu trzech, srebrnych elektrod anodowych w kształcie płytek i dwóch srebrnych drutów jako katody [1].

1.2. Metody fizykochemiczne

Metody fizykochemiczne syntezy nanosrebra są mniej powszechne niż metody chemiczne, gdyż są znacznie bardziej kosztowne. Polegają one na zastosowaniu do otrzymania pożądanego produktu promieniowania mikrofalowego, ultradźwięków, naświetlania, mechanicznego rozdrabniania czy też różnego rodzaju matryc. Spośród metod fizykochemicznych, dużym zainteresowaniem cieszy się synteza sonochemiczna, w której redukcja jonów srebra zachodzi za pomocą ultradźwięków o częstotliwości 20 KHz w atmosferze gazu obojętnego (argonu lub azotu). Ultradźwięki powodują zerwanie wiązań chemicznych w prekursorze metalu i powstawanie nanocząstek srebra w bardzo krótkim okresie czasu. Wadą metody sonochemicznej jest brak możliwości kontrolowania kształtów tworzących się cząstek. Ich wielkość zależy w dużej mierze od stężenia soli metalu w roztworze poddawanym działaniu ultradźwięków [2].

Kolejna metoda – fotochemiczna, wykorzystuje promieniowanie ultrafioletowe (UV) do otrzymania nanocząstek srebra. Pozwala ona na kontrolowaną redukcję jonów metalu poprzez odpowiedni dobór czasu naświetlania. W wyniku procesu otrzymuje się bardzo małe, monodispersyjne cząstki koloidalne srebra o wielkości nieprzekraczającej 3 nm [2].

W celu otrzymania nanocząstek srebra bardzo przydatne jest zastosowanie różnego typu matryc np. polimerowych [3]. Matryce, w których rozproszone są nanocząstki metalu, zapobiegają aglomeracji cząstek, które po przekroczeniu pewnych krytycznych wymiarów, całkowicie zmieniają właściwości układu. Jedną z najczęściej wykorzystywanych metod otrzymywania nanokompozytów polimer/srebro jest działanie na prekursorze srebra promieniowaniem elektromagnetycznym o energii z zakresu promieniowania nadfioletowego lub mikrofalowego, bądź też strumieniem elektronów. W fotochemicznej redukcji azotanu srebra w roztworze metoksypoli(tlenku etylenu) uzyskano nanokompozyt o wymiarach cząstek zależnych od czasu napromieniania oraz stężenia polimeru i soli srebra. Mechanizm tworzenia nanocząstek srebra opisują dwa etapy. W pierwszej kolejności zachodzi redukcja części jonów Ag^+ w roztworze z powstaniem centrów nukleacji (zarodków krystalizacji), katalizujących jednocześnie reakcję w drugim etapie, tj. podczas wzrostu klastrów srebra. Nieuniknionym skutkiem napromieniania w tej metodzie jest fotodegradacja polimeru.

W zależności od energii stosowanego promieniowania może zachodzić fotoliza zarówno rozpuszczalnika, jak i makrocząstek, prowadząca do powstania małych, aktywnych rodników oraz makrorodników. Niektóre z nich mogą przyczyniać się do dalszej efektywnej redukcji jonów srebra. Badano też nanokompozyty elastomerów ze srebrem uzyskiwane pod wpływem promieniowania o długości 254 nm. Stwierdzono, że wydajność tworzenia nanocząstek Ag zależy od zawartości wilgoci w próbkach [3].

1.3. Metody biologiczne

W ostatnich latach bardzo popularne stały się przyjazne dla środowiska, biologiczne metody otrzymywania nanocząstek srebra [2]. Okazało się, że zastosowanie naturalnych wyciągów roślinnych oraz ekstraktów grzybowych i bakteryjnych pozwala na obniżenie kosztów produkcji nanosrebra. Naukowcy z Korei Południowej – Song i Kim opracowali metody syntezy nanocząstek metalu z wykorzystaniem ekstraktów liści różnych gatunków roślin np. persymony, ginkgo, magnolii, platanusa, sosny [4]. Na wyżej wymienione ekstrakty działał AgNO_3 , co prowadziło do redukcji jonów srebrowych. Do ilościowego monitorowania powstających nanocząstek srebra zastosowali spektrofotometrię w zakresie promieniowania nadfioletowego i widzialnego (UV-vis). Liczne badania wykazały, że spośród wszystkich wyciągów roślinnych najefektywniejszy okazał się ekstrakt z liści magnolii. Dodatkowo naukowcy zaobserwowali, że w wyższej temperaturze wzrasta szybkość reakcji redukcji i większość atomów srebrowych jest wykorzystywana do budowy zarodków. Z kolei w niższych temperaturach dopiero po powstaniu zarodków, następuje proces redukcji srebra na ich powierzchni, co powoduje wzrost wielkości cząstek. Wyższe stężenie AgNO_3 (powyżej 2 mM) obniża wydajność reakcji, jednocześnie prowadząc do powstawania mniejszych nanocząstek. Wzrost stężenia ekstraktów roślinnych wpływa przede wszystkim na kinetykę reakcji, powodując jej spowolnienie [4].

Niektóre bakterie i grzyby, podobnie jak naturalne ekstrakty roślinne, wykazują zdolność do wewnątrzkomórkowej lub pozakomórkowej redukcji związków różnych metali, w tym również srebra. Jest to możliwe dzięki obecności na zewnętrznej powierzchni drobnoustrojów specyficznych enzymów, które umożliwiają redukcję soli i tworzenie drobinek metali np. srebra. Grupa badawcza prof. Zygmunta Sadowskiego z Politechniki Wrocławskiej odkryła zdolność pleśni z rodzaju *Penicillium* do wewnątrzkomórkowej syntezy nanocząstek srebra o zróżnicowanej, zależnej od szczepu, średnicy nanocząstek [5]. W trakcie badań okazało się, że intensywność procesu syntezy drobinek srebra była różna, dla różnych drobnoustrojów - niektóre już po kilkunastu

minutach, inne po 24 godzinach, rozpoczynały redukcję związków zawierających srebro, tworząc w ten sposób nanocząstki srebra. Według polskich naukowców wielkość nanocząstek srebra otrzymywanych na drodze „ekologicznej” syntezy dochodzi nawet do 100 nanometrów, co czyni grzyby doskonałymi biofabrykami nowoczesnych nanomateriałów.

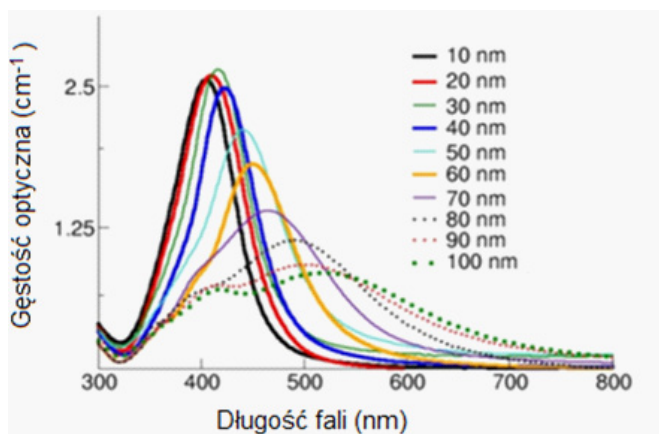
Podsumowując, analiza literatury naukowej sugeruje, że w większości przypadków otrzymuje się sferyczne nanocząstki o średnicy mniejszej niż 20 nm. Najczęściej syntezy te przeprowadza się z wykorzystaniem redukcji AgNO_3 za pomocą odpowiednio dobranych reduktorów jako pułapek i stabilizujących środków stosowanych dla zapewnienia odpowiedniej dyspersji nanosrebra. Najbardziej popularnymi reduktorami są NaBH_4 i cytryniany, które prowadzą do ujemnego naładowania powierzchni w zakresie pH od 3 do 10 [6].

2. Właściwości nanocząstek srebra

2.1. Właściwości fizykochemiczne

Nanocząstki definiuje się jako struktury o wymiarach w zakresie 1-100 nm. Wykazują one często wyjątkowe i znacznie różniące się od ich form makroskalowych właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne. Nanocząstki charakteryzują się specyficzną strukturą geometryczną, cechującą się wysokim stosunkiem powierzchni do objętości, który jest tym większy im mniejsza jest średnica cząstek. Powoduje to znaczny wzrost aktywności formy nanocząstkowej oraz wpływa na właściwości absorpcyjne i reaktywność. Zmniejszony rozmiar powoduje zmianę całkowitej energii układu odpowiadającej za stabilność termodynamiczną, co jest wynikiem zaburzeń funkcji falowej elektronów. Dla porównania srebro nierozdrobnione topi się w temperaturze 960°C a nanocząstki srebra o średnicy 2,4 nm mają temperaturę topnienia równą 360°C . Zmiany obserwowane są również w wielkościach fizycznych takich jak: przewodnictwo cieplne, elektryczne i magnetyczne [1].

Zdolność roztworu nanocząstek srebra do absorpcji promieniowania światła w zakresie 380-400 nm jest wynikiem powierzchniowego rezonansu plazmonowego [3]. Unikalne właściwości optyczne pozwalają na zbadanie stanu fizycznego cząstek nanostrukturalnych. Wraz ze wzrastającą średnicą cząstek pik rezonansu plazmonowego przesuwają się w kierunku fal dłuższych i rozszerza się. Jak widać na poniższym widmie (rys. 3) dla cząstek o średnicy powyżej 70 nm pojawia się drugi pik, będący efektem wtórnego rezonansu. Na podstawie długości fali, szerokości pików oraz wtórnego pików możliwe jest scharakteryzowanie wielkości i rozmiarów nanocząstek [7].



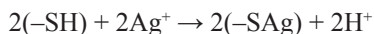
Rys. 3. Widmo rozproszenia i absorpcji światła nanocząstek srebra o średnicy od 10 do 100 nm [7].

2.2. Właściwości biologiczne

Ze względu na to, że niniejsza praca dotyczy zastosowań nanocząstek srebra w kosmetykach, które wynikają głównie z ich unikalnych zdolności do niszczenia bakterii, grzybów i wirusów mogących wywoływać stany zapalne skóry, istotne jest bliższe przyjrzenie się mechanizmowi dezaktywacji wywołanej przez nanocząstki.

Proces niszczenia na przykładzie komórek bakterii przebiega w następujący sposób [8]:

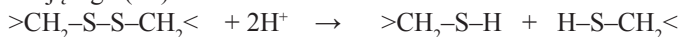
- utlenianie katalityczne – srebro działa jako katalizator utleniania oraz adsorbuje na powierzchni swoich jonów tlen atomowy. Aktywny tlen reaguje z grupami tiolowymi (–SH) cysteiny wchodzącej w skład budowy ściany komórkowej bakterii. Powoduje to usunięcie atomu wodoru i wytworzenie przez atomy siarki wiązań –S–S–. Skutkiem tych zmian jest zahamowanie oddychania poprzez zamknięcie kanałów przenoszenia elektronów (łańcucha oddechowego), czego konsekwencją jest obumarcie komórki.
- reakcja ze ścianą komórkową bakterii – srebro reaguje z peptydoglikanami blokując proces oddychania komórkowego zgodnie z reakcją:



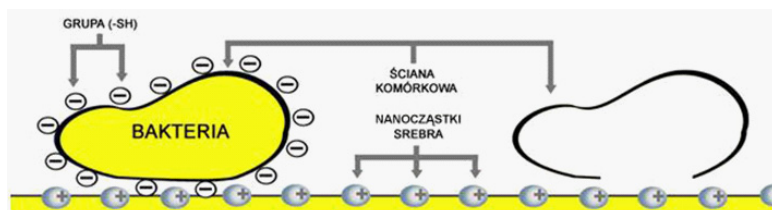
Powstające wolne protony są następnie czynnikami redukującymi

w procesie denaturacji (rys. 4). Nanocząstki srebra nie wpływają na komórki ssaków, ponieważ ich ściany nie posiadają peptydoglikanów.

- denaturacja białka – polega na zmianie struktury przestrzennej, spowodowanej zerwaniem wiązania –S–S– pod wpływem czynnika redukującego (H^+):



Konsekwencją zerwania tego wiązania jest zanik aktywności białka [8].



Rys. 4. Proces niszczenia komórek bakterii przez nanocząstki srebra [8].

3. Zastosowanie nanocząstek srebra w kosmetyce

Zgodnie z projektem PEN (ang. *Project on Emerging Nanotechnologies*), w 2011 roku na rynek konsumencki wprowadzono bardzo wiele materiałów zawierających nanocząstki srebra. Z 1300 produktów mających w swoim składzie nanometale, stanowią one 24%, co wskazuje na szczególne zainteresowanie nimi w różnych gałęziach gospodarki [9]. Utworzono specjalną bazę danych – *The Silver Nanotechnology Commercial Inventory (SNCI)* skupiającą wszystkie produkty komercyjnie dostępne, zawierające nanocząstki srebra. W przedstawionych zestawieniach, wyroby kosmetyczne z nanocząstkami srebra zostały sklasyfikowane w kategorii Zdrowie i Fitness [10] (rys. 5).



Rys. 5. Klasyfikacja produktów zawierających nanocząstki srebra [10].

Zasadne w tej kwestii wydaje się być pytanie: skąd tak duże zainteresowanie zastosowaniem nanosrebra, zwłaszcza przy produkcji kosmetyków? Za odpowiedź posłużyć może lista korzyści płynących z jego wykorzystania przedstawiona poniżej:

- wykazuje silne działanie antybakteryjne, antywirusowe i antygrzybicze - skutecznie niszczy patogeny i hamuje ich rozwój,
- przeciwdziała stanom zapalnym skóry,
- przyspiesza gojenie się ran i oparzeń,
- ułatwia leczenie trądziku i łojotokowego zapalenia skóry,
- przedłuża trwałość produktów oraz zapobiega skażeniom pierwotnym i wtórnym kosmetyków,
- nie podrażnia skóry - może być stosowane przez alergików i osoby wrażliwe na uczulenia.

echy wymienione powyżej sprawiają, że nanosrebro może być efektywnym składnikiem wielu produktów dostępnych na rynku. Dokładniejsze jego wykorzystanie zostanie przedstawione na przykładach kosmetyków znalezionych w Internecie oraz zapewnieniach producentów o ich działaniu. Ze względu na efektywność w walce z mikroorganizmami, największą grupę stanowią środki czystości, takie jak mydła, żele pod prysznic, dezodoranty, szampony, pasty do zębów i płyny po goleniu. Wśród nich warto wymienić:

- szampon – *Nanover Nano Silver Hair Shampoo* firmy Nanogist, którego głównym zadaniem jest eliminacja łupieżu i swędzenia skóry głowy. Zawarte w składzie nanocząstki pomagają również w leczeniu zakażeń skóry spowodowanych epifitami oraz zwalczają bakterie i stany zapalne [11].
- antyperspirant *Atomus* firmy VinSvin – środek przeciwdziałający nadmiernemu poceniu się. Nanosrebro zabija bakterie odpowiedzialne za powstawanie nieprzyjemnego zapachu. Ponadto produkt łagodzi stany zapalne, nie uczula i nie podrażnia także po depilacji [12].
- żel pod prysznic i mydło naturalne firmy VinSvin. Przeznaczone są do skóry wrażliwej i skłonnej do podrażnień. Oba produkty posiadają właściwości m.in. antybakteryjne, łagodzą stany zapalne skóry, zapobiegają powstawaniu grzybicy stóp i paznokci. Ponadto są to kosmetyki nieuczulające i niewywołujące reakcji alergicznych [13].
- płyny do płukania jamy ustnej i pasty do zębów np. pasta *Nanowell*, która oprócz właściwości odkażających leczy zapalenie dziąseł [14].

Działanie nanocząstek srebra jest również szeroko wykorzystywane w leczeniu trądziku i innych zmian skórnych wywołanych patogenami. Dlatego środki do pielęgnacji skóry problemowej stanowią dużą grupę kosmetyków,

w których nanosrebro jest głównym składnikiem aktywnym. Grupa ta obejmuje preparaty takie jak: mydła, toniki, kremy, np.:

- mydło *Cyclic Nano Silver* - przeznaczone do pielęgnacji szczególnie cery tłustej i trądzikowej. Zawarte w produkcie nanosrebro zabija szkodliwe bakterie i grzyby, pomaga w walce z trądzikiem, złuszcza naskórek oraz zmniejsza plamy starcze i uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem słonecznym. Ponadto odświeża ciało niszcząc bakterie powodujące nieprzyjemny zapach [15].
- kremy – w linii kremów firmy Nanopower – nanocząstki srebra, oprócz swojego działania biobójczego, stanowią barierę przeciw wysychaniu skóry. Zapobiegają także pierwszym oznakom starzenia się skóry. Kosmetyki te pomagają w walce z trądzikiem, krostami, stanami zapalnymi skóry, przebarwieniami, wpływają korzystnie na metabolizm i regenerację komórek skóry oraz regulują równowagę wodno-elektrolitową i lipidową [16].

Znacznie mniejszą, ale obecną na rynku światowym grupę produktów zawierających nanosrebro stanowią kosmetyki kolorowe oraz perfumy i wody toaletowe. Przykładem kosmetyków kolorowych są produkty *Nanover* firmy Nanogist przeznaczone do skóry osłabionej i zniszczonej częstym makijażem oraz dla osób z cerą problematyczną. Funkcją kosmetyków jest antybioza, redukcja porów i poprawa odporności skóry [17].

Obecnie na polskim rynku również można znaleźć wiele kosmetyków, w których nanosrebro jest głównym składnikiem aktywnym. Co więcej są to z reguły kosmetyki produkowane przez polskie firmy. Przykłady takich produktów zostały omówione poniżej:

- produkty serii *AcneLine* firmy Świt Pharma - kosmetyki przeznaczone do pielęgnacji cery trądzikowej, tłustej i łojotokowej. W skład serii wchodzi: antybakteryjny tonik oczyszczający, antybakteryjny żel do mycia twarzy, krem nawilżająco-matujący oraz antybakteryjny spirytus kosmetyczny. Jak zapewnia producent zawarte w kremie nanocząstki srebra przez swoje właściwości eliminowania i zapobiegania rozwojowi bakterii powodują m.in. „redukcję zmian trądzikowych i zapobiegają powstawaniu nowych, redukcję wyprysków, zapobiegają tworzeniu się zaskórników, przyspieszają gojenie ran” [18].
- preparaty do pielęgnacji stóp *Malwa Foot care* – firma Pollena Malwa oferuje linię kosmetyków zawierających nanocząstki srebra, w której skład wchodzi kremy, dezodoranty oraz balsam do pielęgnacji stóp. Zastosowanie srebra w tych kosmetykach wynika z jego właściwości bakterio-, grzybo- i wirusobójczych [19].

- regenerujący krem uelastyczniający na noc firmy Lirene z linii *Kolagenowa Młodość* - na etykiecie tego produktu producent zamieścił informacje, że zastosowane nanocząstki srebra działają antybakteryjnie oraz przyspieszają regenerację uszkodzonych tkanek [20].

Nanocząstki srebra mogą w produktach kosmetycznych pełnić rolę bezpiecznych konserwantów. Obecnie środki konserwujące są niezbędne do zachowania czystości mikrobiologicznej kosmetyków. Do skażeń mikroorganizmami może dojść zarówno w procesie produkcyjnym (skażenie pierwotne), jak i w trakcie używania produktu: podczas otwierania i zamykania pojemnika (skażenie wtórne). Istotnym jest aby użyty środek konserwujący był skuteczny, trwały a zarazem nie powodował zagrożeń dla ludzkiego organizmu. Metaliczne srebro oraz związki oparte na srebrze od dawna stosowane były do kontrolowania rozwoju bakterii i grzybów. Jednakże tworzą one osady i agregaty w roztworach, co ma negatywny wpływ na antybakteryjne właściwości konserwantu. Ze względu na to, że srebro fizycznie oddzielone jest od reszty składników kosmetyku, jego działanie biobójcze jest ograniczone. Problem ten może zostać rozwiązany poprzez wykorzystanie srebra w formie nanocząstkowej. Aktywność przeciwbakteryjna wobec szerokiego spektrum mikroorganizmów oraz stosowanie nanocząstek srebra jako bezpiecznego konserwantu używanego w kosmetykach zostaną przedstawione na przykładzie badań wykonanych przez grupę badawczą Satoshi Kokura z Akademii Medycznej w Kioto [21].

Analiza właściwości antybakteryjnych została dokonana za pomocą zawiesiny mieszaniny bakterii (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), mieszanin grzybów-drożdży (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Penicillium citrium*, *Aureobasidium pullulans*) oraz zawiesiny odpadów kuchennych, które zostały poddane działaniu nanocząstek srebra o stężeniu 1,0 ppm. Próbkę została zaszczerpiona w odpowiednio dobranych warunkach a liczba obecnych w nich mikroorganizmów wynosiła około 10^8 mikroorganizmów na mililitr (tabela 1).

Tabela 1. Liczba mikroorganizmów w zawiesinie inokulum [21].

Zawiesina inokulum	W zawiesinie [CFU/ml]	W fiolkach [CFU/g]
Mieszane bakterie	$2,4 \times 10^8$	$2,4 \times 10^6$
Odpady	$1,8 \times 10^7$	$1,8 \times 10^5$
Mieszane grzyby	$3,3 \times 10^7$	$3,3 \times 10^5$

CFU(colony-forming units) – stężenie komórek

Otrzymane zawiesiny następnie użyto jako zakażające dawki (łac. *inokulum*), które dodawane były do roztworu nanocząstek srebra. Liczba mikroorganizmów w próbach została określona po 7, 14 i 21 dniach (tabela 2).

Tabela 2. Zmiana liczby mikroorganizmów w badanych próbkach po inokulacji [21].

Próbka badana	Zawiesina inokulum	Liczba żywych komórek [CFU/g]		
		7 dni	14 dni	21 dni
Roztwór nanocząstek srebra 1,0 ppm	Mieszane bakterie	<10	<10	<10
	Odpady	<10	<10	<10
	Mieszane grzyby	<10	<10	<10

Wyniki przedstawione w tabelach wskazują, że roztwór nanocząstek srebra o stężeniu 1,0 ppm znacznie zmniejszył stężenie mikroorganizmów w badanych próbach. Stąd też można wnioskować, że jest skuteczny w zwalczaniu szerokiego spektrum mikroorganizmów. Ponadto roztwór nanocząstek srebra był stabilny i nie tworzył osadów w czasie dłuższym niż 1 rok, co sprawia, że jest on efektywnym środkiem konserwującym.

W celu zbadania zdolności wnikania nanocząstek srebra przez skórę posłużono się specjalnym testem przezskórnego przejścia. Użyto w nim fragmentów ludzkiej skóry o wymiarach 4 cm x 4 cm pobranych od zdrowego dawcy. Roztwór nanocząstek srebra o stężeniu 0,5 ppm oraz 5,0 ppm został zaaplikowany na powierzchnię skóry (55 µl/cm²). Test przeprowadzano przez 24 godziny dla trzech próbek. Po 1, 6, 12 i 24 godzinach dokonano pomiaru stężenia Ag za pomocą spektrometru mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą (ICP-MS) (tabela 3).

Tabela 3. Stężenie nanocząstek srebra [21].

Próbka badana	Czas ekspozycji na Ag [godz.]	Stężenie Ag [ppm]		
		Numer próby		
		1	2	3
Próba A: Nanocząstki srebra (50 ppm)	1	<1	<1	<1
	6	<1	<1	<1
	12	<1	<1	<1
	24	<1	<1	<1
Próba B: Nanocząstki srebra (0,5 ppm)	1	<0,1	<0,1	<0,1
	6	<0,1	<0,1	<0,1
	12	<0,1	<0,1	<0,1
	24	<0,1	<0,1	<0,1

Nie zaobserwowano obecności nanocząstek srebra w warstwie podskórnej. Najprawdopodobniej nie są one w stanie przeniknąć przez ludzką skórę. Sytuacja zmienia się jednak kiedy funkcje ochronne skóry są zakłócone przez rany lub oparzenia słoneczne. Cytotoksyczne efekty nanocząstek srebra badano na keratynocytach HaCaT (nieśmiertelna i nienowotworogenna linia komórkowa o przekształconym *in vitro* fenotypie będąca pierwszą trwałą linią keratynocytów dorosłego człowieka prezentującą normalne różnicowanie). Komórki zostały poddane działaniu nanosrebra oraz dla porównania działaniu metyloparabenu, który jest środkiem przeciwgrybicznym często stosowanym jako konserwant w kosmetykach, produktach higieny osobistej i żywności. Część z próbek została naświetlona promieniowaniem UVB na poziomie 30 mJ/cm². Następnie dokonano badania mikroskopowego dla próbek obu konserwantów. Uzyskane obrazy wykazały, że nanocząstki srebra o stężeniach 0,002 ppm i 0,02 ppm nie mają wpływu na śmierć komórek. W próbce, która została poddana promieniowaniu UVB wykryto natomiast apoptozę, zmiana ta jednak nie była wywołana obecnością nanocząstek srebra, a uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie ultrafioletowe. Metyloparaben w stężeniach 0,003% i 0,03% również nie powodował śmierci komórek, jednak próbka z 0,003% metyloparabenem wykazała, że wzmacnia on śmiertelność komórek pod wpływem promieniowania UVB.

4. Nanocząstki srebra – aspekty zdrowotne

Szerokie zastosowanie nanocząstek srebra w produktach komercyjnie dostępnych powoduje wzrost narażenia człowieka na kontakt z nimi, a tym samym potencjalne ryzyko związane z ich krótko i długoterminową toksycznością. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) definiuje srebro jako substancję toksyczną, z zaznaczeniem, że niebezpieczne dla zdrowia właściwości wykazuje jedynie w wysokim stężeniu. Zaobserwowany efekt narażenia na duże stężenie srebra u ludzi to permanentne, niebiesko-szare zabarwienie skóry i paznokci, zwane srebrzycą. Podczas tej choroby srebro składowane jest w tkankach podstawowych membrany skóry, ale nie jest już dłużej biodostępne i nie powoduje niszczenia komórek. Proces ten zachodzi w organizmie ludzkim w nadmiernym kontakcie z makrosrebrem, nie wiadomo jednak, czy działanie to jest podobne w przypadku srebra nanocząstkowego [22, 23]. Ponieważ nanotechnologia to dziedzina nauki stosunkowo nowa i silnie rozwijająca się trudno przewidzieć jakie konsekwencje w środowisku i w organizmach żywych mogą mieć użyte nanomateriały. Aktualnie wiedza na temat potencjalnego negatywnego wpływu jest wciąż niewielka. W środowisku naukowym opinie na temat toksyczności nanomateriałów zawierających srebro

są mocno podzielone i niejednoznaczne. Powyżej przedstawione zostały badania wykazujące, że nanocząstki srebra są bezpieczne dla zdrowia i mogą być stosowane jako konserwanty w kosmetykach jednak aktualnie pojawiają się publikacje wykazujące odmienne wyniki (rys. 6). W kwietniu 2011 roku z powodu niekompletnych danych dotyczących wpływu na zdrowie człowieka, Niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka (BfR, niem. *Das Bundesinstitut für Risikobewertung*) zalecił, aby odstąpić od stosowania nanosrebra w żywności i artykułach codziennego użytku, do momentu zgromadzenia dostatecznych informacji pozwalających na ostateczną ocenę zagrożenia dla zdrowia [24].



Rys. 6. Źródła narażenia na nanocząstki srebra i ich znane niepożądane działanie [24].

Badania *in vitro* (łac. w szkle) i *in vivo* (łac. na żywym) przeprowadzone na komórkach ssaków wykazały, że nanocząstki srebra wprowadzone do organizmu mają potencjał do indukowania toksyczności w różnych tkankach: w płucach, wątrobie, mózgu, układzie krążenia i narządach rozrodczych. Dystrybucja nanocząstek do organizmu może zajść na drodze inhalacji, przez przewód pokarmowy lub w kontakcie ze skórą. Za pomocą sztucznej skóry wykazano,

że nanocząstki srebra mają negatywny wpływ na keratynocyty i fibroblasty, ponieważ mogą uaktywniać ekspresję genów uczestniczących w cyklu komórkowym i powodować apoptozę oraz stres oksydacyjny. Wykazano, że najbardziej podatne na długotrwałe narażenie nanosrebrem są komórki tkanek płuc i wątroby. Badania sugerują, że nanocząstki wprowadzone przez układ oddechowy mogą docierać również do mózgu [25].

Przeprowadzone zostały także badania dotyczące różnic w toksyczności nanocząstek srebra powlekanych i niepowlekanych polisacharydem [25]. Wykorzystano w nich dwa typy komórek mysich – embrionalne komórki macierzyste oraz fibroblasty. Wyniki pokazały, że oba rodzaje cząstek wywołują różne procesy niszczenia DNA. Powlekane nanocząstki powodują poważniejsze uszkodzenia, ponieważ są bardziej rozproszone i mają większą powierzchnię styku z błonami organelli. Jednak opinie na ten temat, wśród naukowców, są zróżnicowane. W innym badaniu autorzy stwierdzili, że cząstki pokryte węglem mają mniejszą toksyczność ze względu na powłokę, która ogranicza bezpośredni kontakt cząstki z komórką [25].

Interesujące wyniki uzyskano podczas badań przeprowadzanych na szczurach, u których sprawdzano toksyczność nanocząstek inhalowanych oraz dostarczanych podskórną. Cząstki te wykryto we krwi, nerkach, wątrobie, śledzionie, mózgu i płucach. Co ciekawe ilość akumulowanych cząstek w nerkach samic była większa niż w nerkach samców. Wprowadzone nanosrebro spowodowało zniszczenie bariery krew-mózg i degradację neuronów. Dokładniejsze badania wykazały, że wywołane zostały zmiany ekspresji genów związanych z degeneracją neuronów w mózgu i mózdzku, zaburzeniami neuronów ruchowych i komórek układu odpornościowego, co potwierdza neurotoksyczność i immunotoksyczność nanosrebra. Nanocząstki srebra wykazują również hepatotoksyczność po wprowadzeniu ich do przewodu pokarmowego. Odnotowano, że wywołują istotne zmiany w wątrobie powodując rozrost dróg żółciowych wokół centralnej żyły wątrobowej [25].

Badania toksycznego wpływu nanosrebra na organizmy niższe stosowane jako modele w toksykologii oraz badaniach nad rozwojem człowieka

W badaniach posłużono się gatunkiem ryby *Danio rerio* (Danio pręgowane) ze względu na homologię jego genomu do fragmentów genomu ludzkiego. Ta bliskość genetyczna objawia się fizjologicznymi i anatomicznymi podobieństwami w barierze krew-mózg, biologii komórki nabłonka i odpowiedzi immunologicznej. Dzięki niej możliwe jest prześledzenie wpływu nanocząstek w badaniach *in vivo*. Wykazano, że traktowanie nanocząstkami srebra embrionów ryb zwiększa ich śmiertelność i opóźnia ich wylęganie. Ponadto spowodowały

one, w zależności od stężenia, zmiany w fenotypie, takie jak: zaburzenia osi ciała, skręcenie struny grzbietowej, powolny przebieg krwi, obrzęk osierdza, zaburzenie rytmu serca oraz zmiany komórek wątroby. Badania przeprowadzone na muszkach owocowych wykazały, że nanocząstki srebra powodują wywołanie białka szoku cieplnego (rodzaj białka opiekuńczego), stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA oraz apoptozę [25].

Możliwy mechanizm wywoływania toksyczności przez nanocząstki srebra



Rys. 7. Prawdopodobny mechanizm wywoływania toksyczności przez nanocząstki srebra [25].

Powyższy schemat (rys. 7) obrazuje działanie nanocząstek srebra w organizmie żywym, do którego należą: zahamowanie funkcji mitochondrium (przez co są one uszkodzane), przenikanie przez błony, peroksydację lipidów błonowych i powstawanie reaktywnej formy tlenu (ROS – ang. *Reactive Oxygen Species*). Prawdopodobnie za niszczenie komórki w największym stopniu odpowiedzialna jest reaktywna forma tlenu, która powstaje bezpośrednio przez działanie nanocząstek srebra lub podczas peroksydacji lipidów błonowych. ROS negatywnie wpływa na dalsze procesy zachodzące w komórce czego wynikiem jest uszkodzenie mitochondrium komórki, lipidów i DNA. Ostatecznym wynikiem działania ROS jest śmierć komórki. Produkty końcowe peroksydacji lipidów błonowych mają również duży wpływ w mechanizmie toksyczności. Ponieważ są to związki bardzo reaktywne i mające zdolność do dyfuzji do

odległych obszarów komórki reagują z makrocząstkami komórek w tym białkami i DNA powodując w nich funkcjonalne i strukturalne uszkodzenia [17].

Przedstawione powyżej wyniki badań pokazują negatywne skutki jakie mogą wywoływać nanocząstki srebra w organizmach żywych. Sugeruje to potencjalne zagrożenie dla ludzkiego zdrowia. Mimo licznych publikacji przedstawiających ryzyko jakie niosą ze sobą nanomateriały opinie na temat ich szkodliwości dla człowieka są nadal sprzeczne. Podkreśla to konieczność kontynuowania badań nad toksycznością nanocząstek srebra, które mogłyby potwierdzić jednoznacznie skutki jakie mogą one powodować w ludzkim organizmie. Ponieważ udowodniono, że są niebezpieczne dla organizmów wodnych, należy zwrócić uwagę na intensywność ich przedostawania się do środowiska.

Kończąc ten podrozdział warto nadmienić, że nad bezpieczeństwem stosowania nanomateriałów w produkcji czuwa Komisja Europejska, która finansuje specjalne projekty badawcze, między innymi:

- Impart – projekt dotyczący poszerzania wiedzy na temat wpływu nanocząsteczek na środowisko i zdrowie człowieka,
- NanoDerm – projekt zajmujący się badaniem właściwości skóry jako bariery dla nanocząsteczek oraz jej reakcji na nanomateriały,
- NanoPathology – projekt mający na celu rozwój innowacyjnych metod badania właściwości chorobotwórczych nanocząstek [26].

5. Podsumowanie

Przedstawiony w niniejszej pracy przegląd literatury dotyczący nanocząstek srebra wskazuje, że są one jedną z najbardziej cieszących się zainteresowaniem naukowców grupą nanomateriałów. Ich niezwykle właściwości związane są głównie z wyjątkowymi zdolnościami do zwalczania szerokiego spektrum mikroorganizmów. Korzyści wynikające z tego działania znalazły zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, w tym również kosmetycznego. Na rynku konsumenckim dostępnych jest wiele preparatów zawierających w swoim składzie nanocząstki srebra, które podnoszą ich wartości użytkowe i pomagają w leczeniu problemów skórnych, takich jak trądzik czy grzybice. Jednakże warto zauważyć, że nanotechnologia to stosunkowo młoda dziedzina nauki, która oprócz niosących ze sobą ogromnych możliwości rozwoju stwarza pewne obawy związane z nie do końca poznanymi skutkami jakie mogą wywoływać nanomateriały w żywych organizmach i środowisku. Stąd też niezmiennie istotne jest wprowadzenie szczegółowych kontroli oraz regulacji prawnych dotyczących nanocząstek metali stosowanych m. in. w przemyśle kosmetycznym.

Literatura

1. D. Malina, A. Sobczak-Kupiec, Z. Kowalski, „Nanocząstki srebra – przegląd chemicznych metod syntezy”, *Czasopismo Techniczne* (2010) 183
2. V.K. Sharma, R.A. Yngard, Y. Lin, “Silver nanoparticles – Green synthesis and their antimicrobial activities”, *Advances in Colloid and Interface Science*, 145 (2009) 83
3. G. Sionkowski, H. Kaczmarek, “Polimery z nanocząstkami srebra – wybrane układy – otrzymywanie, właściwości zastosowania”, *Polimery*, 55 (2010) 545
4. J.Y. Song, B.S. Kim, “Rapid biological synthesis of silver nanoparticle using plant leaf extract”, *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 32 (2009) 79
5. <http://www.laboratoria.net/pl/modules.php?name=News&file=article&sid=310>
6. T.M. Tolaymat, A.M. El Badawy, A. Genaidy, K.G. Scheckel, T.P. Luxton, M. Suidan, „An evidence-based environmental perspective of manufactured silver nanoparticle in syntheses and applications: a systematic review and critical appraisal of peer-reviewed scientific papers”, *Science of the Total Environment*. 408 (2010) 999
7. <http://www.sigmaaldrich.com/materialsscience/nanomaterials/silvernanoparticles.html>.
8. http://www.nanoskala.com/files/mechanizm_niszczenia_bakterii.pdf
9. <http://www.nanotechproject.org/news/archive/9231/>
10. E. Fauss, *The Silver Nanotechnology Commercial Inventory*, University of Virginia, (2008)
11. <http://www.vinsvin.com.pl/kosmetyki/zel-pod-prysznic.html>
12. <http://nanowellstore.com/nanosilvertoothpaste.aspx>
13. <http://nanocyclic.com/Cleanser.asp>
14. <http://nanopower-cto.ru/index.php>
15. http://nanogist.en.ec21.com/SilverCare_Nano_Silver_Makeup_Line-1587336_657185.html
16. <http://www.specialchem4cosmetics.com/services/news.aspx?id=6468&q=nano%20silver>
17. http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/18711/ocena_poziomu_peroksydacji_lipidow_w_suwowicy_chorych_z_nowotworami_przewodu_pokarmowego

18. <http://www.swit.com.pl/index.php/pl/produkty/swit-pharma/kosmetyki/acne-line.html>
19. http://www.globalcosmed.eu/pl/index/html/id:4/cat:67/brand:393/pid:405/Malwa_foot_care
20. <http://www.lirene.pl/produkt/212/filtruj>
21. S. Kokura, O. Handa, T. Takagi, T. Ishikawa, Y. Naito, T. Yoshikawa, „Silver nanoparticles as a safe preservative for use in cosmetics”, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6 (2010) 570
22. R. Fries, S. Greßler, M. Simkó, A. Gazsó, U. Fiedeler, M. Nentwich, „Nanosilver”, *Nanotrust Dossiers*, 10 (2010) 2
23. A. Szlecht, G. Schroeder, Zastosowanie nanotechnologii w kosmetologii, [w:] *Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna*, Cursiva, Poznań 2010
24. <http://www.specialchem4cosmetics.com/services/news.aspx?id=6468&q=nano%20silver>
25. M. Ahamed, M. AlSalhi, M.K.J. Siddiqui, „Silver nanoparticle applications and human health”, *Clinica Chimica Acta*, 411 (2010) 1841
26. A. Pytlewska, G. Schroeder, Bezpieczeństwo w nanotechnologii, [w:] *Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna*, Cursiva, Poznań 2010

Rozdział 9

Promotory przeznaskórkowego przenikania składników aktywnych form półstałych

Katarzyna Grenda, Anna Olejnik, Izabela Nowak
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Współcześnie stosowane preparaty dermatologiczne i kosmetyczne zawierają składniki aktywne, które mają wpływać ochronnie i odżywczo na skórę, by zapewnić jej zdrowy wygląd przez jak najdłuższy czas. Substancje te mają potencjalnie wpływać na stymulację odnowy komórkowej oraz przyspieszać syntezę kolagenu i elastyny. Ich głównym celem jest szybkie i skuteczne dotarcie do miejsca docelowego. Jednakże większość substancji czynnych podawanych w postaci wolnej wykazuje niewielką przenikalność, ponieważ skóra człowieka stanowi niezwykle skuteczną barierę skonstruowaną w taki sposób, by zapobiegać przenikaniu przez nią dowolnego rodzaju substancji o jakimkolwiek stężeniu. Problem ten stał się podstawą do poszukiwania przez grupy badawcze nowych rozwiązań umożliwiających wprowadzanie substancji aktywnych do najgłębszych warstw skóry. Liczne prace naukowe wykazały, że zastosowanie dodatkowych związków chemicznych w znacznym stopniu ułatwia przenikanie składników aktywnych przez zewnętrzną warstwę naskórka (stratum corneum). Substancje te określa się jako promotory przenikania (wchłaniania, sorpcji), ponieważ mają zdolność do oddziaływania ze składnikami skóry powodując jej odwracalną, chwilową modyfikację. Zmniejszają one funkcje barierowe naskórka głównie poprzez zaburzenie układów lipidów międzykomórkowych [1, 2]. Wywołanie zmian w warstwie rogowej naskórka powoduje wzrost jej przepuszczalności.

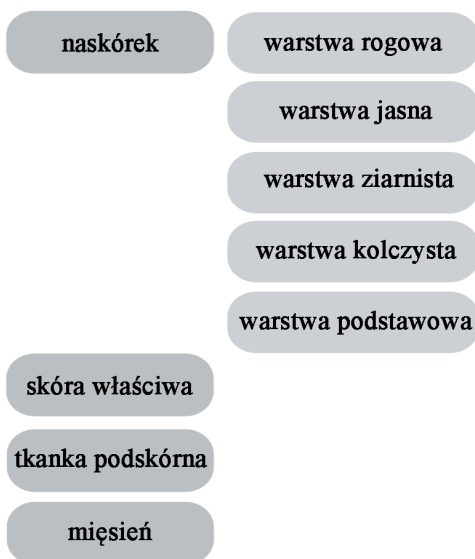
Pełne zrozumienie mechanizmu działania promotorów przenikania możliwe jest dzięki dobrej znajomości budowy skóry oraz dróg przenikania transdermalnego.

1. Drogi przenikania substancji aktywnych przez skórę

1.1 Struktura skóry

Skóra człowieka jest skomplikowanym organem, który nie tylko chroni przed mechanicznymi uszkodzeniami, lecz dodatkowo odpowiada za wymianę gazową, syntezę i metabolizm niektórych związków, a także pełni funkcje termoregulacyjne i wydalinicze. Jej budowa jest bardzo złożona, jednak można wymienić trzy główne warstwy (rys. 1):

- naskórek
- skóra właściwa
- tkanka podskórna (tłuszczowa)



Rys. 1. Schemat budowy skóry [3]

Tkanka podskórna jest najniżej położoną warstwą skóry zbudowaną z luźnej tkanki łącznej oraz tkanki tłuszczowej, pomiędzy którymi znajdują się naczynia krwionośne, limfatyczne, wydzielnicze pory gruczołów potowych oraz włókna nerwowe. Skóra właściwa znajduje się pod naskórkiem i sięga aż do tkanki podskórnej. Składa się z dwóch warstw brodawkowej - zbudowanej głównie z naczyń krwionośnych i włókien nerwowych oraz siateczkowej - złożonej z tkanki tłuszczowej oraz zbitych ze sobą włókien kolagenowych, elastylowych i retikulinowych. Grubość skóry właściwej mieści się w granicach 2000-3000

mikrometrów.

Najważniejszą, z punktu widzenia przenikania substancji aktywnych, warstwą skóry jest naskórek, a konkretnie jego zewnętrzna „powłoka”- warstwa rogowa (*stratum corneum*). Jest on zbudowany z płaskich, bezjądrowych komórek, ściśle przylegających do siebie. Luźniejsze ułożenie występuje tuż przy powierzchni skóry, co ułatwia jej złuszczenie. *Stratum corneum* zawiera w swej strukturze lipidy (5-15%), w tym fosfolipidy czy cholesterol, oraz białka (75-85%). Cała powierzchnia naskórka pokryta jest płaszczem hydrolipidowym, którego część lipidowa jest mieszaniną wosków, kwasów tłuszczowych, łoju, lipidów, węglowodorów oraz mono-, dwu- i trójglicerydów. Zapewnia on odpowiednie nawilżenie całego naskórka. Taka ścisła, zwarta budowa warstwy rogowej sprawia, że jest on naturalną, fizyczną barierą dla wnikających w głąb skóry cząsteczek substancji aktywnych.

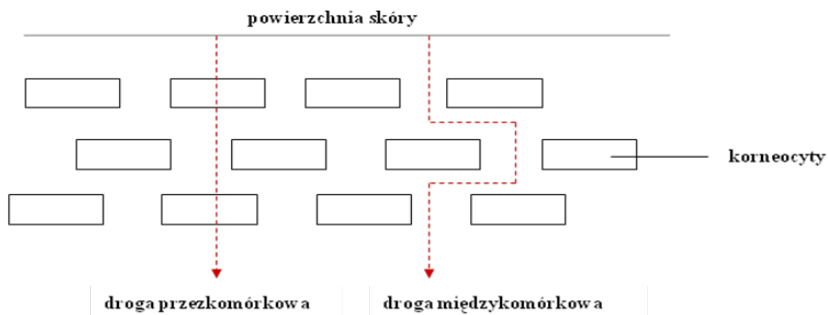
1.2 Sposoby przenikania substancji aktywnych przez skórę

Substancje aktywne zawarte w lekach bądź kosmetykach przeznaczonych do stosowania bezpośrednio na skórę, aby dotrzeć do pożądanego miejsca, muszą najpierw skutecznie pokonać swego rodzaju fizyczną barierę, którą jest *stratum corneum*. Warstwa rogowa jest półprzepuszczalną błoną, od której w znacznym stopniu zależy czy dany związek dostanie się w głąb skóry, czy też nie. Właściwość ta działa również w drugą stronę, co ma szczególnie istotne znaczenie w przypadku wody, której odpowiednia zawartość jest konieczna do prawidłowego nawilżenia naskórka. Z tego względu zadaniem warstwy rogowej oraz okrywającego go płaszcza hydrolipidowego jest zapobieganie nadmiernej utracie wody (TEWL- Transepidermal Water Loss).

Wiele grup badawczych pracuje nad opracowaniem skutecznego sposobu ułatwiającego cząsteczkom aktywnym przeniknięcie przez strukturę *stratum corneum*. Opracowano szereg metod mających na celu zmodyfikowanie właściwości warstwy rogowej skóry. Są to zarówno metody fizyczne (np. techniki elektromechaniczne, elektroporacja, jonoforeza, czy opatrunki okluzyjne), jak i chemiczne.

Przenikanie cząstek aktywnych może odbywać się na kilka sposobów:

- przelnaskórkowo (transepidermalnie) (Rys.2)
 - przezkomórkowo;
 - międzykomórkowo;
- transfolikularną
 - poprzez ujścia gruczołów potowych;
 - poprzez ujścia mieszków włosowych.



Rys. 2. Przenikanie przezkomórkowe i międzykomórkowe.

Przenikanie przezkomórkowe odbywa się wzdłuż połączeń pomiędzy korneocytami. Drogą tą mogą przedostać się jedynie niewielkie cząsteczki rozpuszczalne zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach. Związki liofilowe i amifilowe przenikają w głąb skóry drogą międzykomórkową, czyli poprzez cement międzykomórkowy, który składa się z lipidów. Przenikanie poprzez przydatki skóry (ujścia gruczołów potowych i mieszków włosowych) ma mniejsze znaczenie ze względu na wydzieliny wypływające w kierunku przeciwnym do kierunku przemieszczania się substancji aktywnej.

Wybór drogi przenikania transdermalnego zależy od takich czynników jak właściwości warstwy rogowej, czynników biologicznych, chemicznych, a także od układu, w którym znajduje się związek czynny aplikowany na skórę (tzw. baza), właściwości fizykochemiczne związku penetrującego, czyli zdolności dyfuzji do obszaru lipidowego i białkowego, współczynnika podziału między fazę hydrofilową i liofilową oraz obecności promotorów przenikania. Dodatkowo przenikanie można poprawić przez zmniejszenie parowania skóry na drodze stosowania składników tworzących film ochronny (np. silikon); wykorzystanie różnicy stężeń substancji i ośrodków otaczających, czy też zwiększenie nawodnienia skóry przez zastosowanie składników okluzyjnych (np. parafiny) lub zwiększenie przekrwienia skóry poprzez zastosowanie środków rozszerzających naczynia włosowate (nikotynian metylowy) [3, 4].

2. Mechanizm działania promotorów przenikania

Idealny promotor przenikania powinien spełniać następujące kryteria [5,6,7]:

- być nietoksyczny, niedrażniący i nieirytujący;
- szybko przenikać do warstwy rogowej naskórka;
- ulegać czasowej kumulacji w *stratum corneum*;

- nie wchodzić w interakcje z innymi komponentami preparatu;
- nie wykazywać aktywności farmakologicznej;
- z jednej strony powinien uwalniać cząstki aktywne do wnętrza skóry, a z drugiej zapobiegać utracie substancji endogennych;
- wywoływane zmiany w warstwie rogowej powinny być odwracalne;

Oczywiście żaden ze znanych związków chemicznych nie posiada jednocześnie wszystkich tych właściwości. Jednakże wiele z przebadanych substancji charakteryzuje się kilkoma cechami, które sprawiają, że coraz powszechniej są stosowane w celu zwiększenia przeznaskórkowego przenikania cząstek aktywnych.

Promotory przenikania mogą oddziaływać z warstwą rogową skóry na kilka sposobów [8]:

- dezorganizacją wysoce uporządkowanej struktury *stratum corneum*,
- oddziaływaniem z białkami międzykomórkowymi,
- ułatwianiem wnikania substancji aktywnych do warstwy rogowej naskórka.

Działanie promotorów przenikania uzależnione jest w dużej mierze od ich polarności i właściwości fizykochemicznych. Związki te wnikając w warstwę rogową naskórka mogą powodować zaburzenie uporządkowanego układu lipidów międzykomórkowych warstwy rogowej, upłynnienie lipidów międzykomórkowych oraz zmianę hydratacji grup polarnych lipidów. Promotory przenikania dzięki rozpuszczalności w lipidach *stratum corneum* powodują również zwiększenie rozpuszczalności substancji aktywnej, a tym samym wpływają na zmianę współczynnika podziału między warstwą rogową a podłożem.

3. Promotory przeznaskórkowego przenikania cząstek aktywnych

Pośród wielu zbadanych promotorów przenikania na uwagę zasługują takie związki chemiczne jak woda, której długotrwale działanie powoduje tworzenie się mikrotuneli w *stratum corneum*, przez które mogą dyfundować składniki aktywne (większość substancji czynnych może wnikać do naskórka szybciej, gdy jest dobrze uwodniony [9]), alkohole (etanol, glikol propylenowy, gliceryna), kwasy tłuszczowe (kwas linolowy, kwas oleinowy), terpeny (mentol, limonen) oraz surfaktanty (np. niejonowe typu Tween, Span).

3.1. Alkohole

Niskocząsteczkowe alkohole mogą wpływać na zwiększanie przenikania innych związków przez warstwę rogową naskórka. Ich działanie polega na wymywaniu lipidów cementu międzykomórkowego, zwiększaniu rozpuszczalności bazy kosmetyku oraz zmianie uwodnienia keratyny [10].

Etanol jest powszechnie stosowany jako rozpuszczalnik lub korozpuszczalnik w badaniach dotyczących przenikalności substancji czynnej. Dotychczas etanol wykorzystany był jako promotor przenikania takich substancji jak estradiol, hydrokortyzon oraz 5-fluorouracyl [11]. Udowodniono również, że działanie etanolu uzależnione jest od jego stężenia.

Jednym z najpowszechniej wykorzystywanym składnikiem baz kosmetycznych i farmaceutycznych jest glikol propylenowy, który może potencjalnie wpływać na szybkość przenikania przeznaskórkowego składników czynnych. Jednakże dokładny mechanizm jego działania nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Dowiedziono natomiast, że glikol propylenowy może wpływać na procesy przenikania transdermalnego wielokierunkowo [7]. Rezultatem tego działania może być przyspieszenie, spowolnienie albo brak zmiany w szybkości transportu substancji przez skórę. Zakłada się, że glikol gromadząc się wokół hydrofilowych części lipidów wpływa na rozsuniecie łańcuchów i rozluźnienie ich struktury. Badania wykazały również, że glikol propylenowy działa skuteczniej, gdy warstwa rogowa nie jest uwodniona. W przypadku zastosowania glikolu propylenowego na uwodnioną warstwę rogową, nie zaobserwowano wyraźnego efektu, ponieważ nie zmienia on dwuwarstwowej warstwy lipidowej bardziej niż woda [7]. Działanie glikolu propylenowego polega na wnikięciu w warstwę rogową naskórka zmieniając przy tym rozpuszczalność substancji przenikających naskórek w lipidach *stratum corneum*. Jeśli substancja aktywna dobrze rozpuszcza się w glikolu propylenowym, to przeniknięcie glikolu do warstwy rogowej wpłynie również na zwiększenie rozpuszczalności tej substancji w *stratum corneum*, dzięki czemu ułatwi jej penetrację. W innym przypadku glikol propylenowy może wpływać na zwiększenie powinowactwa substancji aktywnej do składników bazy, powodując spowolnienie procesu przenikania do warstwy rogowej naskórka [7].

Przepuszczalność warstwy rogowej można zmodyfikować poprzez zastosowanie gliceryny, która przenika do wodnych obszarów struktury ciekłokrystalicznej cementu międzykomórkowego i dzięki swojej higroskopijności wpływa na zwiększenie wodnych przestrzeni między lipidowymi warstwami cementu. Można wówczas zaobserwować zwiększone przenikanie substancji hydrofilowych przez *stratum corneum* [12].

3.2. Kwasy tłuszczowe

Związki o właściwościach lipidowych, takie jak kwasy tłuszczowe, oddziałują wyłącznie na struktury międzykomórkowe. Cząsteczki tych związków gromadzą się między hydrofobowymi łańcuchami lipidów i wpływają na rozluźnienie warstw lipidowych. Małe, polarne cząsteczki w małych

stężeniach wchodzą w interakcje z białkami wewnątrzkomórkowymi, natomiast w większych stężeniach umiejscawiają się w przestrzeni międzykomórkowej i oddziałują z polarnymi grupami lipidów. Dzięki temu pojawiają się otoczki solwatacyjne, które tworzą nowe przestrzenie, dogodne dla penetracji substancji o charakterze hydrofilowym. Skutkiem rozsunęcia cząstek lipidów jest upłynnienie tej fazy i ułatwienie dyfuzji związków lipidowych.

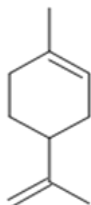
Liczne badania naukowe wykazały, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą zwiększać przenikanie substancji aktywnych. Do najbardziej popularnych przedstawicieli tych związków należą kwas oleinowy (*cis*- Δ^9 C18) oraz kwas linolowy (*cis* *cis*- Δ^6 , Δ^9 C18). Intensywne badania prowadzone przez Aungsta i współpracowników dowiodły, że nasycone kwasy tłuszczowe o długości łańcucha węglowego od C9 do C12 najlepiej wpływają na przenikanie substancji aktywnej natomiast w przypadku nienasyconych kwasów tłuszczowych optymalna długość łańcucha wynosi C18 (kwas oleinowy i linolowy) [13]. Dla obu tych przedstawicieli konfiguracja *cis* może wpływać na zaburzenie międzykomórkowego uporządkowania lipidów znacznie bardziej niż w przypadku konfiguracji *trans*. Badania wykazały również, że nienasycone kwasy tłuszczowe okazały się być skuteczniejszymi promotorami przenikania w porównaniu z ich nasyconymi odpowiednikami o takiej samej długości łańcucha węglowego. Kwasy tłuszczowe zostały wykorzystane w badaniach w celu zwiększenia przenikania transdermalnego takich substancji jak estradiol, progesteron, acyklowir, 5-fluorouracyl oraz kwas salicylowy [4].

3.3. Terpeny

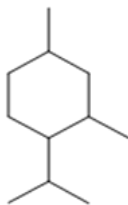
Właściwości promotorów przenikania wykazują także składniki olejków eterycznych - terpeny, takie jak D-limonen, L-mentol, 1,8-cineol, nerolidol, terpineol (Rys.3). Najczęściej spotykane terpeny zawierają od dwóch do ośmiu jednostek izoprenowych (C_5H_8) tworzące postacie łańcuchowe, cykliczne lub pierścieniowe. Wiele z nich zawiera dodatkowo grupę hydroksylową bądź ketonową lub aldehydową. Monoterpeny (10 atomów węgla) i niektóre seskwiterpeny (15 atomów węgla) są najczęściej wykorzystywane jako promotory wchłaniania zwiększając przenikanie substancji aktywnej przez skórę w systemach transdermalnych. Terpeny stanowią grupę związków o charakterze lipofilnym, stąd ich mechanizm działania jako promotorów sorpcji polega na upłynianiu lipidów w przestrzeniach międzykomórkowych poprzez wbudowywanie się pomiędzy ich łańcuchy [14]. Terpeny powodują odwracalnie zmiany w strukturze warstwy rogowej naskórka i tym samym wpływają na zwiększenie jej przepuszczalności. Aktywność tych związków uzależniona jest od ich właściwości fizykochemicznych oraz rodzaju nośnika z którego są

uwalniane.

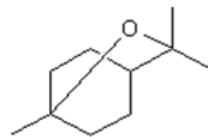
Badania nad potencjalnym wykorzystaniem terpenów jako promotorów przenikania modelowej substancji – 5-fluorouracylu zostały przeprowadzone przez Williamsa i Barriego [15]. Liczne eksperymenty wykazały zależność między strukturą terpenu a jego aktywnością w przyspieszeniu wchłaniania hydrofilowej substancji czynnej. Węglowodory terpenowe okazały się być mniej aktywne w porównaniu z terpenami alkoholowymi i ketonowymi. Najlepszymi promotorami przenikania dla hydrofilowej substancji były terpenoidy oraz tlenki terpenowe. Te same terpeny zostały wykorzystane w celu badania przenikania lipofilowej substancji czynnej (estradiolu) [12]. W tym przypadku najlepszym promotorem był monotermen – limonen. Można zatem wysunąć wniosek, że dla substancji hydrofilowych należy zastosować terpeny zawierające polarne grupy funkcyjne (mentol, 1,8-cyneol), natomiast dla substancji lipofilowych bardziej aktywnymi promotorami są węglowodory terpenowe. Dotychczas terpeny wykorzystywane były w badaniach nad dostarczeniem w głąb naskórka między innymi takich substancji jak: hydrokortyzon, kofeina [16], nikotyna [17], ibuprofen [18].



D-limonen



L-mentol



1,8-cyneol

Rys. 3. Przykłady terpenów wykorzystywanych jako potencjalne promotory przenikania.

3.4. Surfaktanty

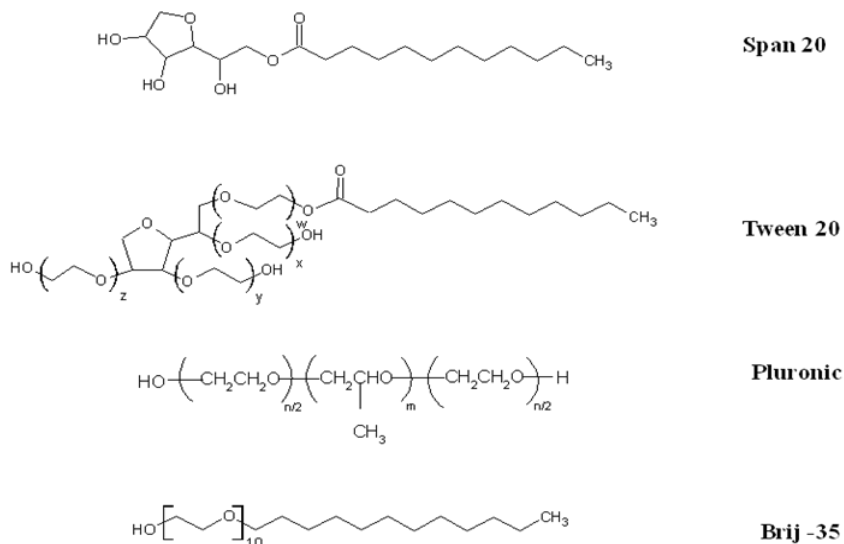
Surfaktanty (surface active agent) stanowią grupę związków powierzchniowo czynnych, zbudowanych z dwóch odrębnych części: hydrofilowej „głowy” i hydrofobowego „ogona”. Taka struktura nadaje tym związkom cechy amfifilowe, czyli częściową rozpuszczalność zarówno w związkach polarnych, jak i w niepolarnych. Ze względu na swoją charakterystyczną budowę, surfaktanty wykazują szereg specyficznych właściwości tj. zwilżające, dyspergujące, pieniące, piorące, emulgujące, solubilizujące [19]. Dodawane są do formułacji kosmetycznych, aby solubilizować lipofilowe substancje aktywne,

dlatego uważa się, że mogą także potencjalnie solubilizować lipidy obecne w *stratum corneum* [4]. Surfaktanty mogą oddziaływać z proteinami powodując pęcznienie *stratum corneum*, a tym samym zwiększając płynność obszaru lipidowego warstwy rogowej [20]. Jedną z najnowszych odkrytych właściwości surfaktantów jest wspomaganie przenikania substancji aktywnie czynnych zawartych w kosmetykach i lekach do warstwy rogowej skóry i dotarcia do jej wnętrza.

Najpopularniejszą klasyfikacją związków powierzchniowo czynnych jest ich podział według właściwości części hydrofilowej. Wyróżnia się surfaktanty jonowe – kationowe (bromek cetylotrimetyloamoniowy), anionowe (laurylosiarczan sodu), amfoteryczne, mezojonowe oraz niejonowe (Span, Tween). Surfaktanty anionowe i kationowe mogą wpływać na zmiany w strukturze naskórka, ponieważ po dotarciu do cementu międzykomórkowego wchodzi w reakcje z keratyną zawartą w korneocytach, powodując zaburzenia organizacyjne w warstwie rogowej. Badania na probantach wykazały, że laurylosiarczan sodu jest środkiem drażniącym i może wpływać na zwiększenie transdermalnej utraty wody. Surfaktanty niejonowe są uważane za bardziej bezpieczne i nietoksyczne. Doniesienia naukowe sugerują, że częściej niż z kreatyną surfaktanty łączą się z lipidami zawartymi w *stratum corneum* ułatwiając przenikanie substancji aktywnych [2]. Reprezentami niejonowych surfaktantów są przede wszystkim środki z rodziny określanej jako Span (estry sorbitolu i kwasów tłuszczowych), Tween (oksyetylenowane estry sorbitolu i kwasów tłuszczowych), Brij (etery glikolipolioksyetylenowanych i alkoholi tłuszczowych) oraz Pluronic (kopolimery polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu) (Rys.4).

Podstawą badań dwóch naukowców Breuera i Waltersa było wyjaśnienie mechanizmu oddziaływania niejonowych surfaktantów z naskórkiem [22]. Pierwszy z nich polega na wnikięciu cząsteczek związku powierzchniowo czynnego w przestrzeń międzykomórkową *stratum corneum*, zwiększenie jego płynności, rozpuszczenie i ostatecznie ekstrakowanie lipidowych składników. Drugim możliwym mechanizmem oddziaływania niejonowych surfaktantów z powierzchnią skóry jest przyłączenie się i przereagowanie ich cząsteczek z cząsteczkami keratyny, co powoduje znaczną dezorganizację pomiędzy korneocytami. Obie te reakcje sprawiają, że naskórek, będący ściśle uporządkowaną strukturą, staje się warstwą mniej zwartą, z luźniej umiejscowionymi korneocytami. Przestrzeń międzykomórkowa są szersze, przez co substancje aktywne mogą w sposób szybszy i efektywniejszy wnikać w głąb skóry. Należy jednak wspomnieć, że ze względu na różną budowę chemiczną oraz właściwości omawianych niejonowych związków powierzchniowo czynnych, każda grupa surfaktantów, w sposób tylko dla

siebie charakterystyczny, reaguje ze strukturą naskórka. Opisy poszczególnych mechanizmów zostały zebrane w Tabeli 1.



Rys. 4. Ogólne wzory chemiczne przykładowych niejonowych surfaktantów.

Spośród każdej grupy niejonowych surfaktantów, można spróbować wyróżnić związek działający w sposób najbardziej efektywny. Jednym z nich jest Span 20, który użyty w odpowiednim stężeniu (ok. 0,1 % v/v) jest całkowicie bezpieczny dla skóry i ułatwia związkom aktywnym przenikanie w głąb skóry. Badania z roku 2005 potwierdzają, że użycie tego surfaktantu spowodowało ok. 30% polepszenie penetracji naskórka [14]. Wpływ środków powierzchniowo czynnych typu Brij na uwalnianie i przenikanie przez skórę szczurów piroksykanu (niesteroidowego leku przeciwzapalnego z grupy oksykanów) zawartego w żelu był przedmiotem badań południowo-koreańskich naukowców. Po 24 godzinnych obserwacjach, pomiarach przenikalności przez strukturę skóry danego leku z dodatkiem surfaktantów typu Brij35, Brij58, Brij78 oraz Brij98 sporządzono wykresy zależności ilości uwolnionej substancji od czasu. Okazało się, że największe ilości piroksykanu przedostały się przez skórę szczura z próbki zawierającej eter monooleinowy glikolu polioksyetylenowego (Brij 98), a następnie eter monostearynowy glikolu polioksyetylenowego (Brij 78), eter monocetylowy glikolu polioksyetylenowego (Brij 58) oraz eter monolaurynowy glikolu polioksyetylenowego (Brij 35), jako promotory przenikania [12].

Na podstawie tych badań można zatem wysunąć hipotezę, że bardziej efektywnymi promotorami przenikania są etery glikolu polioksyetylenowego i długołańcuchowych, nienasyconych alkoholi tłuszczowych od ich nasyconych, krótkołańcuchowych odpowiedników.

Tabela 1. Mechanizmy oddziaływania różnych typów surfaktantów z warstwą rogową skóry.

Typ surfaktantu	Mechanizm oddziaływania z warstwą rogową skóry
SPAN	wniknięcie do wewnątrzkomórkowej fazy lipidowej interakcje pomiędzy cząsteczkami spc a cząsteczkami tłuszczów upłynnienie warstwy lipidowej EFEKT: ułatwienie przenikania naskórka, szczególnie związkom liofilowym [23]
TWEEN	tworzenie dużych miceli w środowisku wodnym, które mają zdolność „wrywania” ze skóry lipidów „bardziej hydrofilowy” charakter stratum corneum EFEKT: ułatwienie przenikania naskórka, szczególnie związkom hydrofilowym [24]
BRIJ	wniknięcie do macierzy lipidowej dezorganizacja pomiędzy korneocytami częściowe zniszczenie zwartej, uporządkowanej struktury stratum corneum EFEKT: naskórek staje się warstwą łatwiejszą do przeniknięcia dla cząsteczek [25]
PLURONIC	tworzenie wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami wody zawartymi w stratum corneum a tlenem eterowym w polimerze wzrost dezorganizacji i entropii w strukturze naskórka EFEKT: ułatwienie związkom hydrofobowym wniknięcie w głąb skóry [26]

4. Podsumowanie

Obecnie coraz większe znaczenie mają preparaty aplikowane na skórę zawierające substancje aktywnie czynne. Opracowanie skutecznej metody zwiększającej ich przenikanie przez skórę stanowi wyzwanie dla naukowców. Osłabienie funkcji barierowych *stratum corneum* umożliwiłoby zwiększenie efektywności działania preparatu, a także pozwoliłoby na ograniczenie ilości bardzo kosztownych składników aktywnych. Jednym ze sposobów zwiększania przenikania jest zastosowanie promotorów przenikania, które w przeciwieństwie do elektroporacji i jonoforezy nie jest metodą inwazyjną. Przedstawione powyżej przykłady promotorów przenikania są bardzo obiecujące. Jednakże,

mimo ogromniej liczby przebadanych substancji, które miały potencjalnie działać jako promotory przenikania, tylko kilka z nich zostało wprowadzonych do preparatów komercyjnych. Głównie ze względów bezpieczeństwa, ponieważ trzeba dokładnie wyznaczyć ilość promotora przenikania, żeby osiągnąć terapeutyczny efekt działania substancji czynnej. Dodatkowo istotne jest dobranie takie promotora dla danego składnika aktywnego, który będzie optymalnie zwiększał jego penetrację w głąb naskórka i jednocześnie nie będzie drażniący dla skóry. Koniecznych jest jeszcze przeprowadzenie wiele analiz dotyczących tego tematu, jednak z pewnością zagadnienie przenikania substancji aktywnych przez skórę jest obszarem nauki, który w najbliższych latach będzie ewaluował i dostarczał nowych wniosków niezbędnych do produkowania coraz lepszych, efektywniejszych w działaniu a przede wszystkim bezpieczniejszych dla konsumentów preparatów dermatologicznych i kosmetycznych.

Literatura

1. Morrow D.I.J., McCarron P.A., Woolfson A.D., Donnelly R.F. Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery. *Open Drug Deliv. J.* 1:36-59, 2007
2. Besnon H.A.E., Transdermal drug delivery, Penetration enhancement techniques. *Curr. Drug Deliv.* 2:23-33, 2005
3. Martini M.C., Kosmetologia i farmakologia skóry, Redakcja naukowa wydania polskiego Waldemar Placek, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
4. Arct J., Transport przeznaskórkowy jako czynnik determinujący działanie substancji kosmetycznie czynnych, *Wiadomości PTK*, Vol.6(1), s. 2-6, 2003
5. Barry B.W. *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*, Marcel Dekker, New York, 1983
6. Williams A.C., Barry B.W. Penetration enhancers. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, 56, 603-618, 2004
7. Cal K., Stefanowska J. Metody zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę, *Technologia Postaci Leku* 66, 7, 514-520, 2010
8. Pathan I.B., Setty C.M, Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems, *Trop. J. Pharm. Res.*, 8, 173-179, 2009
9. Oborska A. Wnikanie substancji czynnych w skórę Beauty Forum Polska 4, 34-36, 2010
10. Friend D., Catz P., Heller J., Reid J, Baker R. Transdermal delivery of

- levonorgestrel I. Alkanol as permeation enhancer, *J. Contr. Release*, 7, 243-250, 1988
11. Friend D., Catz P., Heller J., Reid J., Baker R. Transdermal delivery of levonorgestrel I. Alkanol as permeation enhancer, *J. Contr. Release*, 7, 243-250, 1988
12. Arct J., Chełkowska M., *Czy możliwe jest przewidywanie zdolności wnikania w skórę aktywnych składników produktów kosmetycznych?*, *Wiadomości PTK*, 4, 37- 42, 2010
13. Aungst B.J., Rogesrs N.J. Shefter E. Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxide and amides. *Int. J. Pharm.* (Amst)33: 225-234 (1986)
14. Strzemiński M., *Farmacja Krakowska*, rok XI, nr 1, 2008
15. Williams, A.C., Barry B.W., Terpenes and the lipid-protein partitioning theory of skin penetration enhancement, *Pharm. Res.* 8:17-24, 1991
16. El-Kattan, A.F. The effect of terpene enhancers on the percutaneous permeation of drugs with different lipophilicities. *Int. J. Pharm.* (Amst) 215:229-240, 2001
17. Nuwayser, E.S. Transdermal nicotine: An aid to smoking cessation. Proceedings of 15th International Symposium on the Controlled Release of Bioactive Materials, 213-214, 1988
18. Stott P.W. Williams A.C, Barry B.W. Transdermal delivery from eutetic systems: Enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *J Contr Release*, 50, 297-308, 1998
19. Zieliński R., *Surfaktanty- budowa, właściwości, zastosowanie*, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego w Poznaniu, Poznań 2009
20. Zatz J.L. Skin Permeation, Fundamentals and Application, Allured Publishing Corp., (1993)
21. Tupker R.A., Pinnagoda J., Nater J.P., The transient and cumulative effect of sodium lauryl sulphate on the epidermal barrier assessed by transepidermal water loss: inter-individual variation. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh.) 70, 1-5, 1990
22. Nokhodchi A., Shokri J., Dashbolaghi A., Hassan-Zadeh D., Ghafourian T., Barzegar-Jalali M., The enhancement effect of surfactants on the penetration of lorazepam through rat skin, *Int. J. Pharm.*, 250, 359-369, 2003
23. Mukherjee B., Mahapatra S., Das S., Patra B., Sorbitan Monolaurate 20 as a Potential Skin Permeation Enhancer in Transdermal Patches, *J. Appl. Res.*, 5, 2005

24. Kogan A., Garti N, Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles, *Adv. Col. Int. Sci.*, 123-126, 369-385, 2006
25. Shin S., Cho Ch., Oh I. Effects of non-ionic surfactants as permeation enhancers towards piroxicam from the poloxamer gel through rat skins, *Int. J. Pharm.*, 222, 199-203, 2001
26. Pisal S.S., Paradkar A.R., Mahadik K.R., Kadam S.S., Pluronic gels for nasal delivery of Vitamin B12. Part I: Preformulation study, *Int. J. Pharm.*, 270, 37-45, 2004

Rozdział 10

Związki metali jako barwniki w kosmetykach

Michał Cegłowski, Grzegorz Schroeder
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

1. Wstęp

Kosmetyki, czyli produkty służące do pielęgnacji, oczyszczania, ochrony i upiększania ciała, towarzyszą ludzkości od narodzin pierwszych cywilizacji, jednakże wraz z postępem cywilizacyjnym zmieniało się również ich zastosowanie. Z początku służyły głównie jako elementy upiększające, nadające zapach oraz dekoracyjne podczas określonych czynności, na przykład odprawiania rytuałów. W XX wieku sytuacja znacznie się zmieniła, wraz z rozwojem przemysłu (petrochemicznego, spożywczego) coraz więcej nieznanych dotąd składników zaczęto dodawać do kosmetyków, co spowodowało powstanie produktów o nowych zastosowaniach oraz sprzedawanych w nowej postaci. Obecnie głównym celem zastosowania kosmetyków jest nie tylko poprawienie wyglądu, czy nadanie ciału odpowiedniego zapachu, ale także wykorzystanie ich dla celów poprawienia kondycji naszej skóry, paznokci, czy włosów. Dzięki tak liczным zastosowaniom, zróżnicowanie produktów kosmetycznych znacznie wzrosło. Dzisiaj producenci kosmetyków oferują nam możliwość nawilżenia skóry, zredukowania efektów starzenia, czy ochrony skóry przed wpływem różnych czynników środowiska. Z tego względu, już w latach 70-tych, wprowadzono pojęcie kosmeceutyku, czyli produktu kosmetycznego, zawierającego aktywne składniki, które mogą w leczniczy sposób wpływać na procesy fizjologiczne skóry człowieka. Kosmetologia stała się zatem samodzielną nauką, natomiast kosmetolog nie jest już chemikiem dbającym o poprawny skład mieszaniny, a pełnoprawnym naukowcem, który musi w rozważny sposób łączyć składniki, aby otrzymać zamierzony efekt.

2. Pierwsze kosmetyki

Ludzie od zawsze starali się poprawić swój wygląd. Już w czasach prehistorycznych nosili naszyjniki i biżuterię wykonaną z muszli lub kości. Ponadto w tamtych odległych czasach modne były również tatuaże, co potwierdzają znaleziska pochodzące z epoki chalkolitu (ok. 3300 lat p.n.e.) [1]. Antropolodzy przyjmują, że ludzie pierwotni, w wyniku palenia żywicy w kadzidłach, zastosowali świadomie zapachowe substancje w rozumieniu dzisiejszych perfumów [2]. Rozwojowi cywilizacji towarzyszył wzrost zainteresowania kosmetykami. W zależności od miejsca rozwoju cywilizacji oraz dostępnych w danym regionie środków naturalnych produkowano różne preparaty uznawane dzisiaj za kosmetyki.

2.1. Starożytny Egipt

Kosmetyki w starożytnym Egipcie były bardzo ważnym elementem higieny oraz ozdoby. Z uwagi na niesprzyjający klimat stosowano olejki i kremy, w celu ochrony się przez promieniowanie słonecznym oraz wiatrem wysuszającym skórę. Do celów ozdobnych malowano głównie skórę oraz włosy przy użyciu takich barwników jak henna (barwnik pochodzący z liści i pędów lawsonii bezbronnej), kohol (czyli proszek antymonowy, zrobiony najprawdopodobniej z galenitu, siarczanu ołowiu, malachitu, rozdrobnionego siarczku antymonu i węgla drzewnego lub sadzy) [3]. Ze względu na swoją barwę, proszek antymonowy służył do malowania i wydłużania brwi, a ponadto uważano, że może on pozytywnie wpływać na wzrok [2]. Często używanymi składnikami kosmetyków (oraz płynów do balsamowania zmarłych) były mirra (żywica otrzymywana z balsamowca mirry), majeranek, róże, rozmaryn, tymianek, mięta oraz olejek z oliwy lub migdałowca. Egipcjanie przywiązywali ogromną wagę do higieny, o czym chociażby świadczy obecność łaźni w domach bardziej zamożnych obywateli. Zamiast mydła używano oleju roślinnego lub zwierzęcego zmieszanego ze sproszkowanym wapnem palonym oraz odpowiednim dodatkiem zapachowym.

W starożytnym Egipcie od około 2500 lat p.n.e. przemysł perfumeryjny stał się swojego rodzaju sztuką znaną tylko wybranym. Wiadomo, iż z pewnością perfumy produkowane były w świątyni mieszczącej się w mieście Dendera, na co wskazują płaskorzeźby obrazujące proces ekstrakcji oraz destylacji odpowiednich olejków. Należy przy tym pamiętać, iż dla Egipcjan perfumy były ważnym elementem wiary, uważano bowiem, że tylko idealnie pachnąca osoba może dostąpić zaszczytu przyjęcia przez bogów.

2.2. Grecja

W obrębie Morza Śródziemnego handel kosmetykami był bardzo ważną gałęzią ówczesnej ekonomii. Wynikało to między innymi z faktu, iż w Grecji perfumy, olejki, cienie do oczu oraz barwniki do włosów i skóry były w powszechnym użyciu. Po zdobyciu Egiptu przez Aleksandra Macedońskiego Grecy starali się poznać sekretny sposób wyrobu perfum przez egipskich kapłanów, które następnie chcieli wykorzystać do produkcji kosmetyków, leków oraz kadzideł. Szczególnie dużym zainteresowaniem ze strony Greków cieszyła się receptura tzw. „kyphi”, czyli olejku otrzymywanego z mirry, lentyszka, szyszkojagód jałowca, nasion kozieradki, pistacji i cibory jadalnej [4]. Olejek ten był wykorzystywany przez Egipcjan do najbardziej uświęconych celów, natomiast dla Greków stanowił on lekarstwo [5]. Ciekawostką jest, iż słynny grecki filozof Sokrates, był zdecydowanym przeciwnikiem stosowania perfum, gdyż uważał, że zacierają one granice pomiędzy źle pachnącymi niewolnikami, a dobrze pachnącymi wolnymi ludźmi [6].

2.3. Rzym

Słowo perfumy, po raz pierwszy użyte w Rzymie, wywodzi się z języka łacińskiego (*per fumus*) i oznacza „poprzez dym”. Dla Rzymian, w przeciwieństwie do Egipcjan, produkcja perfum była nauką w pełni obdartą z jakiegokolwiek sfery sakralnej. Około pierwszego roku naszej ery Rzymianie importowali 2800 ton żywicy olibanowej oraz 55 ton mirry na rok.

Rzymianie uważali, że najpiękniejsza jest biała skóra, toteż wiele zabiegów upiększających miało na celu jej wybielenie. W tym celu kobiety przygotowywały maseczki z miodu, nasion, octu, białego ołowiu (hydroksowęglan ołowiu(II)), rozdrobnionej kredy czy mirry. W celu wygładzenia zmarszczek stosowano ośle mleko, gumę arabską, czy łabędzi tłuszcz. Sądzono również, że różowe policzki kontrastujące z jasną karnacją są oznaką dobrego zdrowia. W tym celu najczęściej stosowano purpurę Tyryńską, wyciąg z morszczynów, czerwoną kredę, cynober (siarczek rtęci(II)) oraz czerwony ołów (tlenek ołowiu). Należy przy tym zaznaczyć, iż dwa ostatnie barwniki były w użyciu, mimo, iż wiadano, że są one toksyczne. Tuszem do rzęs, podobnie jak w przypadku Egiptu, najczęściej był proszek antymonowy. Jako cień do powiek używano sproszkowanego malachitu (uzyskując barwę zieloną) oraz azurytu (uzyskując barwę niebieską). Głównym składnikiem obu tych minerałów jest hydroksowęglan miedzi(II) [7].

2.4. Chiny

Chińczyków uważa się za wynalazców lakieru do paznokci, gdyż przyjmuje się, że pojawiły się one na terenie Chin około 3000 lat p.n.e. Stosowali oni

kolorowy lakier przyrządzony z gumy arabskiej, białka jaj, żelatyny oraz wosku pszczelego. W powszechnym użyciu była również mieszanina sporządzona z utartych płatków róż oraz storczyków wymieszanych z ałunami. Po zaschnięciu barwiła paznokcie, w zależności od składu, na kolory od różowego po czerwony. Ponadto członkowie bogatych rodów często decydowali się na przyzdBianie swoich paznokci przy pomocy srebra albo złota [8].

3. Składniki współczesnych kosmetyków

3.1. Róże do policzków

Głównymi składnikami obecnie stosowanych róży do policzków jest puder oraz substancja wiążąca. Najczęściej stosowanymi pudrami jest talk (hydroksykrzemian magnezu), mika (glinokrzemiany metali takich jak magnez, wapń, sól, glin, czy magnez) oraz kaolin (zasadowy krzemian glinu). Talk swoją popularność zawdzięcza niewielkim rozmiarom cząsteczek, co powoduje, że jest niemal przezroczysty. Mika wykazuje podobne właściwości, jednakże często po nałożeniu na skórę wywołuje niechciany efekt błyszczzenia. Kaolin jest najrzadziej stosowany ze względu na swoją budowę oraz matowy wygląd po nałożeniu na skórę. Związkami nadającymi barwę różom do policzków mogą być tlenki żelaza, ditlenek tytanu, karmin, tlenki chromu, czy ultramaryny. Jako czynniki wiążące stosuje się oleje (np. olej mineralny, olej słonecznikowy, olej kokosowy), substancje stałe, takie jak mydła (np. stearynian cynku lub magnezu) lub polimery (np. polietylen) [9].

3.2. Dezodoranty/antyperspiranty

Dezodoranty to produkty standardowo zawierające substancję zapachową oraz środek bakteriobójczy, którego celem jest zniszczenie na ludzkiej skórze bakterii odpowiedzialnych za powstawanie nieprzyjemnego zapachu. Środkiem bakteriobójczym najczęściej są długocieczuchowe czwartorzędowe sole amoniowe, sole cynku lub pochodne fenolu. Antyperspiranty to dezodoranty, które poza standardowym składem zawierają także składniki ograniczające pocenie się. Najczęściej są to sole glinu ($\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{Cl}_2$ i $\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl}$) lub kompleksy glinu oraz cyrkonu z glicyną. Ich mechanizm działania polega na tworzeniu z potem nierozpuszczalnych związków (najczęściej wodorotlenku glinu), które następnie mechanicznie blokują ujścia gruczołów potowych. Związki glinu również mogą redukować już powstały nieprzyjemny zapach poprzez działanie bakteriostatyczne, podobnie jak ma to miejsce w dezodorantach.

Dezodoranty oraz antyperspiranty mogą być aplikowane na skórę w formie ciekłej oraz w postaci aerozolu. Formy ciekłe dezodorantów standardowo składają się oleju, rozpuszczalników (np. pochodne glikoli, gliceryny), środków

zmiękcujących oraz nawilżających skórę. Niektóre firmy stosują w swoich produktach także krzemionkę, talk oraz substancje zmniejszające przezroczystość (np. oleśnian gliceryny). Dezodoranty często nanosi się w formie aerozolu, w którym substancjami rozpylającymi są najczęściej butan, izobutan, propan lub 1,1-difluoroetan, a rozpuszczalnikami alkohole (np. etanol) [9].

3.3. Cienie do powiek

Współczesne cienie do powiek składają się zazwyczaj z wazeliny zmieszanej z tłuszczami oraz woskami (np. wosk pszczeli lub lanolina). Barwnikami są zazwyczaj ultramaryny (glinokrzemiany sodu zawierające także siarkę), tlenki żelaza, sadza, karmin, chlorek bizmutylu, fiolet manganowy $((\text{NH}_4)_2\text{Mn}_2(\text{P}_2\text{O}_7)_2)$, pył glinowy, heksacyjanożelazian(III) żelaza(III), tlenek cynku lub ditlenek tytanu. TiO_2 często służy za podstawowy składnik, którego celem jest zakrycie naturalnego koloru skóry. Cienie do powiek zawierają ponadto dodatkowe substancje, których celem jest wydłużenie okresu przydatności produktu oraz utrzymania stałej konsystencji. Takimi dodatkami najczęściej są środki konserwujące (np. estry kwasu *p*-hydroksybenzoesowego), talk oraz substancje wiążące [9].

3.4. Maseczki

Maseczki do twarzy dzieli się w zależności od funkcji jaką mają one spełniać oraz rodzaju skóry do jakiej są przeznaczone. Wyróżnia się zatem maseczki przeznaczone do skóry suchej, normalnej oraz tłustej. Z kolei ze względu na funkcję maseczki dzieli się na maseczki glinkowe, peel-off, nawilżające oraz złuszczone.

Maseczki glinkowe złożone są z wysoko rozdrobnionych ciał stałych, takich jak bentonit, krzemian glinowo-magnezowy, kaolin, różnego koloru gliny, węglan magnezu, tlenek cynku, czy ditlenek tytanu. Gliny otrzymuje się ze skał krzemianowo-glinowych, a ich zabarwienie zależy od zanieczyszczeń, którymi najczęściej są metale w ilościach śladowych. Pozostałymi składnikami stosowanymi do produkcji maseczek są żywice, woda, środki zagęszczające (pochodne celulozy), środki zmiękczone (np. gliceryna, oleje mineralne), środki konserwujące oraz zapachowe. Składniki zawarte w maseczkach glinkowych łatwo adsorbują oraz absorbują się na skórze, dzięki czemu mają one delikatne właściwości ściernie oraz złuszczone.

Maseczki peel-off złożone są głównie z alkoholu poliwinylowego wzbogaconego w hydrofilowe środki zmiękczone (np. estry kwasów tłuszczowych) oraz substancje pochłaniające wilgoć (np. gliceryna, glikol propylenowy), których celem jest zatrzymanie wody, co zapobiega pękaniu

alkoholu poliwinylowego. Dodatkowo do tego typu masечek dodaje się rozpuszczalników, środków konserwujących oraz zapachowych, które odpowiadają za nadanie gotowemu produktowi odpowiedniej konsystencji oraz zapachu. Celem używania masечek peel-off jest usunięcie z powierzchni skóry zanieczyszczeń, martwych komórek oraz oczyszczenie porów skóry.

Masечki nawilżające składają się z emulsji typu woda w oleju lub olej w wodzie przy zachowaniu dużej zawartości oleju. Głównym składnikiem są środki zmiękcżające (stearynian gliceryny, pochodne glikoli polietylenowych) oraz emulgatory i substancje pochłaniające wilgoć. Często stosowanymi składnikami są ponadto środki zagęszczające, barwiące (ditlenek tytanu, mika, tlenki żelaza) oraz substancje zapachowe. Masечki nawilżające, dzięki obecności substancji zmiękcżających, wywołują efekt miękkiej oraz nawilżonej skóry.

Masечki złuszcżające, których zasada działania polega na mechanicznym złuszcżaniu, składają się zazwyczaj z ziaren polietylenu, wosku, mielonych pestek orzecha włoskiego lub moreli, mąki kukurydzianej, kryształków chlorku sodu. Masечki złuszcżające chemicznie składają się z odpowiednich enzymów, α - oraz β -hydrokys kwasów, wody, środków zmiękcżających, emulgatorów, środków powierzchniowo czynnych, gliny (talk, kaolin), antyoksydantów oraz substancji zapachowych. Celem stosowania masечek złuszcżających jest usunięcie zewnętrznej warstwy naskórka w wyniku procesów mechanicznych lub chemicznych [9].

3.5. Pudry kosmetyczne

Pudry kosmetyczne składają się głównie z substancji bazowych takich jak talk (krzemian magnezu), kaolin oraz mika. Pozostałymi dodawanymi związkami są najczęściej tlenek cynku, węglan wapnia, ditlenek tytanu oraz skrobia kukurydziana, których celem jest zapewnienie dodatkowej ochrony skóry oraz odpowiednich zdolności absorpcyjnych. Zwarte pudry sprzedawane w puderniczkach najczęściej zawierają w sobie substancje wiążące oraz zmiękcżające, których celem jest ułatwienie nałożenia na skórę. W tym celu najczęściej stosuje się oleje mineralne lub silikonowe, glicerynę, czy nylon-12. Ponadto do pudrów często dodaje się również substancje nawilżające, nadające odpowiednią konsystencję (stearynian magnezu lub cynku), substancje wiążące (alkohol cetylowy), zmiękcżające (lanolina), nadające odpowiednie zabarwienie (tlenki żelaza, ultramaryny, karmin). Do wybranych produktów dodaje się związki takie jak azotek boru (nadaje on uczucie jedwabistości oraz ułatwia rozprowadzanie pudru) oraz chlorek bizmutylu (substancja chroniąca skórę oraz nadająca jej perłowy połysk) [9].

3.6. Fluidy

Składniki stosowane do wyrobu fluidów można generalnie podzielić na fazę stałą (o bardzo dużym rozdrobnieniu), wodną, alkoholową (złożoną z alkoholi polihydroksylowych) oraz olejową. Faza stała składa się głównie z nieprzezroczystych substancji, których celem jest pokrycie skóry. Najczęściej w tym celu wykorzystuje się ditlenek tytanu albo tlenek cynku oraz wypełniacze takie jak kaolin, talk, czy mika, których celem jest nadanie skórze odcienia matowego. Najczęściej stosowanymi barwnikami są związki nieorganiczne takie jak ultramaryny, czerwone, żółte oraz czarne tlenki żelaza oraz barwniki organiczne. Podobnie jak w przypadku pudrów, chlorek bizmutylu jest stosowany w celu nadanie skórze perłowego połysku. Faza wodna składa się głównie z wody w której zawarte są substancje nawilżające oraz dyspergujące (np. pochodne lecytyny oraz sorbitolu). W fazie wodnej znajdują się także substancje zagęszczające, emulgatory oraz związki stabilizujące pigment w zawiesinie takie jak: krzemian glinu i magnezu, metyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy, hydroksyetyloceluloza, lub guma ksantanowa. Faza alkoholowa składa się z substancji poprawiających rozprowadzanie się fluidu na skórze, spowalniających szybkość wysychania gotowego produktu oraz poprawiających jego gładkość. W tym celu najczęściej stosuje się glicerynę, glikol butylenowy oraz glikole polietylenowe. Faza olejowa składa się z substancji ciekłych oraz stałych, których celem jest utrzymanie odpowiedniego stopnia dyspersji pigmentu, zapewnienie odpowiedniego rozprowadzania się produktu na skórze oraz utrzymania zadanej lepkości. W tym celu najczęściej używane są kwasy tłuszczowe (kwas, stearynowy, izostearynowy, oleinowy), woski, ciekłe węglowodory, oleje mineralne oraz oleje pochodzenia naturalnego [9].

4. Analizy kosmetyków z zastosowaniem metody fluorescencji rentgenowskiej (XRF)

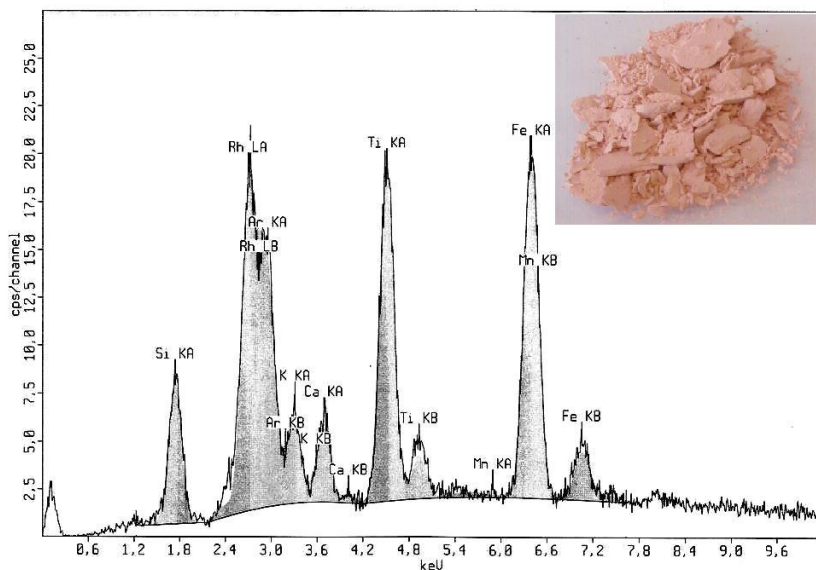
W celu ustalenia składu pierwiastkowego niektórych kosmetyków wykonano analizy kosmetyków przy zastosowaniu techniki XRF (ang. *X-ray fluorescence* – fluorescencja rentgenowska). W technice tej próbkę naświetla się promieniowaniem rentgenowskim o wysokiej energii, co prowadzi do jonizacji pierwiastków wchodzących w jej skład poprzez wybite elektronów znajdujących się na orbitach wewnętrznych atomu. Powstała w ten sposób konfiguracja elektronowa jest nietrwała, co powoduje, że elektrony z dalszych powłok elektronowych powracają na miejsce wybitego elektronu. Procesowi temu towarzyszy emisja promieniowania (stąd nazwa fluorescencja rentgenowska), które jest rejestrowane przez aparat. Energia tego promieniowania jest ściśle określona rodzajem przejść elektronowych jakie zaszły dla danego pierwiastka

chemicznego. Oznacza się je w zależności od powłok między którymi nastąpił powrót elektronu, dla przykładu skrót $K\alpha$ oznacza, że elektron z powłoki L powrócił na wolne miejsce powłoki K, a skrót $K\beta$ oznacza, że elektron z powłoki M powrócił na wolne miejsce powłoki K itd.

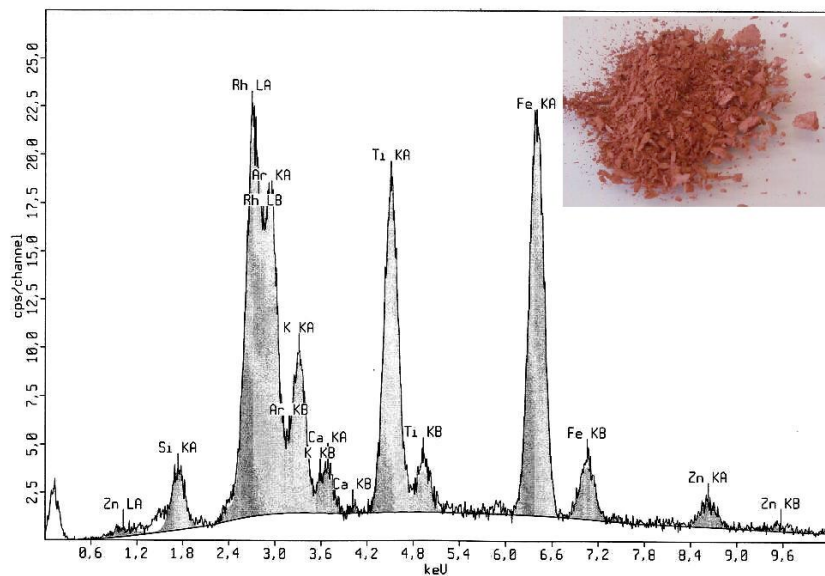
Na zarejestrowanych widmach kosmetyków standardowo widać przejścia elektronowe pochodzące od atomu rodu (jest on składnikiem lampy rentgenowskiej) oraz argonu (znajdującego się w powietrzu). Aparatem użytym do analiz nie można zarejestrować pierwiastków o liczbach atomowych mniejszych niż 11.

4.1. Wyniki analizy pudrów

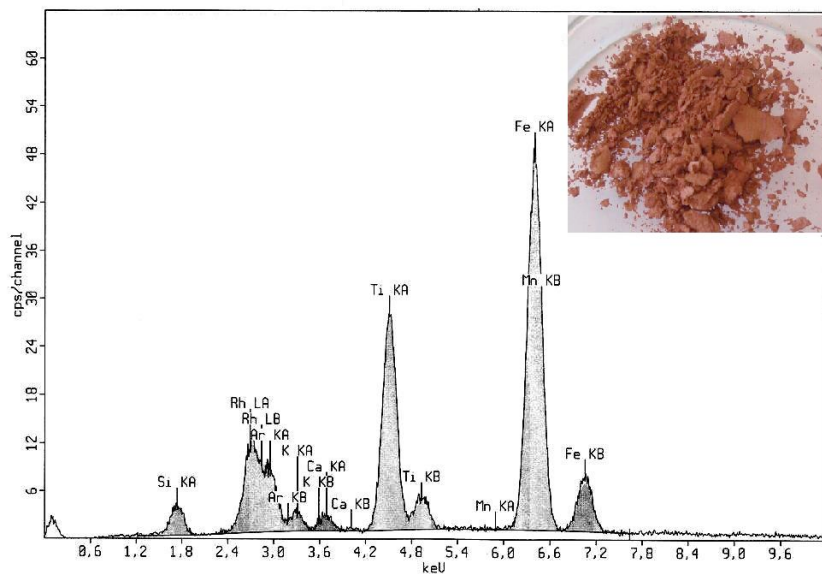
Na rysunkach 1 – 5 zestawiono widma XRF zarejestrowane dla pudrów wraz z ich fotografiami. W celach porównawczych rysunki ułożono tak, iż wraz ze wzrostem numeru pudrów (również od 1 do 5) obserwuje się coraz ciemniejsze zabarwienie gotowych produktów. Prześledzenie składu pierwiastkowego pozwala na stwierdzenie, iż kolor pudru może być w regulowany poprzez zawartość krzemianów (sygnał od Si), ditlenku tytanu (sygnał od Ti) oraz związków żelaza (głównie tlenów – sygnał od Fe). W zarejestrowanych widmach stwierdza się obecność pierwiastków potasu i wapnia. Krzemiany potasu i wapnia obecne w kosmetykach są źródłem tych pierwiastków.



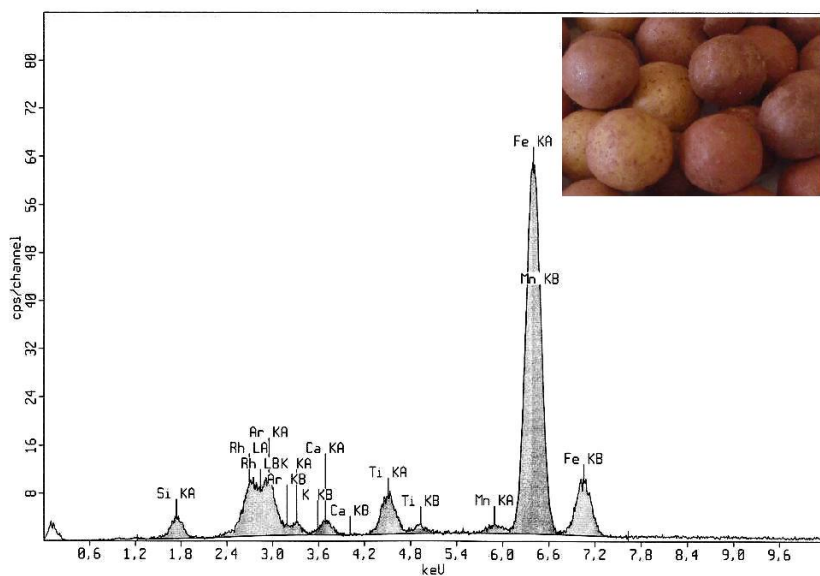
Rys. 1. Widmo XRF i zdjęcie pudru 1.



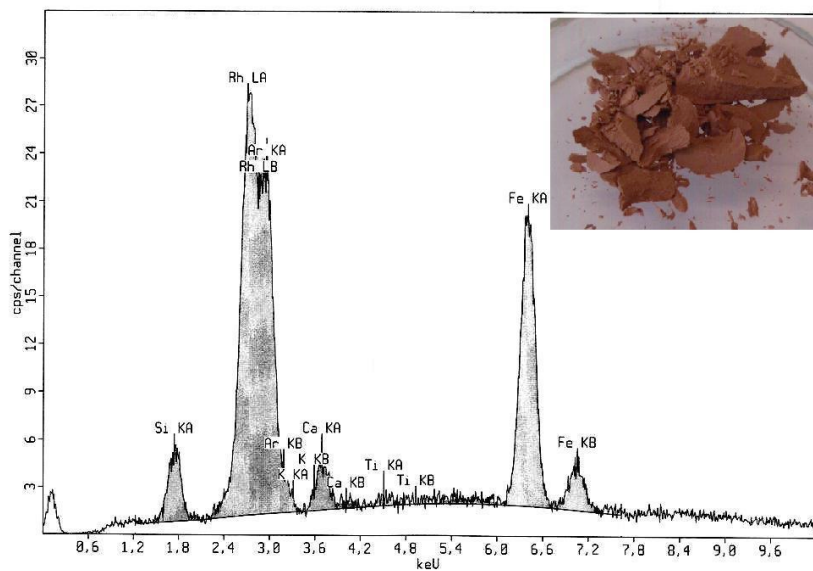
Rys. 2. Widmo XRF i zdjęcie pudru 2.



Rys. 3. Widmo XRF i zdjęcie pudru 3.



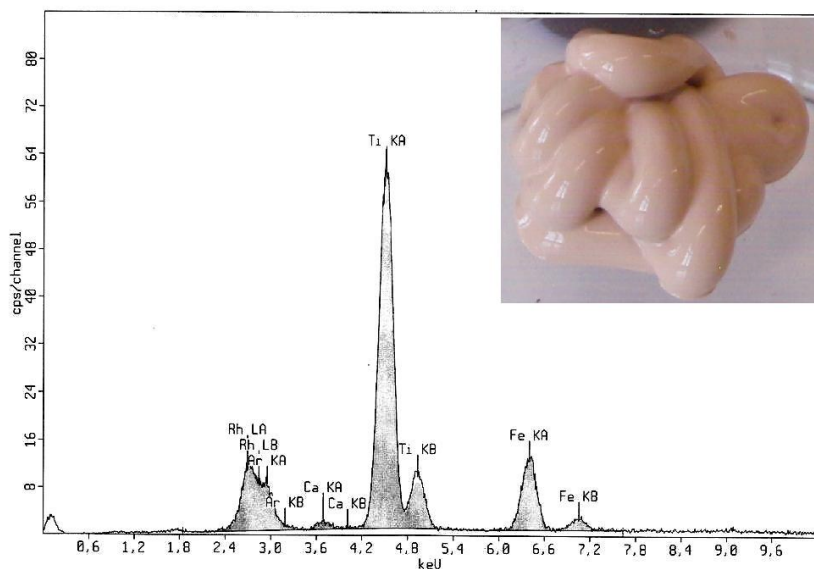
Rys. 4. Widmo XRF i zdjęcie pudru 4.



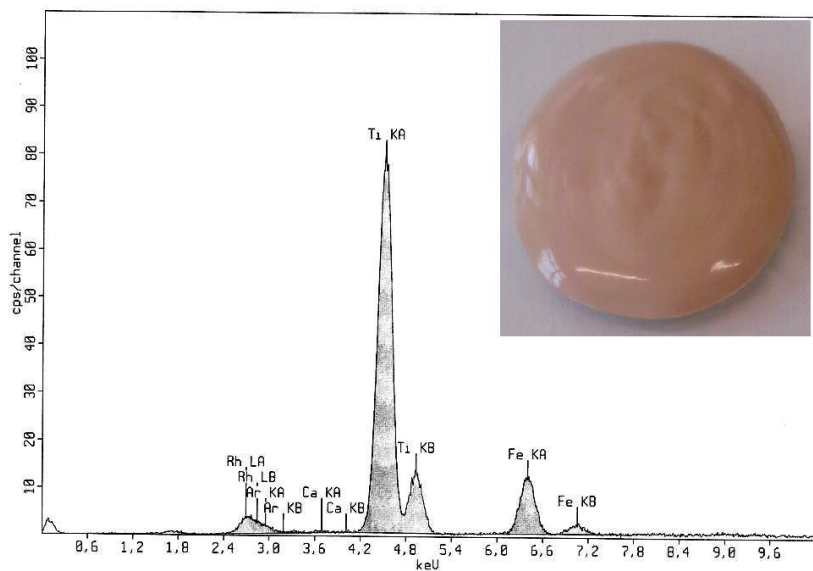
Rys. 5. Widmo XRF i zdjęcie pudru 5.

4.2. Wyniki analizy fluidów

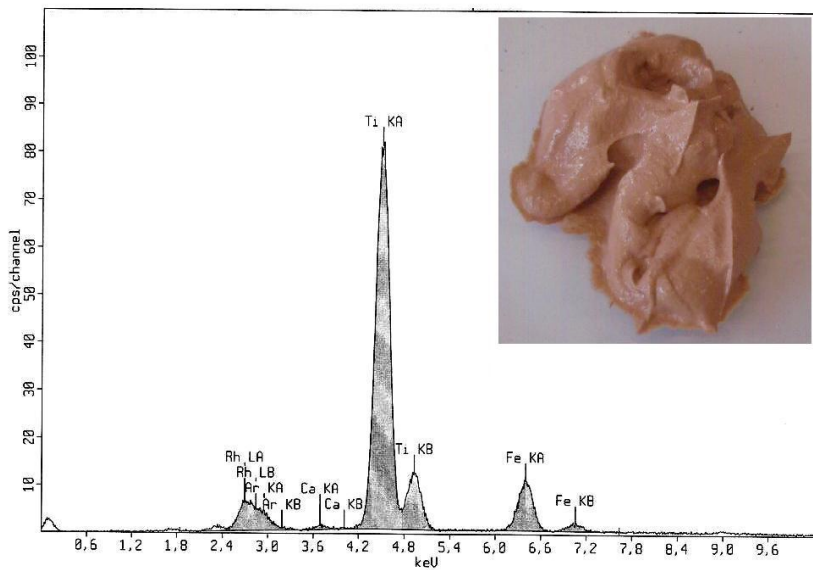
Na rysunkach 6-11 zestawiono widma XRF fluidów wraz z ich fotografiami. Fluidy 1-4 mają podobne zabarwienie oraz konsystencję, co bardzo dobrze zostało odzwierciedlone na widmach XRF, gdyż pod względem składu pierwiastkowego wszystkie wymienione produkty są do siebie bardzo zbliżone. Fluid 5 jest trochę ciemniejszy, co również dobrze obrazuje zarejestrowane widmo, gdyż w jego przypadku sygnał pochodzący od żelaza jest bardziej intensywny. Fluid 6, najciemniejszy ze wszystkich badanych produktów z tej grupy, posiada najbardziej intensywny sygnał pochodzący od żelaza oraz tylko w jego przypadku widać wyraźny, stosunkowo intensywny sygnał pochodzący od krzemu. Oznacza to, że w jego składzie należałoby oczekiwać zwiększonej zawartości substancji stałych niż w przypadku wcześniej opisanych fluidów. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w jego konsystencji, jest on najgęstszy spośród wszystkich badanych fluidów.



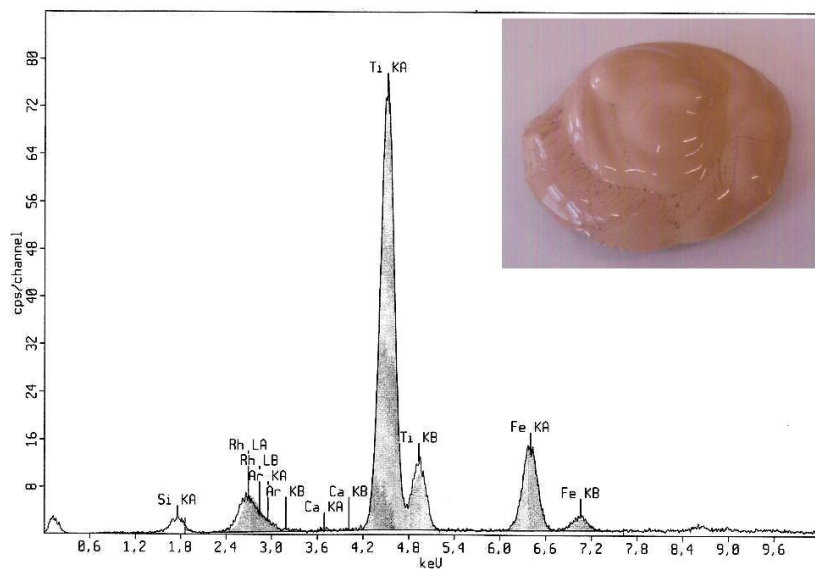
Rys. 6. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 1.



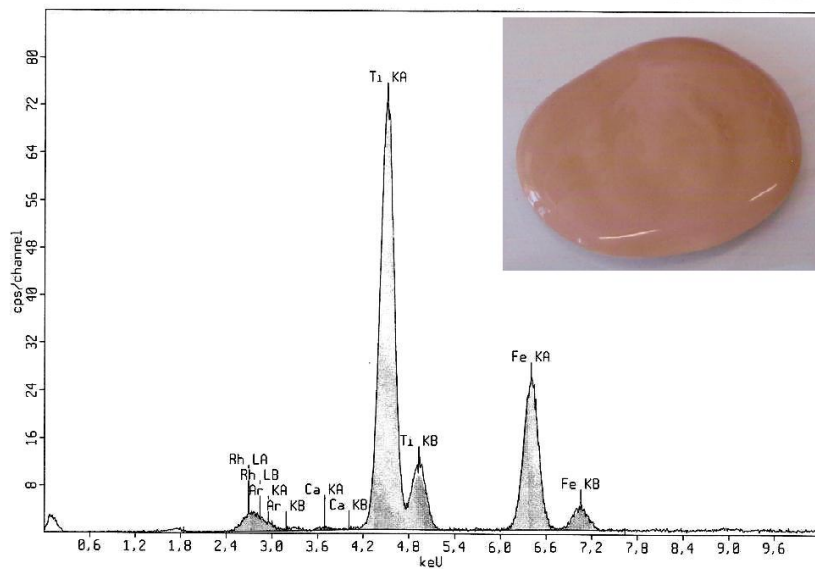
Rys. 7. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 2.



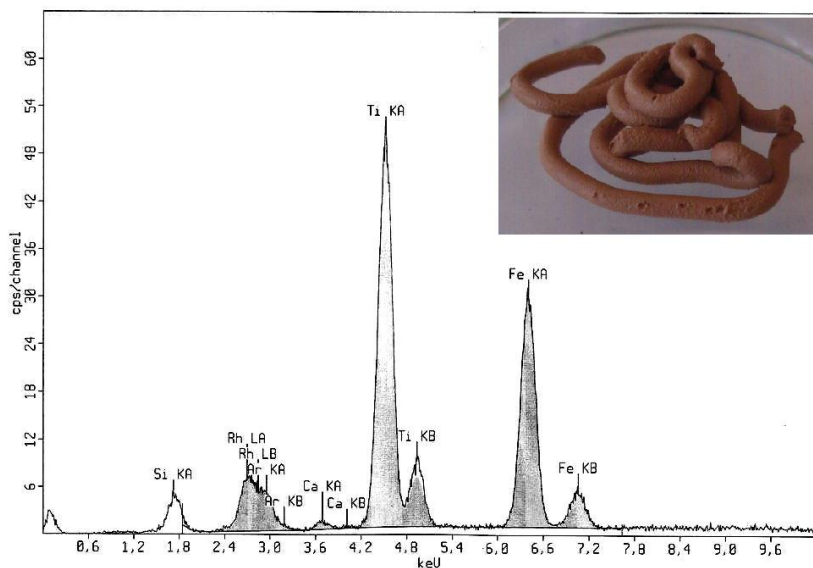
Rys. 8. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 3.



Rys. 9. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 4.



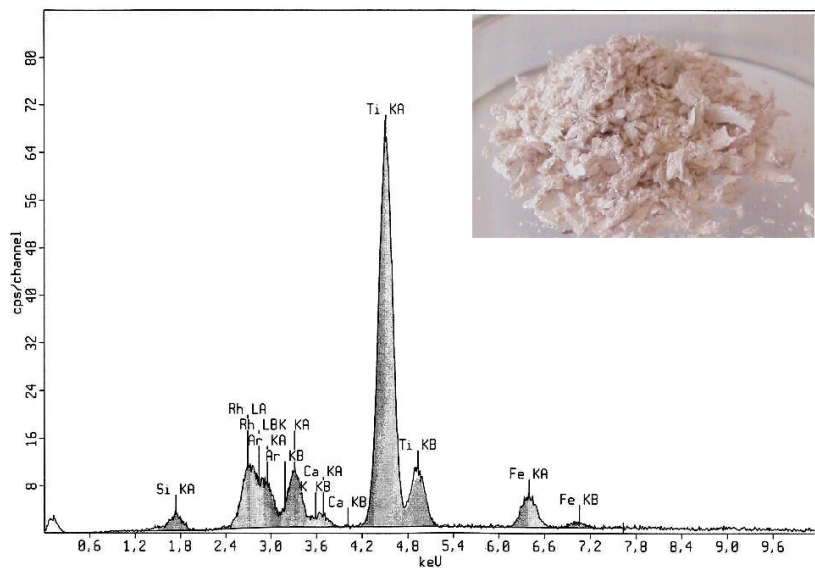
Rys. 10. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 5.



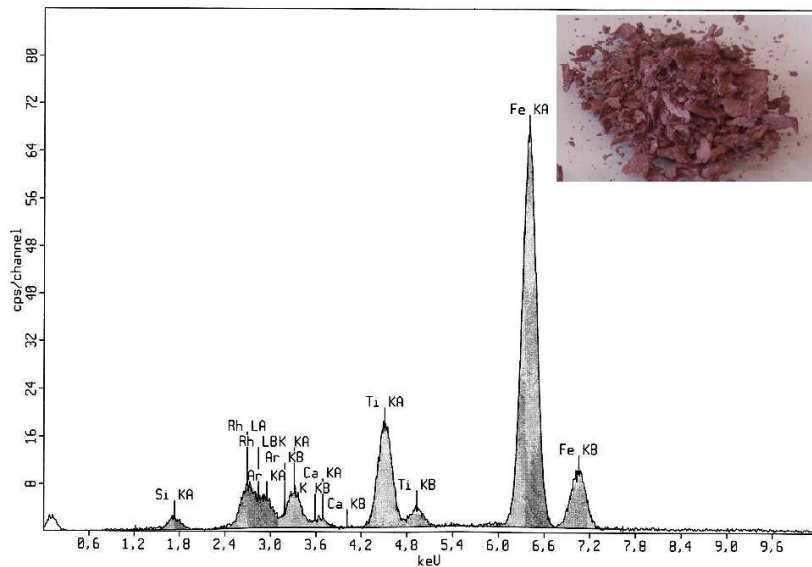
Rys. 11. Widmo XRF i zdjęcie fluidu 6.

4.3. Wyniki analizy cieni do powiek

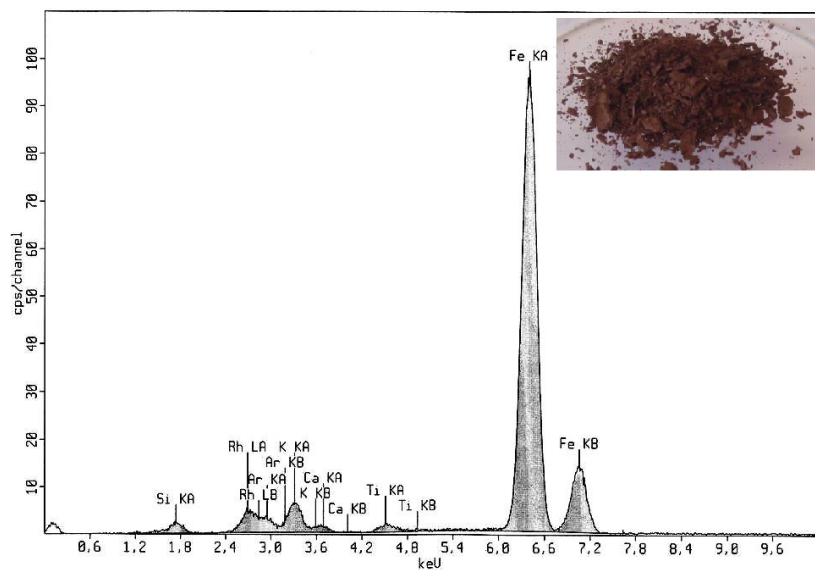
Na rysunkach 12-22 zestawiono wyniki analiz cieni do powiek wraz z ich fotografiami. Cienie do powiek od 1-3 pochodzą z tego samego opakowania i są wzorcowym przykładem wpływu składu pierwiastkowego na kolor. Cień biały składa się głównie z ditlenku tytanu, krzemianów, oraz niewielkiej ilości związków żelaza. W przypadku cienia jasnobrązowego w składzie dominują związki żelaza, przy czym widać jeszcze wyraźną obecność ditlenku tytanu oraz krzemianów. Cień ciemnobrązowy składa się głównie ze związków żelaza, sygnał pochodzący od tytanu jest ledwie zauważalny, natomiast pochodzący od krzemu jest niższy niż w przypadku pozostałych dwóch produktów. Cienie 4-9 zestawiono kolorystycznie, ponownie najjaśniejszy produkt jest pierwszy, a najciemniejszy ostatni. Również w tym przypadku wyraźnie widać zależność między barwą, a zawartością wymienionych wcześniej związków nieorganicznych. Dodatkowo zarejestrowano widma dla cieni o kolorze niebieskim oraz zielonym. W pierwszym przypadku w składzie pierwiastkowym nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian, co może wskazywać na fakt, iż źródłem barwy jest w tym przypadku związek organiczny. W drugim przypadku w składzie pojawia się chrom, którego związki są zapewne odpowiedzialne za zieloną barwę gotowego produktu.



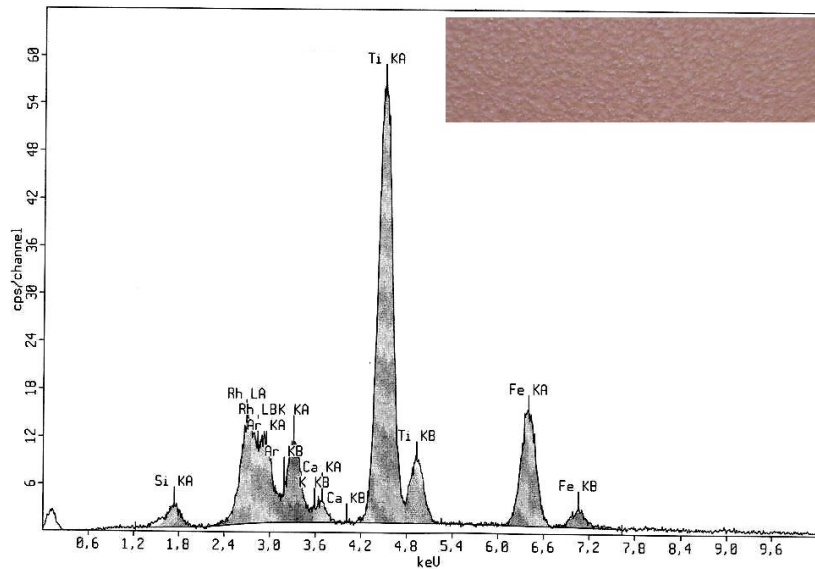
Rys. 12. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 1.



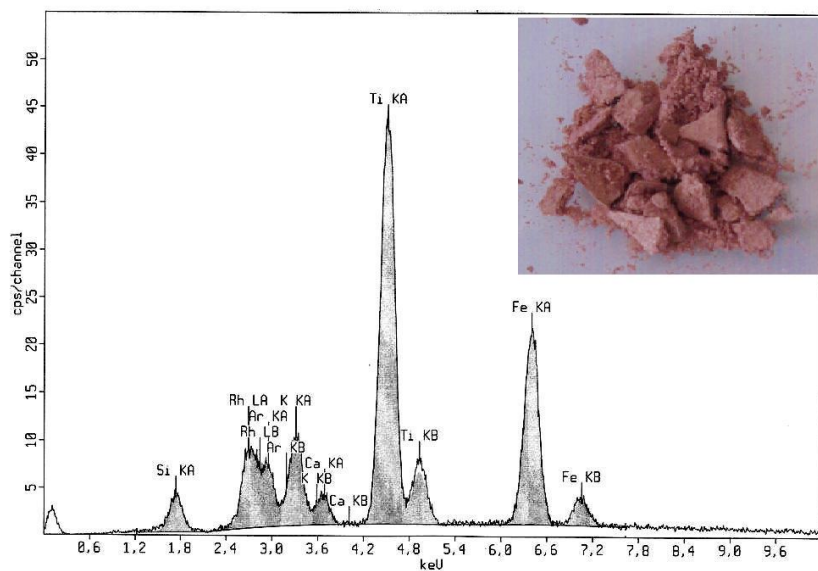
Rys. 13. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 2.



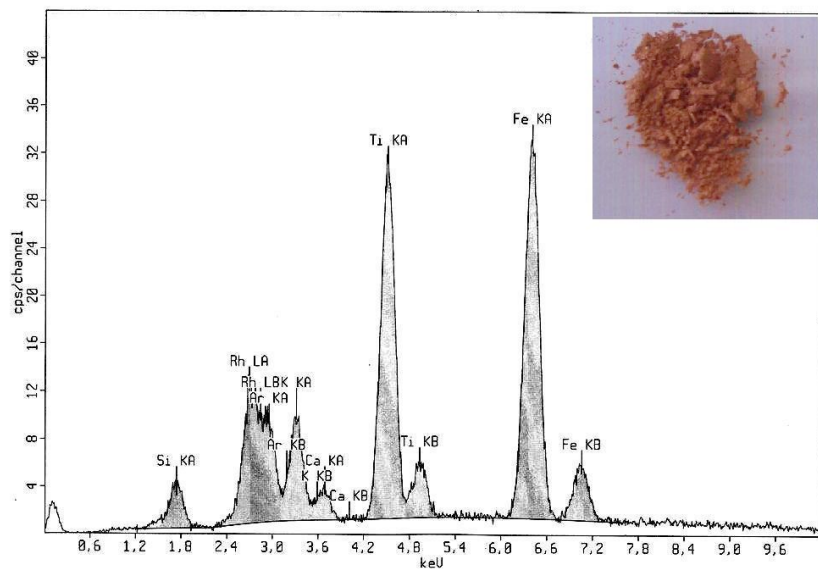
Rys. 14. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 3.



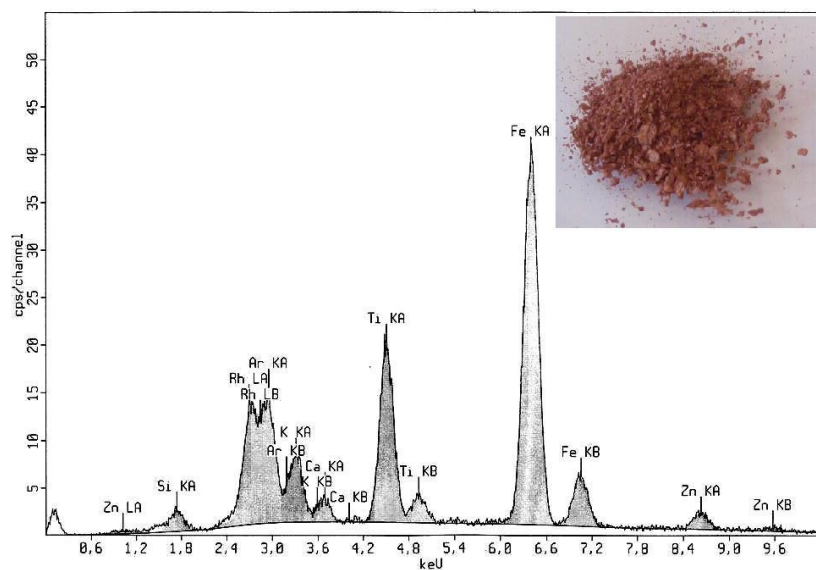
Rys. 15. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 4.



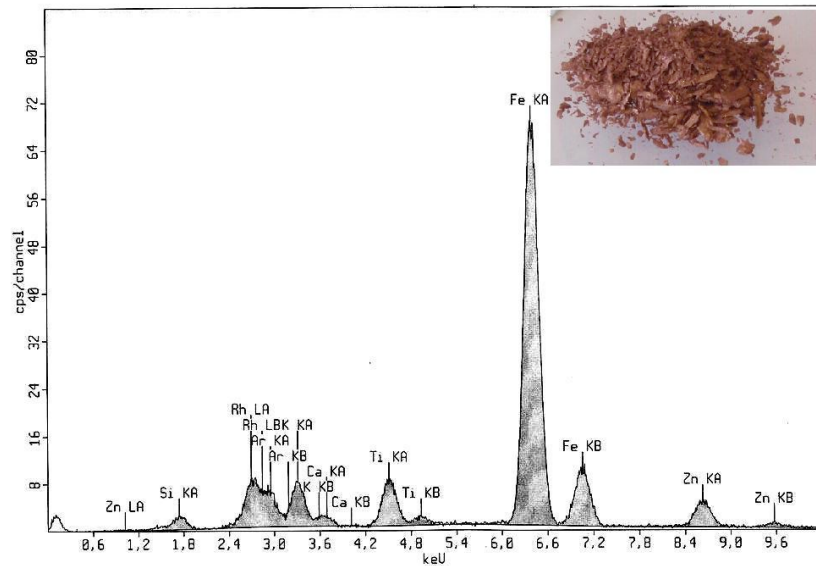
Rys. 16. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 5.



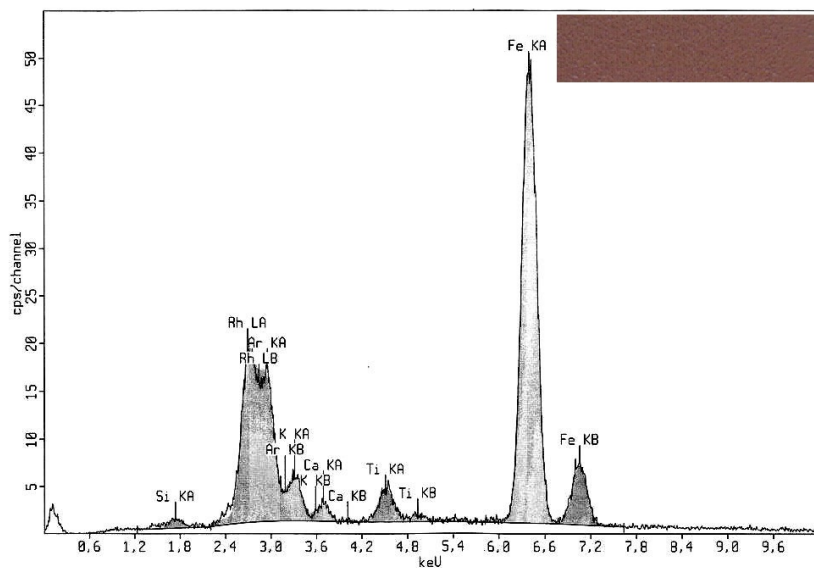
Rys. 17. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 6.



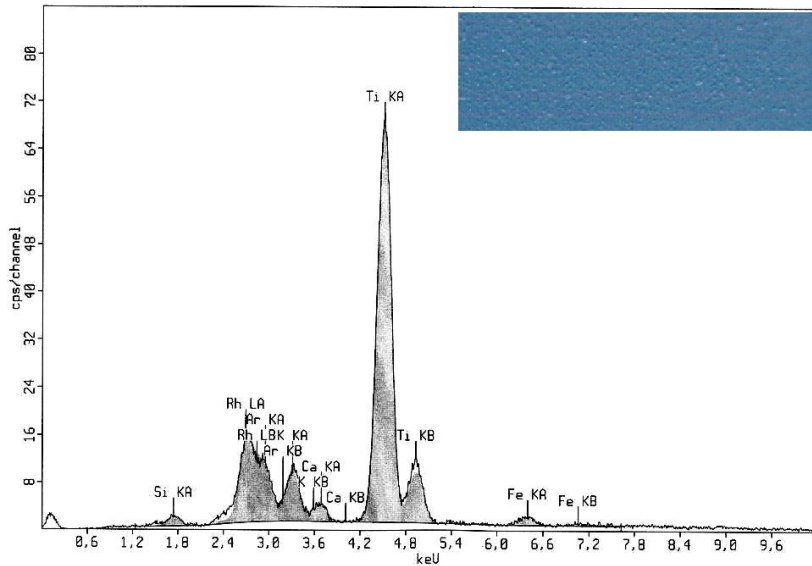
Rys. 18. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 7.



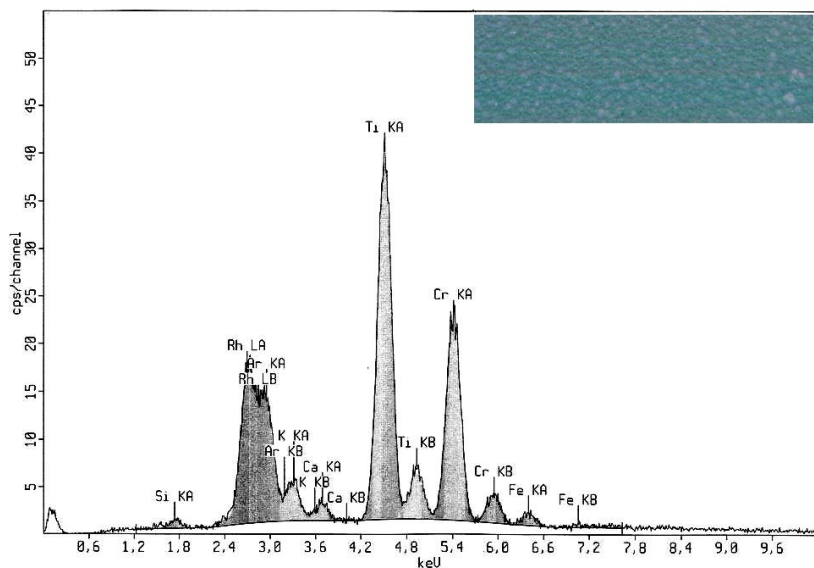
Rys. 19. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 8.



Rys. 20. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 9.



Rys. 21. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 10.



Rys. 22. Widmo XRF i zdjęcie cienia do powiek 11.

5. Podsumowanie

Mimo upływu kilku tysięcy lat o powstania pierwszych kosmetyków, ich skład nie uległ aż tak drastycznym zmianom jakby się mogło wydawać. W wielu przypadkach najczęściej stosowanymi substancjami są wciąż proste związki nieorganiczne pozyskiwane ze źródeł naturalnych. Oczywiście dzisiaj dysponujemy bardziej rozwiniętymi technikami ich oczyszczania oraz rozdrabniania do oczekiwanych rozmiarów, jednakże skład chemiczny w wyniku tych procesów jest niezmienny. Zdecydowanie większy rozwój nastąpił w przypadku dodatków organicznych wprowadzanych do kosmetyków, które mimo, iż stanowią nierzadko ułamek procenta masy całkowitej produktu, decydują o tym czy klienci zdecydują się na jego zakup.

Literatura

1. <http://www.localhistories.org/cosmetics.html> [dostęp: 22.11.2011]
2. <http://www.cyonic-nemeton.com/Cosmetics.html> [dostęp: 22.11.2011]
3. <http://www.pieknyslub.pl/index.php/wszystkie-artykuly/13-krotka-historia-tuszu-do-rzes> [dostęp: 22.11.2011]
4. Paria F., (tłum. K. J. Dąbrowska), Wielka księga perfum, Warszawa: Wydawnictwo książkowe „Twój Styl”, 1998. ISBN 83-7163-072-7

5. Manniche L., Werner F., Luxuries S.: *Fragrance, Aromatherapy, and Cosmetics in Ancient Egypt*. Cornell University Press, 1999. ISBN 0-8014-3720-2
6. Halpern G.M., Weverka P., *The healing trail: essential oils of Madagascar*. Basic Health Publications, 2002. ISBN-13 978-1591200161
7. Stewart S., *Cosmetics & Perfumes in the Roman World*. Gloucestershire: Tempus, 2007, str. 32-60. ISBN-13 978-0752440989
8. <http://www.xtimeline.com/evt/view.aspx?id=116468> [dostęp: 22.11.2011]
9. Toedt J., Koza D., Cleef-Toedt K. V., *Chemical Composition of Everyday Products*, Greenwood Press, 2005, str. 25-62. ISBN 0-313-32579-0

Rozdział 11

Wybrane substancje zapachowe stosowane w kosmetykach

Agnieszka Feliczak-Guzik, Katarzyna Jagodzińska,
Agata Wawrzyńczak, Izabela Nowak
*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii,
Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

1. Substancje zapachowe – wprowadzenie

Substancje zapachowe definiuje się jako związki lotne, które już w niewielkim stężeniu w powietrzu pobudzają receptory nabłonka węchowego, znajdującego się w górnej części jamy nosowo-gardłowej. Zdolność pobudzania receptorów węchowych wynika z budowy chemicznej związków zapachowych. Czasem nawet niewielka różnica w budowie cząsteczki może spowodować zmianę odczuwanego zapachu. Warto podkreślić, że przeciętny człowiek może wyczuwać do kilku tysięcy zapachów, a wybitnie w tym zakresie uzdolnione jednostki maksymalnie do 10 tysięcy. Jednakże dokładna identyfikacja zapachów możliwa jest dla zdecydowanie mniejszej ilości zapachów, co dowodzi wyraźnie niższej rozwiniętej zdolności węchowej człowieka w porównaniu do zwierząt.

Stosując różne kryteria, substancje zapachowe można podzielić na szereg grup. Wyróżnia się zbiory substancji zapachowych zawierających w cząsteczce te same grupy funkcyjne, które powodują, że dana substancja jest nośnikiem zapachu, tzw. grupy osmoforowe. Do związków tego typu zalicza się np. alkohole, fenole, etery, aldehydy, ketony, estry lub laktony. Substancje zapachowe można również podzielić ze względu na działanie jakie wywierają na organizmy żywe - mogą one działać np. uspokajająco, pobudzająco lub antyseptycznie. Kolejnym kryterium podziału związków zapachowych jest ich pochodzenie, które może być roślinne, zwierzęce, czy też syntetyczne [1].

W roślinach występuje szereg różnych substancji zapachowych, a wśród nich najważniejsze i najbardziej rozpowszechnione są olejki eteryczne (łac. oleum aetherium, oleum aethereum). Kolejne grupy substancji zapachowych pochodzenia roślinnego stanowią żywice naturalne (resinae) oraz balsamy.

Żywice są produktami procesów fizjologicznych zachodzących w roślinach, najczęściej w drzewach iglastych, z kolei balsamy otrzymywane są głównie z tzw. drzewa balsamowego (niektóre gatunki drzew szpilkowych i tropikalnych drzew liściastych). Balsamy powstają w dużych ilościach po zranieniu rośliny, a pod względem chemicznym są one najczęściej roztworami żywicy w olejkach eterycznych [1].

W środowisku naturalnym substancje zapachowe pochodzenia zwierzęcego odgrywają bardzo ważną rolę przekaznika informacji: służą w zdobywaniu pożywienia, obronie, procesach reprodukcji czy relacjach matki z potomstwem. Mogą one mieć też działanie wabiące, odstraszające lub alarmujące. Struktury te określa się ogólnym pojęciem związków semiochemicznych, a dużą grupę wśród nich stanowią związki infochemiczne, wśród których istotne miejsce zajmują feromony.

Pierwotnie w celach perfumeryjnych stosowano wyłącznie naturalne substancje zapachowe, a początek przemysłowej produkcji olejków eterycznych na większą skalę datuje się na pierwszą połowę XIX wieku. Rosnące wraz z postępem cywilizacji zapotrzebowanie na preparaty kosmetyczne, w tym też na produkty perfumeryjne, wymagało stosowania coraz większej ilości różnych substancji zapachowych. Równolegle następował też silny rozwój nauk chemicznych, a w szczególności chemii organicznej, obejmującej swym zasięgiem także chemię związków zapachowych. Ze względów ekonomicznych i ekologicznych zaczęto więc odtwarzać w laboratoriach zapachy obecne w przyrodzie, jak i tworzyć takie, które nie miały swoich naturalnych odpowiedników. Prekursorami szybko rosnącej liczby substancji zapachowych otrzymywanych na drodze syntezy chemicznej były: salicylan metylu (1843), aldehyd cynamonowy (1856), benzaldehyd (1863) oraz wanilina (1872) [2-4].

Odkrycie występujących w świecie roślin i zwierząt cyklicznych związków o zapachu piżma dało początek wielu badaniom mającym na celu opracowanie sposobu ich syntezy. Okazało się bowiem, że związki tego typu obecne w organizmach zwierząt to głównie ketony, alkohole lub estry, natomiast w roślinach występują najczęściej laktony. Zaczęto poszukiwać też zależności pomiędzy budową związków cyklicznych a ich zapachem, dzięki czemu na drodze syntezy laboratoryjnej otrzymano wiele związków zapachowych nie występujących w środowisku naturalnym, np. tzw. piżma nitrowe [5-7].

Związki cykliczne w kompozycjach zapachowych zazwyczaj pełnią podwójną rolę: są one jednocześnie podstawowymi substancjami zapachowymi, jak i fiksatorami, czyli utrwalaczami zapachów. Ich wspólną cechą jest to, że w większości przypadków posiadają pierścienie zbudowane z szeregu grup metylenowych oraz jednego lub kilku innych atomów lub ich grup. Rodzaj

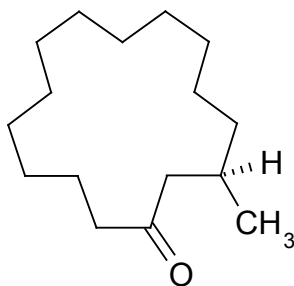
zapachu jaki niosą tego typu związki uzależniony jest od wielkości pierścienia (optymalne właściwości zapachowe posiadają cząsteczki o pierścieniach 15-17 członowych) oraz od jakości, liczby i wzajemnego ułożenia podstawników związanych w pierścieniu. Badania wykazały, że wprowadzenie tlenowych podstawników zmienia praktycznie bezzapachowy związek, jakim jest cyklopentadekan, w szeroko stosowany w perfumerii egzalton, czyli cyklopentadekanon. Z kolei obecność wiązań podwójnych nie wpływa w sposób znaczący na zmianę zapachu cząsteczek, co stwierdzono na przykładzie cywetonu i dihydrocywetonu [5-7].

2. Cykliczne ketony składniki piżma

Związki cykliczne, mające obecnie szerokie zastosowanie w kosmetologii i przemyśle perfumeryjnym jako substancje zapachowe, to przede wszystkim: muskon, cyweton, egzalton, egzaltolid oraz ambretolid [5-7].

2.1. Muskon

Muskon (3- α -metylocyklopentadekanon, $C_{16}H_{30}O$, rys. 1) to główny składnik naturalnego piżma. Ta gęsta i bezbarwna ciecz o typowym zapachu piżma stanowi cenny składnik luksusowych kompozycji zapachowych o charakterystycznej zwierzęcej nucie. Dodatkowo pełni rolę utrwalacza zapachów [5].



Rys. 1. Wzór chemiczny muskonu

W 1906 roku H. Walbaum, wyizolował z naturalnego surowca (-)-muskon o piżmowym zapachu [8]. Według tej metody, muskon pozyskuje się z naturalnego surowca (piżma) poprzez ekstrakcję eterem i rozfrakcjonowanie otrzymanego ekstraktu na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Z frakcji o temperaturze wrzenia 145-147°C wydziela się keton w postaci semikarbazonu. W następnym etapie otrzymany produkt poddawany jest

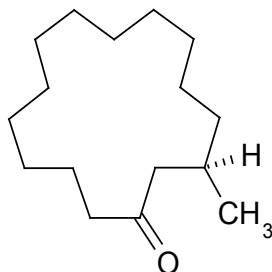
hydrolizie rozcieńczonym kwasem siarkowym(VI) w celu uzyskania czystego muskonu. Opisany powyżej proces nie jest wykorzystywany dla celów perfumeryjnych z powodu bardzo wysokich cen piżma naturalnego.

W 1926 roku chorwacki chemik Leopold S. Ruzicka dokonał wyjaśnienia budowy cząsteczki muskonu [9]. Wytlumaczenie to dało początek dalszym badaniom nad cyklicznymi związkami zapachowymi i otworzyło nowy rozdział chemii organicznej.

Pod nazwą muskon występuje także syntetyczna substancja o podobnym zapachu: 1,1,3,3,5-pentametylo-4,6-dinitroindan. Jest ona w dużym stopniu używana do otrzymywania zapachu piżma ambretowego, lecz charakteryzuje się mniej ciepłym i ostrym zapachem [8].

2.2. Cyweton

Cyweton (cybet, cywet, cykloheptadec-9-en-1-on, $C_{17}H_{30}O$, rys. 2) stanowi składnik wydzieliny gruczołów kotów tybetańskich i etiopskich (3%). W ilościach śladowych występuje także w wydzielinie gruczołów szczura piżmowego. Ta biała, krystaliczna substancja łatwo rozpuszczalna w alkoholu, posiadająca charakterystyczny zapach piżmowo-cywetowy stosowana jest przede wszystkim jako komponent oraz utrwalacz w luksusowych perfumach [5].



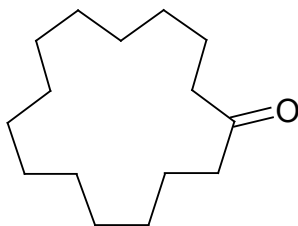
Rys. 2. Wzór chemiczny cywetonu

Metoda otrzymywania cywetonu z naturalnego surowca wprowadzona przez jego odkrywcę, E. Sacka, polega na zmydleniu wydzieliny z gruczołu kota cyweta za pomocą alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu i ekstrakcji eterem. Otrzymany produkt ekstrakcji poddaje się destylacji z parą wodną w celu usunięcia towarzyszącego mu skatolu. Nielotna, z parą wodną, pozostałość przekształcona zostaje w semikarbazon. W wyniku jego hydrolizy otrzymujemy czysty cywet. Ruzicka podał uproszczoną metodę pozyskiwania cywetonu, która polega na bezpośredniej destylacji zhydrolizowanego lub surowego cywetu

w warunkach obniżonego ciśnienia. Związek ten pozyskiwany jest syntetycznie, ponieważ dla celów przemysłowych otrzymywanie czystego, naturalnego cywetonu jest nie opłacalne.

2.3. Egzaltol

Egzaltol (cyklopentadekanon, $C_{15}H_{28}O$, rys. 3) pozyskiwany jest z gruczołów wydzielniczych szczura piżmowego. Ta krystaliczna substancja o czystym piżmowym zapachu jest doskonałym utrwalaczem perfum oraz składnikiem kompozycji fantazyjnych, jak i kwiatowych [5].

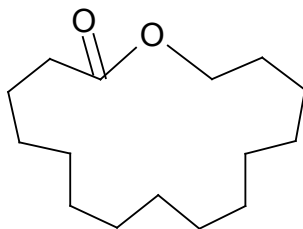


Rys. 3. Wzór chemiczny egzaltolu

Związek ten, przed odkryciem go w śladowych ilościach w gruczołowej wydzielinie szczura piżmowego, został otrzymany syntetycznie przez Ruzickę z kwasu tetradekano-1,14-dikarboksylowego, wyizolowanego z korzenia *Thapsia garganica* L (odmiana kopru) [5].

2.4. Egzaltolid

Egzaltolid (15-pentadekanolid, $C_{15}H_{28}O_2$, rys. 4) występuje w olejku arcydzięgłowym z korzenia. Jego zapach określa się jako piżmowy z nutą ambry, dzięki czemu może być stosowany jako zamiennik tych naturalnych substancji.

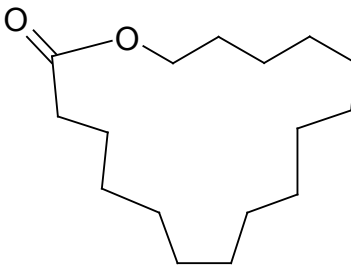


Rys. 4. Wzór chemiczny egzaltolidu

Związek ten stanowi ważny składnik wszelkich kompozycji zapachowych, ponieważ ma właściwości wzmacniające i utrwalające zapach. Pełni także rolę niezastąpionego dopełniacza zaokrąglającego zapach.

2.5. Ambretolid

Ambretolid ((Z)-7-heksadecen-16-olid, $C_{16}H_{28}O_2$, rys. 5) jest bezbarwną, oleistą cieczą, charakteryzująca się trwałym, przenikliwym zapachem piżma. Podobnie jak egzaltolid jest doskonałym utrwalaczem zapachu.



Rys. 5. Wzór chemiczny ambretolidu

Zarówno egzaltolid jak i ambretolid zostały wykryte w olejkach roślinnych. W 1896 roku Ciamcian wraz z Silberem uzyskali z wyższych frakcji olejku arcydzięglowego (otrzymanego z korzenia arcydzięgla) pewien kwas [5]. W 1927 roku Kerschbaum dowiódł, że jest to kwas 15-hydroksypentadekanowego (lakton tego kwasu to egzaltolid) oraz, że lakton ten decyduje o piżmowym zapachu olejku arcydzięglowego z korzenia [5]. Kerschbaum, w wyniku frakcjonowanej destylacji olejku arcydzięglowego, uprzednio zmydlonego rozcieńczonym wodorotlenkiem sodu, wyodrębnił także ambretolid [5].

3. Substancje o zapachu piżma występujące w świecie roślin

Naturalne związki o zapachu piżma występują zarówno w świecie roślin, jak i zwierząt. Substancje składające się z cząsteczek o budowie cyklicznej występują między innymi w olejkach pozyskanych z roślin takich jak hibiskus oraz arcydzięgiel. Tylko te dwie rośliny, zawierające związki o zapachu piżma, znalazły powszechne zastosowanie w perfumiarstwie.

3.1. Olejek ambretowy (*Oleum Abelmoschi Seminis*)

Otrzymywany jest z nasion rośliny z rodziny Malwowych - ketmii piżmowej. Jest to roślina roczna, dochodząca do wysokości 1-2 m,

charakteryzująca się dłoniastymi liśćmi o ząbkowanych brzegach i żółtych, pięciopłatkowych kwiatach o średnicy do 7 cm.

Olejek do produkcji pachnidel pozyskiwany jest z nasion ketmii piżmowej o nerkowatym kształcie, szaro-brązowym kolorze i ciepłym, jakby korzennym smaku. Powszechnie są one nazywane ziarnami piżmowymi z powodu swojej piżmowej woni. Uprawa tej rośliny prowadzona jest na Seszelach, na wyspie Nossi-Be (okolice Madagaskaru), w Egipcie, na niektórych wyspach Indii Zachodnich oraz na terenach Ekwadoru i Kolumbii. Nasiona ketmii piżmowej importowane są do Europy (Anglia, Francja, Niemcy) oraz USA i tam poddawane destylacji, dając olejek najlepszej jakości.

Olejek ambretowy, charakteryzujący się żółtawobiałym lub żółtym kolorem i bardzo gęstą konsystencją, posiada silny zapach, przypominający woń piżma. Temperatura upłynniania olejku jest proporcjonalna do zawartości w nim kwasu palmitynowego, i średnio wynosi około 40°C. Handlowo dostępny jest także ciekły olejek ambretowy, który powstaje po usunięciu bezzapachowego kwasu palmitynowego, bezużytecznego w perfumerii.

W 1927 roku M. Kerschbaum ustalił, że najważniejszymi składnikami olejku ambretowego, nadającymi mu właściwy zapach i trwałość są: wonny lakton: ambretolid, czyli (Z)-7-heksadecen-16-olid, oraz farnenezol [5]. W olejku tym wykryto także obecność śladowych ilości alkoholu decylowego, estrów kwasu octowego oraz kwasu ambretolowego. Pod względem ilościowym, jego głównym składnikiem jest kwas palmitynowy, którego zawartość procentowa może sięgać nawet 70%.

3.2. Olejek arcydzięgłowy z korzenia (*Oleum Angelicae radices*)

Pozyskiwany jest z rośliny zwanej arcydzięglem litwor (*Archangelica officinalis* Hoffm.) z rodziny Baldaszkowatych. Olejek arcydzięgłowy z korzenia otrzymywany jest z nasion oraz z szarobrunatnych lub czerwonych korzeni arcydzięgla. Jest to bylina dochodząca do 2,5 m wysokości. Rośnie w całej północnej Europie, zazwyczaj w górach i okolicach podgórskich. W Polsce spotyka się ją w Sudetach i Karpatach nad brzegami potoków, jest pod całkowitą ochroną.

Olejek bezpośrednio po destylacji jest właściwie bezbarwny, dopiero pod wpływem działania powietrza i światła zmienia barwę na żółtą lub brunatną. Ma typowy, silnie korzenny zapach oraz aromat. Po odparowaniu z niego bardziej lotnych składników, pozostałe (nadzwyczaj trwałe) dają woń piżma oraz ambry.

M. Kerschbaum ustalił, że najważniejszym składnikiem olejku z korzenia arcydzięgla jest lakton kwasu 15-hydroksypentadekanowego (egzaltolid) o zapachu piżma [5]. Do pozostałych jego składników zaliczamy między innymi:

D- α -felandren, α -pinen, ostenol, ostol, angelicynę, kwas 2-metyloetylomastłowy, diacetyl, furfural.

Udowodniono, że arcydzięgiel zawiera około 100 związków chemicznych, które znalazły zastosowanie w lecznictwie. Są to między innymi związki kumarynowe i furanokumarynowe, garbniki, kwasy organiczne, flawonoidy i sole mineralne. Uważa się, że arcydzięgiel zawiera czynnik pobudzający wytwarzanie interferonu przez organizm. Interferon odgrywa kluczową rolę w odporności organizmów przeciw wirusom oraz nowotworom. Olejek z korzenia arcydzięgla znajduje zastosowanie w aromatyzowaniu leków oraz w wyrobie likierów i wódek (benedyktynka, Chartreuse, gin). Arcydzięgiel obniża zawartość wolnych rodników i opóźnia procesy starzenia się organizmu, zwłaszcza skóry. W przemyśle perfumeryjnym występuje jako składnik perfum fantazyjnych (Chypre, orientalne i nowoczesne). Zawartość egzaltolidu sprawia, że wyciąg z arcydzięgla stosowany jest jako fiksator kompozycji zapachowych [10-12].

4. Substancje o zapachu piżma występujące w świecie zwierząt

Zwierzęta są największym, naturalnym producentem substancji o zapachu piżma: związki te obecne są w różnych ich gruczołach, a nawet we krwi. Do zwierząt wytwarzających tego typu substancje należą między innymi różne odmiany piżmowca (*Moschus moschiferus* L.). Od tych zwierząt pochodzi nazwa całej grupy zapachów tego typu. Związki o zapachu piżma są także pozyskiwane z: kota cyweta (*Viverra civetta*, *Viverra zibetha*), bobra (*Castor fiber*), piżmaka (*Ondatra zibethicus rivalicus*), borsuka (*Meles meles*), tchórza (*Mustela putorius*), skunksa (*Mephitis mephitis*), niektórych gatunków świń. Także mocz lub krew niektórych zwierząt posiadają związki o zapachu piżma, np. mocz rosomaka (*Gulo gulo*) lub krew koziorożca alpejskiego (*Capra ibex*). Godnym uwagi surowcem zapachowym pochodzenia zwierzęcego, a zarazem bardzo cennym składnikiem w przemyśle perfumeryjnym, jest ambra - wydzielina przewodu pokarmowego kaszalota.

Nie tylko ssaki produkują związki o zapachu piżma. Wśród ptaków ten charakterystyczny zapach posiadają jaja sępa oraz niektóre z gatunków kaczki amerykańskiej, których mięso ma podobną woń. Południowoamerykańskie aligatory posiadają gruczoły, które produkują tzw. yacarol o zapachu różanopiżmowym, oraz tzw. żółwie piżmowe. Cechę tę odnaleziono także u pewnego gatunku chrabąszczy angielskich, kałamarnic i skorupiaków.

Współcześnie, z surowców naturalnych pochodzenia zwierzęcego w perfumiarstwie wykorzystywane są głównie substancje pozyskane z piżmowców, cyweta, bobra oraz kaszalota [5].

4.1. Piżmo naturalne

Pozyskiwane jest z gruczołów przyodbytniczych jelenia piżmowego (*Moschus moschiferus*), które w okresie godów nabierają rozmiarów kurzych jaj. Właśnie wtedy samiec jelenia wydziela podobną do miodu masę o mocnym zapachu, która ma znaczyć terytorium i działać jako feromon, odczuwany przez samice tego gatunku nawet z dalekich odległości. Piżmowce żyją na wysokościach około 1500 m n.p.m. w Tybecie, Chinach, Mongolii, Afganistanie, Nepalu, Wietnamie, Mandżurii, Indiach oraz na Syberii. Jakość piżma wzrasta wraz z wysokością na której żyje samiec.

Piżmo jest kruchą masą, mającą postać zmielonej kawy o zapachu przypominającym amoniak, zawierającą od 0,5% do 2,0% tzw. olejku piżmowego. Do jego głównych składników zapachowych zaliczamy cykliczny keton – muskon, muskopirydynę oraz wykryty w 1996 roku metylocyklopentadecenon, a także cholesterol, androsteron i dehydroepiandrosteron. Związki o zapachu piżma, pod postacią jedenastu ketonów, występują również w wydzielinie szczura piżmowego. Główne z nich to: 6-cykloheptadekanon (41%), egzaltol (21%) oraz (Z)-5-cykloheptadecenon (10%).

Już od niemal IV w. n.e. piżmo stanowiło niezwykle cenny towar na obszarze współczesnych Chin oraz Indii, skąd we wczesnym średniowieczu dotarło do Europy (w języku angielskim nazywane niekiedy piżmem tonkińskim - *Tonkin musk* - nazwa ta używana jest do dziś). Obecnie handel piżmem regulują międzynarodowe porozumienia; zalicza się do nich m.in. Międzynarodową Konwencję Handlu Fauną i Florą – CITES (ang. *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*), znaną również pod nazwą Konwencja Waszyngtońska, skupiająca 80 państw członkowskich, które robią wszystko by chronić zagrożone gatunki. Pomimo tego, kraje hinduskie i Chiny eksportują go rocznie około 1400 kg, resztę zachowując dla własnych potrzeb, które ze względu na tradycję kulturową, także są niemałe. Dodatkowe zagrożenie stanowi niszczenie naturalnego środowiska w którym naturalnie występują piżmowce. Pomimo działań mających na celu minimalizowanie spadku ilości populacji tych zwierząt, handel nimi nadal trwa w Chinach, Rosji oraz na Bliskim Wschodzie. Wartość rynkowa naturalnego piżma wynosi około 50 000 dolarów za kilogram [13].

Wysoka cena piżma naturalnego wpłynęła zachęcająco na powzięcie badań nad wytwarzaniem jego syntetycznych odpowiedników o właściwościach podobnych do piżma naturalnego oraz zmusiła do poszukiwań jego substytutów w świecie roślinnym. W chwili obecnej stosowane są zamienniki pochodzenia roślinnego, takie jak: ambretolid z nasion ketmii piżmowej *Hibiscus abelmoscus* lub *H. moschatus*; α -metylocyklopentadekanolid – korzenie rośliny *Ferula*

moschata, egzaltolid - korzenie arcydzięgla litwora, fisynolid - owoce drzewa *Guarea trichilioidesi*, a także zamienniki syntetyczne: piżmo ketonowe, ksilenowe, moskenowe, celestolid, fantolid, galaktolid, traseolid.

Substancje zawierające związki o zapachu piżma – cykloheptadekanon i cyklopentadekanon (egzaltol) wyizolowano z wydzieliny gruczołów szczura piżmowego, a z gruczołów knura wydzielono androstenol – steroid posiadający woń piżma. Ta sama substancja występuje zarówno w moczu, jak i pocie człowieka.

Alkoholowe roztwory piżma pochodzącego od jelenia piżmowego są cennym składnikiem luksusowych perfum. Nadają im charakteru, siły, wyrafinowanej zmysłowości i trwałości. Przed ich wykorzystaniem muszą być przechowywane przez okres kilku miesięcy. Ton zapachu, powstałego przez sezonowanie ekstraktu z piżma określany jest jako zwierzęcy, ziemisty oraz drzewny. W dużym rozcieńczeniu uważany jest za przyjemny. Większość perfum odnoszących sukces na rynku zawiera znaczne ilości komponentów o zapachu piżmowym [2, 11, 14, 15].

4.2. Cywet

Jest to kolejny mityczny komponent okryty tabu, który można jeszcze kupić w wolnej sprzedaży. Cywet jest produkowany przez przyssawkę analną kota z rodziny łasz (*Viverra civetta*, *Viverra zibetha*) zwanego cywetem. Produkują go zarówno samce jak i samice, gdyż jest to feromon znaczący ich terytorium [16].

W stanie surowym cywet jest białą, półstałą wydzieliną o mocnej, fekalnej woni (spowodowanej obecnością skatolu, czyli 3-metylo-1H-indolu). Głównym składnikiem cywetu (80%) jest niskotopliwy, mononienasycony, cykliczny keton zwany cywetonem, czyli (Z)-cykloheptadec-9-enon. Oprócz niego występują także inne ketony, takie jak: (Z)-7-cykloheptadekanon oraz nasycony cykloheptadekanon. Cyweton z cywety chińskiej zawiera czternaście cyklicznych ketonów (n=13-18), cyweton, egzaltol, ich pochodne, oraz śladowe ilości (-)-muskonu. Istnieje pewien składnik cywety, który nie występuje w żadnym innym produkcie naturalnym, a jednocześnie jest uważany za molekularny marker cywetu – jest to kwas (+)-(S,S)-cis-6-metylotetrahydropirany-2-ynoowy.

Cyweton ma podobne właściwości do piżma (piżmowy zapach oraz zdolność utrwalania woni kompozycji zapachowych). Rozpuszcza się częściowo w etanolu, natomiast jest nierozpuszczalny w wodzie. W dużym rozcieńczeniu odznacza się przyjemnym piżmowym zapachem. Związek ten jest używany do produkcji perfum od ponad 2000 lat. Kot cywet jest hodowany w ciasnych

klatkach, w warunkach zwiększonego stresu, przez co wytwarza więcej cennego cywetu, który służy mu jako marker terytorium. Wartość tego surowca waha się od 458 do 763 euro za kilogram, jego cena wzrasta po obróbce aż do 1400 euro za kilogram. Sposób pozyskiwania cywety, jest tak jak w przypadku piżma, bardzo kontrowersyjny, wzbudza sprzeciwy obrońców przyrody. Obecnie międzynarodowe grupy producenckie ustaliły zakaz dodawania cywetu do perfum [2, 11, 14, 15].

4.3. Kastoreum

Określane bywa również jako „strój bobrowy”. Jest oleistą substancją pochodzącą z gruczołów okołoodbytowych bobra z gatunku *Castor fiber* lub *Castor canadensis*, żyjącego w USA, Kanadzie oraz na Syberii. Pełni ona funkcje znacznika terytorium oraz feromonu płciowego. Jego aromatycznym składnikiem jest przede wszystkim heteropolicykliczna kastoramina oraz wiele związków aromatycznych, takie jak: fenole (*p*-etylofenol), alkohole (alkohol benzylowy), ketony (acetofenon), kwasy (głównie benzoesowy i salicyłowy) [16].

Porównując jego cenę, do tej jaką osiąga piżmo oraz cywet, można stwierdzić, że jest on stosunkowo tani, jego wartość rynkowa to około 153 euro za kilogram, po obróbce około 700 euro. Kastoreum nazywane są również wysuszone woreczki gruczołów napletkowych bobra. Roztwory kastoreum używane są przede wszystkim do utrwalania perfum, ale też mogą stanowić dodatek zapachowy do pudrów i mydeł. Związek ten dodawany jest do zapachów męskich w celu ocieplenia ich kompozycji. Etanolowy ekstrakt z kastoreum zawiera substancję – kastoraminę, która w dużym rozcieńczeniu posiada miły, zmysłowy oraz słodkawy aromat [2, 11, 14, 15].

4.4. Ambra szara

Z arabskiego *ambar*, nazywana bywa także darem morza. Długo nie znano pochodzenia zagadkowych brył o różnym kształcie, fakturze i masie od 15 gram do 420 kilogramów, jakie od dawna znajdowano unoszące się na falach (pływa ona na powierzchni wody, gdyż jej gęstość to 0,8-0,9 g/cm³) lub leżące na brzegach ciepłych oceanów, m.in. wybrzeżach Brazylii, Madagaskaru, Afryki, Indii Wschodnich, Chin, Japonii, Australii, Nowej Zelandii oraz Wysp Karaibskich. Okazało się, że jest to wydzielina przewodu pokarmowego niektórych wielorybów z rodzajów kaszalota (*Physeter macrocephalus*). Wydzielana jest ona prawdopodobnie z powodu podrażnienia przewodu pokarmowego twardymi szczątkami głowonogów, które stanowią pokarm kaszalota, bądź pod wpływem substancji wydzielanych przez zjadane przez nie kałamarnice (jeden

ze składników diety kaszalotów), ponieważ niektóre kałamarnice wytwarzają substancje o zapachu piżma (np. *Elledone moschata*). Ambra znajduwana jest tylko w około 1% populacji kaszalotów, nie jest więc ona, tak jak to się kiedyś wydawało, feromonem, ani innym środkiem komunikacji chemicznej kaszalotów. Jednakże z powodu swoich właściwości jest wymieniana z innymi tego typu substancjami pochodzenia zwierzęcego.

Ambra jest substancją o temperaturze topnienia około 36°C, dobrze rozpuszczalną w rozpuszczalnikach hydrofobowych, a słabo rozpuszczalną w alkoholu etylowym. W zależności od jakości i wieku surowca występuje w różnych kolorach: białym, szarym, czarnym lub brązowym, czasami jej kolor stanowi mieszaninę tych odcieni. Najmłodsza jest ambra brązowa – około dziesięcioletnia, a najstarsza i najdroższa biała – dryfująca po morzu nawet sto lat. Jeśli chodzi o kształt, ambra występuje jako płaska bryła, najczęściej jednak owalna o okrągłych kształtach spowodowanych działaniem fal. Mnogość różnych cech charakterystycznych ambry przysparza trudu w jej poszukiwaniach. Do prostego testu sprawdzającego czy dane znalezisko jest ambra czy nie, należy rozgrzanie w ogniu drucika lub igły oraz wciśnięcie jej na głębokość około centymetra w bryłkę danej substancji. Jeśli w tym miejscu substancja zacznie się topić, będzie miała kolor brązowej czekolady oraz piżmowy zapach to możemy być pewni, że znaleźliśmy prawdziwą ambra, „złoto morza”. Wartość ambry wynosi około 20 000 dolarów za kilogram.

Skład chemiczny ambry poznano dzięki badaniom Ruzicki, Stolla oraz Lederera [6]. Jej głównym składnikiem jest bezwonny, triterpenowy alkohol – ambreina, która stanowi od 25 do 45% całości. Czysta ambra jest właściwie bezwonna. Prawdopodobnie ambreina jest półproduktem, z którego po reakcji autoksydacji oraz fotooksydacji, w wyniku działania słońca oraz wody morskiej, powstaje związek, nadający ambrze specyficzny słodki zapach, przypominający woń oceanu, drewna, mchu, glonów, zmieszanych z delikatnym tytoniem, kadzidełkami, herbatą i cukierkami, a więc zapach, który trudno sobie wyobrazić, zanim się go nie pozna [17]. Ambra utleniona posiada woń określaną jako orientalną, balsamiczną o nucie tytoniowej oraz drzewa sandałowego.

W skład ambry, poza ambreina, wchodzi także terpeny i steroidy. Utleniona ambra składa się m.in. ze związków takich jak dyhydro- γ -jonon, aldehyd α -ambronal, bicykliczny alkohol α -ambrinol oraz tricykliczny eter Ambrox (tetrametylofuranodekalina).

Rezinoid ambry jest stosowany jako fiksator i „zaokrąglacz” woni kompozycji zapachowej w luksusowych perfumach. W niektórych krajach ambra jest szczególnie ceniona. We wschodniej Azji stosowana jest jako przyprawa. Rozpuszczana w winie działa jako afrodyzjak. Z tego powodu, klienci z Azji, są

gotowi zapłacić za nią nawet dwukrotną cenę i tym samym blokują jej import do krajów europejskich [16]. W chwili obecnej, z powodu dużego zapotrzebowania na ambre (około 3-4 ton rocznie) i trudnościami z jej pozyskiwaniem, używane są jej syntetyczne zamienniki. Należą do nich: Ambrox, Ambrosan i Amberlyn oraz substytuty pochodzenia roślinnego, na przykład z żywicy labdanum lub balsamu olibanum [2, 4, 5, 11, 13, 15].

5. Otrzymywanie wybranych cyklicznych związków zapachowych

Cykliczne związki zapachowe w dzisiejszych czasach są bardzo atrakcyjnym produktem wielu syntez chemicznych, zarówno ze względu na naukowy aspekt, jak i ich techniczną wartość. Ze względu na wysokie koszty produkcji, a co za tym idzie, wysoką cenę naturalnych piżm cyklicznych, ich udział na rynku jest niewielki. Jednak dzięki swym wyjątkowym właściwościom zapachowym oraz utrwalającym są bardzo interesujące dla przemysłu perfumeryjnego [13].

Celem najnowszych badań jest opracowanie tańszych, prostszych oraz przyjaznych dla środowiska metod syntezy cyklicznych związków o zapachu piżma, co przyczyniłoby się do obniżenia kosztów produkcji wyrobów perfumeryjno-kosmetycznych.

Pomimo, iż naturalne piżmo, pochodzące od azjatyckiego jelenia piżmowego, było znane ludzkości od wielu wieków, to długo nie znano budowy cząsteczki związku, który nadaje mu piżmową woń. Objaśnienia budowy piżma i cywetonu dokonał dopiero w 1926 roku Ruzicka [9]. Wbrew teorii napięć Bayera z 1885 roku, która zakładała, że pierścienie powyżej ośmiu członów są zbyt nietrwałe by mogły istnieć, prace te potwierdziły wcześniejsze założenia Sachsego i Mohra o możliwości istnienia większego cyklicznego pierścienia [5, 9]. Odkrycie to przyniosło chorwackiemu naukowcowi w 1939 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii.

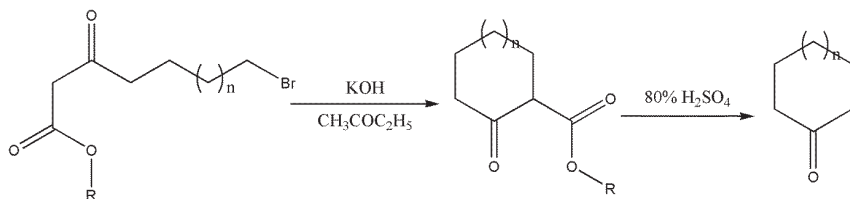
Przez pierwsze 40 lat od wyjaśnienia strukturalnej budowy cyklicznych piżm, ich metody syntezy opierały się głównie na otrzymywaniu trzech związków: muskonu, egzaltonu i egzaltolidu. Początkowo reakcje te charakteryzowały się małą wydajnością.

Ruzicka w 1926 roku, jako pierwszy przeprowadził syntezę cyklicznego piżma, otrzymując syntetyczny egzalton z wydajnością 2%. Wraz z późniejszymi udoskonaleniami tej metody udało się osiągnąć wydajność rzędu 60-70%, lecz koszty produkcji nadal powodowały, że metoda ta nie znalazła praktycznego zastosowania w przemyśle.

Pierwsze, bardziej użyteczne i prowadzące do wyższych wydajności metody syntezy cyklicznych ketonów, opracowali między innymi badacze Ziegler i Weber w 1934 roku [5]. Ich metoda polegała na kondensacji w bardzo dużym

rozcieńczeniu odpowiednich dinitryli w obecności soli litowej dietyloaminy. W wyniku tej reakcji otrzymali: dihydrocyweton (z wydajnością 70%), muskon (z wydajnością 50%), egzaltan (z wydajnością 44%). W reakcji tej związkami przejściowymi są dwa izomeryczne cyjanoketoimidy, które po hydrolizie i dekarboksylacji prowadzą do tego samego związku.

Kolejna metoda pozyskiwania cyklicznych ketonów, opracowana została przez Hunsdieckera i polegała ona na cyklizacji odpowiednich ω -halogeno- β -ketoestrów przy użyciu węglań potasu w roztworze ketonu metylo-etylowego [8]. W toku dalszych badań, Stoll wykazał, że właściwym czynnikiem cyklizującym nie jest węgiel, ale znajdujący się w nim wodorotlenek potasowy [5]. Aby otrzymać finalny produkt, na powstały ester kwasu α -karboksylowego odpowiedniego ketonu cyklicznego działa się następnie 80% kwasem siarkowym(VI) w wyniku czego zachodzi hydroliza, dekarboksylacja i ester przechodzi w odpowiedni keton (rys. 6).

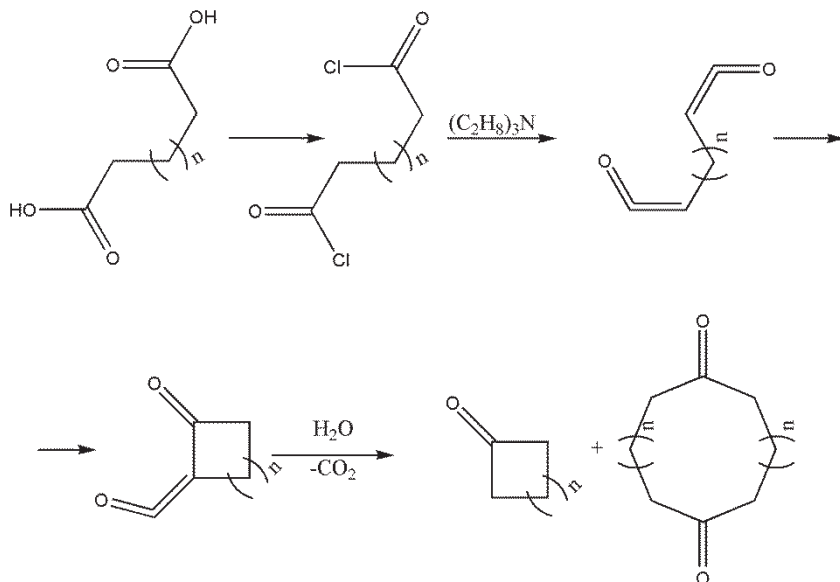


Rys. 6. Schemat syntezy ketonów wg metody Hunsdieckera

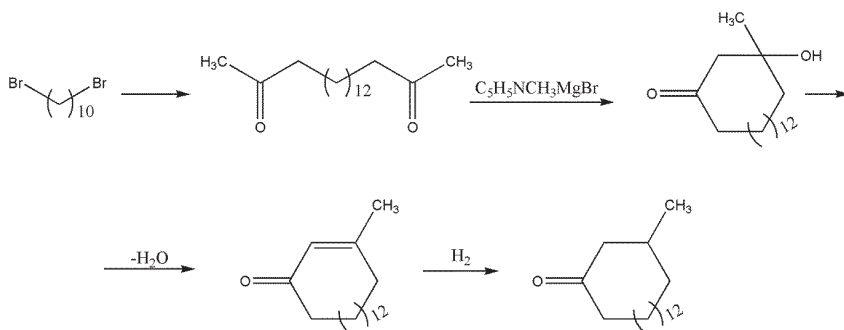
Następną metodę otrzymywania cyklicznych ketonów zaproponował Blomsquit i jego współpracownicy [5]. Polega ona na cyklizacji diketenów, otrzymywanych z kwasu dikarboksylowego, który przeprowadza się w chlorek kwasowy, który z kolei pod działaniem trietyloaminy w roztworze eterowym przechodzi w diketen, ulegający natychmiastowej wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do diketenu cyklicznego. Kolejna hydroliza i dekarboksylizacja dają cykliczny keton oraz produkt uboczny: cykliczny dimer – cykladion (rys. 7). Blomsquit otrzymał tą metodą trans-cyweton, racemiczny muskon oraz egzaltan (cyklopentadekanon). Metoda ta nie jest jednak wolna od wad, gdyż pozwala osiągnąć małą wydajność reakcji cyklizacji (dl-muskon: 22%, a egzaltan: 14-20%).

Inną metodę syntezy muskonu zaproponowali Stoll i Rouve [5]. W wyniku kondensacji 1,10-dibromoundekanu z estrem acetylooctowym otrzymuje się symetryczny diketon, który poddany w dużym rozcieńczeniu i w środowisku wrzącego eteru działaniu bromku-fenylaminometylomagnezowego przechodzi

poprzez pośrednie stadium – hydromuskonu – w nienasycony związek – musken. Muskon z wydajnością 17% w stosunku do diketonu otrzymuje się w reakcji redukcji muskonu (rys. 8).



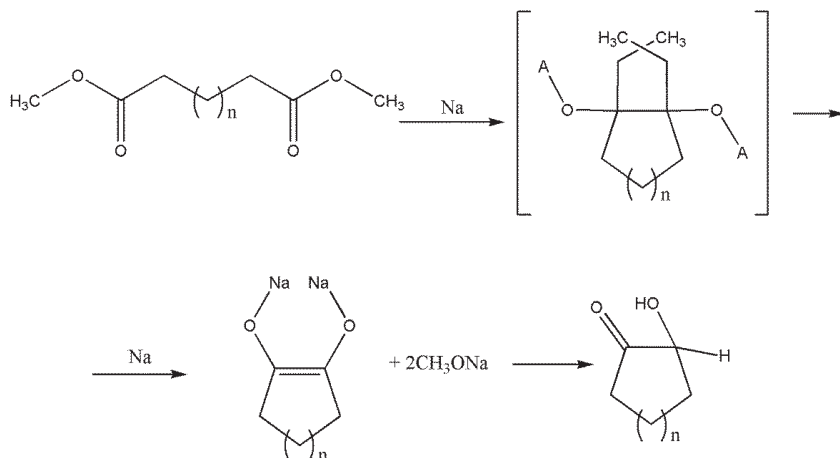
Rys. 7. Schemat syntezy cyklicznych ketonów wg metody Blomquista



Rys. 8. Schemat syntezy muskonu wg metody Stolla i Rouve'a

Prelog i Stoll [5] niezależnie od siebie opracowali prostą i zarazem tanią metodę otrzymywania ketonów cyklicznych. Synteza ta polegała na przemianie

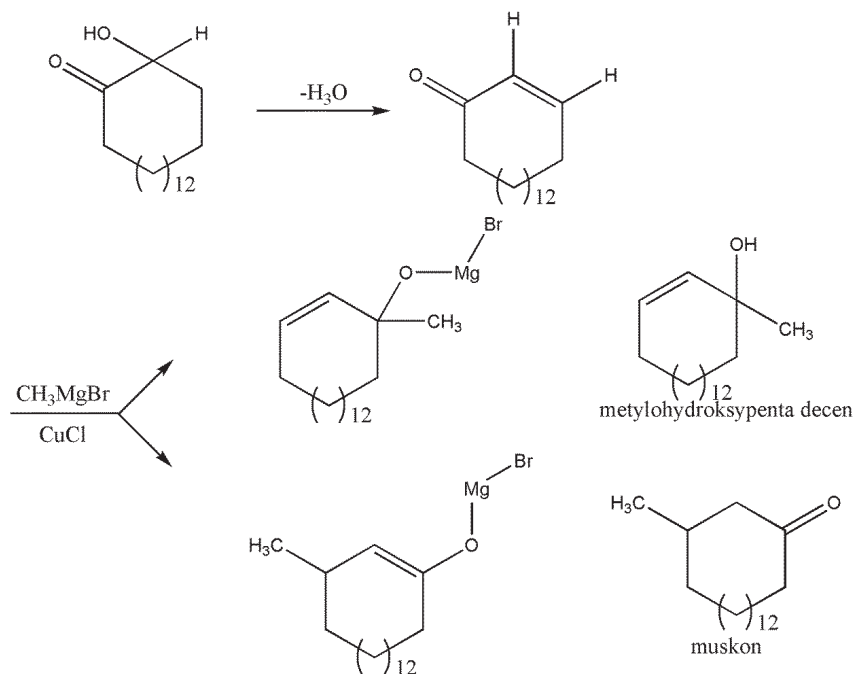
odpowiedniej acyloiny powstającej z diestrów kwasów α,ω -karboksylowych, pod wpływem metalicznego sodu (rys. 9).



Rys. 9. Schemat syntezy cyklicznych ketonów wg metody Preloga i Stolla

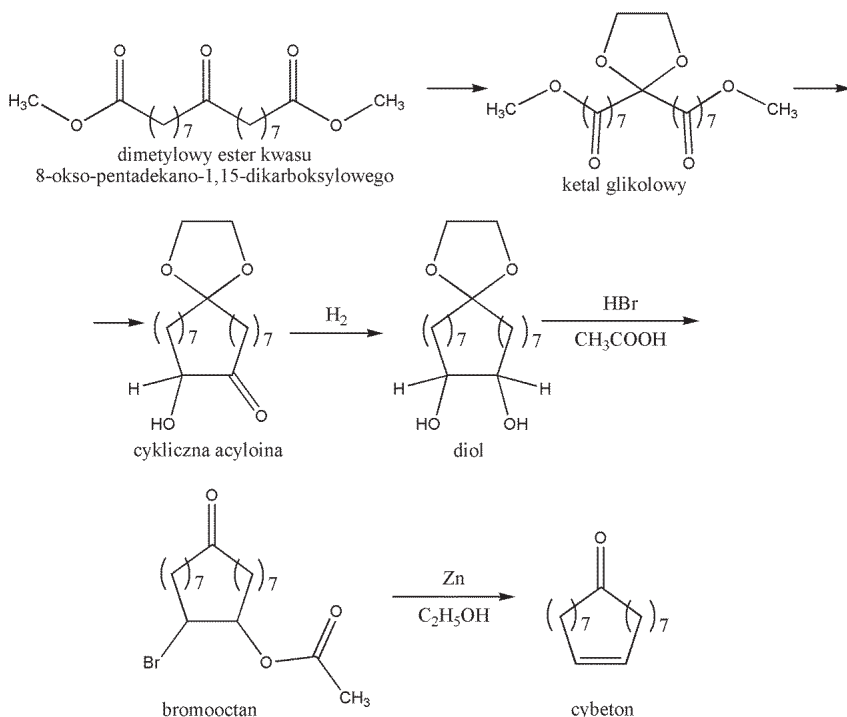
Wydajność powstawania acyloin dochodzi nawet do 85%. Ich przejście do ketonów może mieć miejsce w wyniku bezpośrednich redukcji lub poprzez stadium pośrednie polegające na wstępnej redukcji acyloiny do odpowiedniego diolu, który po dehydratacji nadtlenkiem glinu przechodzi w keton. Do redukcji acyloin wykorzystuje się cynk w środowisku kwasu solnego i octowego lub proces katalityczny, który polega na przepuszczeniu w temp. 345°C par acyloiny nad azbestem nasyconym cynkiem.

Metoda syntezy muskonu wg Preloga i Stolla polega na dehydratacji α -cyklopentadekanolonu do odpowiedniego cyklopentadecenonu, który poddaje się działaniu bromku metylomagnezowego w obecności chlorku miedzi. W tych warunkach powstaje muskon oraz produkt uboczny – metylohydroksypentadecen (rys. 10).



Rys. 10. Schemat syntezy muskonu wg metody Preloga i Stolla

Z kolei w opracowanej przez tych samych badaczy syntezie cywetonu zastosowanie znalazł dimetylowy ester kwasu 8-okso-pentadekano-1,15-dikarboksylowego (otrzymany wg metody Stolla), który po przeprowadzeniu w ketal glikolowy poddawany jest redukcji sodem do cyklicznej acyloiny. Wydajność tej reakcji wynosi 77%. Katalizowana redukcja tego związku pozwala na otrzymanie diolu, który pod wpływem kwasu bromowodorowego w kwasie octowym tworzy odpowiedni bromooctan. Reakcji tej towarzyszy jednoczesna hydroliza ugrupowania ketalowego. Redukcja bromooctanu za pomocą pyłu cynkowego w obecności etanolu prowadzi do otrzymania mieszaniny zawierającej cyweton cis oraz trans (1/3 cis, 2/3 trans), z wydajnością cywetonu do diolu wynoszącą 83% (rys. 11).



Rys. 11. Schemat syntezy cywetonu wg metody Preloga i Stolla

W roku 1964 Mamdapur i jego współpracownicy, wychodząc od (+)-citronellalu, zsyntetyzowali (-)-(R)-muskon, naturalny enancjomer [9].

Wspólną, dla wszystkich związków wielopierścieniowych, metodą otrzymywania, jest rozszerzenie pierścienia cyklododekanonu. Substraty wykorzystywane w tej metodzie są łatwo dostępne, a przy tym niedrogie. Syntezę tę w 1967 roku, jako jeden z pierwszych zastosował Ohloff [9]. Z kolei w 1996 roku Fuerstner i Langeman wykorzystali metodę rozszerzania pierścienia cyklododekanonu do syntezy egzaltolidu [9].

Synteza wielopierścieniowych laktonów pierwotnie polegała na cyklizacji soli srebrnych odpowiednich ω -chlorowców kwasów, jednak została ona uproszczona przez bezpośrednie zastosowanie do reakcji ω -jodo- lub ω -hydroksykwasów. Modyfikacje te podwyższyły wydajność nawet do 95%. Cyklizację ω -jodokwasów prowadzi się w roztworze ketonu metylowoetylowego, w obecności nadmiaru węgla potasowego. Podobnie jest w przypadku

ω -hydroksykwasów - cyklizacja zachodzi pod wpływem kwasu siarkowego lub fosforowego w obecności rozpuszczalników takich jak np. benzen czy toluen. Słabym punktem przeprowadzanych w ten sposób reakcji jest, pomimo wysokiej wydajności, konieczność prowadzenia ich w bardzo rozcieńczonych roztworach (na 1g substratu zużywa się około 1 litra rozpuszczalnika).

Powstało wiele patentów proponujących przeprowadzenie syntezy wielopierścieniowych laktonów innymi metodami. Jedną z nich jest synteza polegająca na ogrzewaniu pod zmniejszonym ciśnieniem eterów glicerynowych ω -hydroksykwasów w obecności metanolanu sodu. Następnie oddestylowuje się ze środowiska reakcji lakton, który jest najbardziej lotną substancją z całej mieszaniny. Tym samym równowaga jest przesuwana na korzyść tworzenia się tego laktonu.

Carothers opracował prostą metodę otrzymywania niektórych cyklicznych związków takich jak estry, bezwodniki, eterolaktony czy laktony. Metoda ta polega na termicznej depolimeryzacji odpowiednich polimerów i charakteryzuje się znaczną wydajnością [7].

Kolejną metodą syntezy laktonów jest metoda opracowana przez Bielowa, gdzie odpowiedni hydroksykwas poddaje się polimeryzacji poprzez ogrzewanie w temp. 200°C w ciągu 2 godzin przy ciągłym usuwaniu powstającej w tym procesie wody [5]. Depolimeryzację otrzymanego polimeru przeprowadza się przy odpowiednim ciśnieniu i w temp. około 270°C, w obecności gliceryny oraz obojętnej soli sodowej kwasu sebacynowego jako katalizatora. W powyższej reakcji powstaje lakton, który jest stopniowo oddestylowywany wraz z gliceryną ze środowiska reakcji. Wydajność surowego produktu kształtuje się na poziomie 80-90%, jednak po dokładnym oczyszczeniu wynosi ona 60%.

Ruzicka i Stoll zaproponowali również metodę syntezy laktonów, która polegała na bezpośrednim utlenieniu kwasem Caro H_2SO_5 odpowiednich ketonów [8, 11]. Minusem tej metody jest fakt, iż pomimo dobrej wydajności może ona być tylko stosowana w laboratoriach chemicznych, gdyż produkcja na skalę przemysłową jest bardzo kosztowna ze względu na wysoką cenę wyjściowych surowców.

Najbardziej rozpowszechnionymi cyklicznymi związkami syntetycznymi w przemyśle perfumeryjnym są: dihydrocyweton, egzaltol, egzaltolid oraz dihydroambretolid. Natomiast synteza cywetonu, muskonu i ambretolidu jest bardzo rzadko stosowana w skali przemysłowej, gdyż wymaga ona trudno dostępnych surowców. Dzieje się tak również ze względu na fakt, iż w porównaniu do pierwszej grupy związków, substancje te nie wnoszą nowych efektów zapachowych [5, 8, 9, 11].

6. Substytuty związków o budowie cyklicznej używane w przemyśle perfumeryjnym

Zgodnie ze współczesną sztuką tworzenia kompozycji zapachowych, dobry zapach powstaje dzięki zrównoważonemu połączeniu naturalnych i syntetycznych substancji zapachowych. Związki zapachowe otrzymywane na drodze syntezy laboratoryjnej umożliwiają wprowadzanie nowych, oryginalnych nut zapachowych. Ponadto, zapewniają jednorodność kompozycji zapachowych, a także zdecydowanie obniżają ich cenę [17].

Ze względu na coraz większe ograniczenia w stosowaniu naturalnych związków cyklicznych pochodzenia zwierzęcego takich jak piżmo, ambra, cywet, czy kastoreum, systematycznie wzrasta ilość wykorzystywanych zamienników tych substancji. Zamienniki te mogą być substancjami pochodzenia roślinnego lub, co jest rozwiązaniem coraz bardziej powszechnym, związkami syntetycznymi o zapachu niemal identycznym z substancjami pochodzenia zwierzęcego. Syntetyczne piżma mogą zostać zaliczone do jednej z trzech podstawowych grup związków: nitrowych pochodnych benzenu (piżmo ketonowe lub ksylenowe), związków policyklicznych, (Galaxolid, Versalid) lub związków makrocyclicznych, takich jak np. Habanolid, będący nienasyconym odpowiednikiem Exaltolidu [13].

W laboratoriach otrzymuje się coraz więcej substancji nie mających swoich naturalnych odpowiedników, lecz wykazujących cenne właściwości zapachowe. Udało się uzyskać grupę związków, mających różną budowę chemiczną, a których zapach w większym lub mniejszym stopniu przypomina piżmo. Zalicza się do nich nitrowe pochodne benzenu, pochodne indanu i tetrahydronaftalenu oraz steroidy [5]. Związki te cechują się nie tylko zapachem zbliżonym do naturalnego piżma, ale wykazują też równie doskonałe właściwości utrwalające. Wykazują bowiem zdolność do spowalniania procesu uwalniania substancji lotnych, przez co zwiększają stabilność i przedłużają działanie kompozycji zapachowych. Ponadto, cechują się też powinowactwem do włókien tkanin, otwierając drogę do ich zastosowania jako środków zapachowych nie tylko w perfumerii, ale również w produkcji detergentów [13].

Należy jednak zaznaczyć, że wspomniane grupy syntetycznych związków o zapachu piżma są dzisiaj stopniowo wycofywane z szerokiej produkcji kosmetyków i perfum lub ich stosowanie jest ograniczane. Od 12 lipca 2004 roku w Polsce obowiązuje ustawa całkowicie zakazująca stosowania w kosmetykach piżma ambretowego i cywetowego jako składników kompozycji zapachowych. Z kolei piżma ksylenowe oraz ketonowe nie mogą być stosowane w preparatach przeznaczonych do higieny jamy ustnej. W kompozycjach zapachowych stężenie piżma ksylenowego oraz ketonowego nie powinno przekraczać

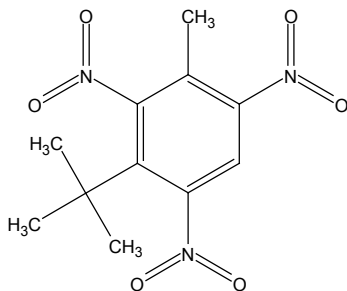
odpowiednio 1% oraz 1,4%. W przypadku wód toaletowych dozwolone jest stosowanie piżma ksylenowego w ilości do 0,4 % oraz ketonowego do 0,56%. Inne produkty kosmetyczne, natomiast, nie mogą zawierać więcej niż 0,003% piżma ksylenowego oraz 0,042% piżma ketonowego [2].

Wprowadzone przez prawo ograniczenia wynikają z możliwości bioakumulacji tych substancji oraz z ich potencjalnego działania rakotwórczego i alergizującego. W ostatnim czasie w literaturze pojawia się coraz więcej doniesień na ten temat, a co za tym idzie, następuje silny rozwój technik analitycznych pozwalających na jakościowe i ilościowe oznaczenie związków z grupy piżm nitrowych w próbkach środowiskowych [18, 19].

Obecnie coraz częściej jako fiksatory w kompozycjach zapachowych używane są związki takie jak: ftalan dietylu, czy też ester benzylový kwasu salicylowego lub benzoesowego [13].

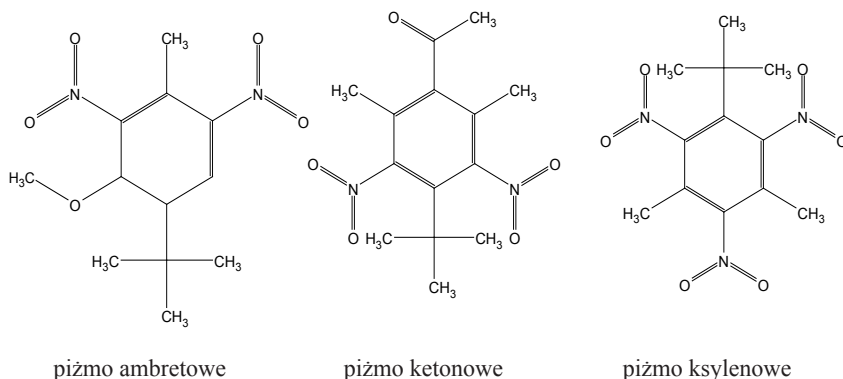
6.1. Nitrowe pochodne benzenu

Pierwszą substancją o zapachu piżma, którą otrzymano syntetycznie było tzw. piżmo Baura (rys. 12). W roku 1888 Baur prowadził badania nad reakcją alkilowania toluenu za pomocą bromku tert-butyłu metodą Friedela-Craftsa. Wśród produktów, powstałych w wyniku kolejnego nitrowania, zaobserwował związek o silnym zapachu piżma [9]. Wkrótce substancja ta została zidentyfikowana jako 1-metylo-2,4,6-trinitro-3-tert-butylobenzen.



Rys. 12. Wzór chemiczny piżma Baura

Ponadto Baur, kontynuując badania nad nitrowymi pochodnymi benzenu, odkrył kilka nowych, ważnych pod względem zapachowym substancji. Były to związki o zapachu piżma, określane jako piżmo ksylenowe, piżmo ketonowe oraz piżmo ambretowe. Obecnie związki te znane są pod ogólnym pojęciem piżm nitrowych.



Rys. 13. Wzory chemiczne związków zaliczanych do grupy piżm nitrowych

Piżma nitrowe (rys. 13) to pochodne benzenu, posiadające obok grup nitrowych dodatkowe grupy funkcyjne, zazwyczaj alkilowe, ketonowe, czy metoksyłowe oraz ugrupowanie tert-butyłowe, którego obecność zdaje się przede wszystkim warunkować piżmowy zapach związku [13]. Jednakże, ustalenie dokładnej zależności między budową cząsteczki a zapachem w tej grupie związków należy do jednych z większych wyzwań w chemii substancji zapachowych.

6.1.1. Piżmo ksylenowe

Piżmo ksylenowe, czyli 1,3-dimetylo-2,4,6-trinitro-5-tert-butylobenzen, to ciało stałe, które przyjmuje postać żółtych kryształów o kształcie igiełek. Posiada silny zapach piżma, który jest zdecydowanie bardziej ostry niż w przypadku innych piżm syntetycznych. Jest ono bardzo dobrym utrwalczem, a ponadto nadaje kompozycji jednolitą, harmonijną całość zapachową o przyjemnej słodczy. Woń piżma ksylenowego można znacznie ożywić dodając do kompozycji niewielką ilość piżma naturalnego lub egzaltanu oraz szarej ambry. Piżmo ksylenowe jest jednym z najtańszych piżm nitrowych, dlatego stosowane było niemal wyłącznie w kompozycjach zapachowych używanych do produkcji mydeł toaletowych i tańszych kosmetyków.

6.1.2. Piżmo ketonowe

Piżmo ketonowe, czyli 1,3-dimetylo-2-acetylo-4,6-dinitro-5-tert-butylobenzen, występować może w postaci bladeżółtych blaszek lub krystalicznego proszku. Spośród wszystkich piżm nitrowych charakteryzuje się

zapachem, który jest najbardziej zbliżony do naturalnego piżma, a tym samym komponuje się doskonale z piżmem zwierzęcym. Piżmo ketonowe znalazło zastosowanie jako utrwalacz w perfumeryjnych kompozycjach kwiatowych i fantazyjnych oraz, w szczególności, w kompozycjach o charakterze orientalnym. [5, 8, 14].

6.1.3. Piżmo ambretowe

Piżmo ambretowe, czyli 1-metylo-2,6-dinitro-3-metoksy-4-tert-butylobenzen, to ciało stałe występujące w postaci zielonożółtych, rombów krysztalków. Cechuje się najsilniejszym zapachem wśród piżm nitrowych, zbliżonym do woni nasienia ketmii piżmowej. Wykazuje zdolność do harmonijnego łączenia różnych elementów zapachowych, będąc jednocześnie doskonałym utrwalaczem zapachu. Piżmo ambretowe stosuje się przede wszystkim w kompozycjach zapachowych przeznaczonych do mydeł toaletowych. Niemniej jednak, w przypadku delikatnych kompozycji perfumeryjnych można uzyskać bardzo dobre efekty, stosując mieszaninę piżma ambretowego i ketonowego w stosunku 1:3.

W związkach, które nie zawierają grup nitrowych o zapachu decydować mogą podstawniki polarne takie jak grupa acetylowa lub formylova. Występowanie zapachu piżma w tego typu związkach wydaje się być skutkiem obecności w cząsteczce pojedynczej grupy polarnej oraz dwóch grup tert-butyłowych.

Jako pierwszy beznitrowy związek benzenowy o zapachu piżma przyjmuje się opisany przez Carpentnera aldehyd 2,4-di-(tert-butylo)-5-metoksybenzoowy [5].

6.2. Pochodne indanu i tetrahydronaftalenu

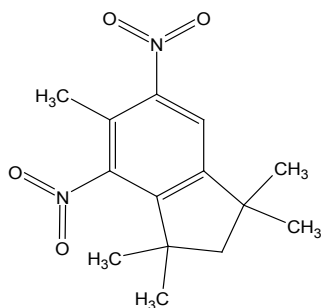
Pierwszym otrzymanym syntetycznie związkiem o zapachu piżma z grupy pochodnych indanu jest 1,1,3,3,6-pentametylo-5,7-dinitroindan, zwany piżmem moskenowym. Otrzymany został on przez Brabiera w 1932 roku. Następnie, w trakcie prowadzonych przez Carpentnera i Eastera badań nad amyłowymi homologami piżm nitrowych, otrzymane zostały inne wonne pochodne indanu. Podjęte zostały też badania nad ustaleniem zależności między strukturą cząsteczki danego związku a jego zapachem. Początkowo Weber postawił tezę, że najsilniejszy i najbardziej przenikliwy zapach piżma wykazują związki o maksymalnej liczbie grup metylowych w pierścieniu nasyconym [5]. Dalsze badania nad zależnością zapachu od budowy cząsteczki pochodnej indanu prowadzone zostały przez Beetsa. Ustalił on z kolei, że na zapach związku silnie wpływa obecność grupy karbonylowej, a decydującą rolę odgrywa rodzaj grupy karbonylowej, który warunkuje jakość i moc zapachu. I tak: grupa formylova

wprowadza dość silny i czysty zapach piżma zbliżony do piżma ketonowego, natomiast grupa acetylowa silnie wzmacnia zapach i czyni go bardziej zbliżonym do piżma naturalnego. Z kolei grupa propionylowa determinuje zapach bardziej słodki. Podstawnik izobutylový wnosí słaby zapach piżmowo-drzewny. Na podstawie wspomnianych badań można zatem wysnuć wniosek, że dla walorów zapachowych obecność grupy acetylowej jest najkorzystniejsza.

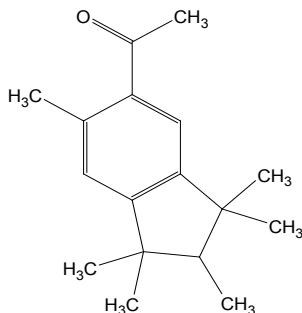
Najbardziej znanymi w perfumerii piżmami na bazie pochodnych indanu są związki nie zawierające grup nitrowych ani tert-butylových, mianowicie piżmo moskenowe i fantolid.

6.2.1. Piżmo moskenowe

Piżmo moskenowe (rys. 14) to krystaliczna substancja stała o barwie bladożółtej. Jej temperatura topnienia wynosi 136-136,5°C.



piżmo moskenowe



fantolid

Rys. 14. Wzory chemiczne związków zaliczanych do grupy piżm nitrowych

Posiada zapach zbliżony do woni piżma ambretowego oraz ketonowego. Dobrze rozpuszcza się w ętanie dimetylu (25,90g/100g rozpuszczalnika) oraz ętanie dietylu (24,20g/100g rozpuszczalnika). Znacznie gorzej rozpuszcza się w 95% alkoholu etylowym (1,05g/100g rozpuszczalnika).

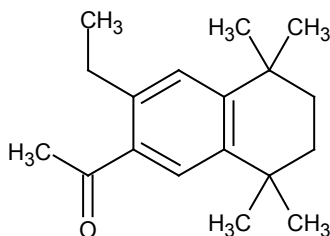
6.2.2. Fantolid

Fantolid (rys. 14) w wersji dostępnej w handlu stanowi mieszaninę izomerów konstytucyjnych o temperaturze topnienia 35-40°C. Jest on odporny na światło, alkalia i kwasy. Jego zapach jest zbliżony do woni piżma ambretowego. W przemyśle kosmetycznym stosowany bywa zazwyczaj jako czynnik nadający kompozycji zapachowej nutę piżmową. Może jednocześnie pełnić także rolę

utrwalacza.

Carpentner i współpracownicy wśród pochodnych tetrahydronaftalenu wskazali związki charakteryzujące się zapachem piżmowym, będące jednocześnie homologami związków indenowych [5]. Aby związki te cechowała woń piżmowa, spełnionych musi zostać szereg warunków dotyczących ich budowy chemicznej. Okazało się bowiem, że niezbędna jest obecność dwóch trzeciorzędowych lub ewentualnie czwartorzędowych atomów węgla, które stanowić będą część składową pierścienia nasyconego, a także grupy acetylowej w pierścieniu aromatycznym. Ponadto, konieczna jest obecność podstawnika alkilowego w położeniu 6, w przeciwnym razie związek staje się bezwonny. Zastąpienie podstawnika metylowego w położeniu 6 grupą etylową, wzmacnia zapach, jednakże wyższe homologii, zawierające grupę izopropylową lub tert-butyłową, cechuje zdecydowanie słabszy zapach.

Największe znaczenie handlowe w grupie pochodnych tetrahydronaftalenu odgrywa związek znany pod nazwą „Versalid” (rys. 15).



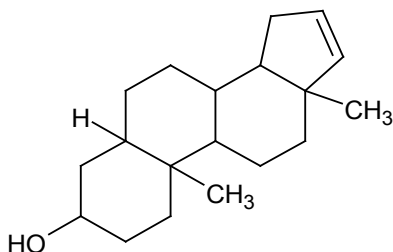
Rys. 15. Wzór chemiczny Versalidu

Do grupy pochodnych tetrahydronaftalenu zaliczają się też tetralony, jednak nie znalazły one praktycznego zastosowania w przemyśle kosmetycznym [5].

6.3. Steroidy

Zaliczany do steroidów androstenol (rys. 16) stanowi dość ciekawą grupę związków o zapachu piżma.

Odkryty został przez Preloga i Ruzicke w ekstraktach z gruczołów nasiennych świni [5]. Jak się okazało, odkrycie to dotyczyło dwóch krystalicznych substancji, które różniły się przestrzennym położeniem grup hydroksylowych. Odmiana α androstenolu wykazuje silniejszy zapach piżma niż izomer β , co wskazuje na to, że budowa przestrzenna cząsteczki androstenolu wpływa znacząco na jego zapach. Właściwościami zapachowymi charakteryzuje się również androsteron, będący produktem utlenienia obydwu wyżej wymienionych alkoholi.



Rys. 16. Wzór chemiczny androstenolu

7. Roślinne substytuty związków zapachowych pochodzenia zwierzęcego

W produktach perfumeryjnych związki zapachowe pochodzenia zwierzęcego dość często są zastępowane, bądź uzupełniane przez substancje pozyskiwane z roślin, które cechują się podobnymi właściwościami utrwalającymi zapach. Poniżej przedstawione zostaną wybrane rośliny mogące służyć jako źródło substancji wykorzystywanych w przemyśle perfumeryjnym.

7.1. Styrakowiec wschodni (*Styrax tonkinense*)

Jest to roślina, z której pozyskiwana jest tzw. żywica benzoesowa, czyli styraks. Zawiera on głównie kwas cynamonowy, benzoesan i cynamonian benzylu oraz wanilinę. Otrzymywany z żywicy benzoesowej olejek eteryczny jest niezwykle cenionym składnikiem dodawanym do kompozycji zapachowych. Sam styraks może też być składnikiem mydeł, pudrów, kremów, żeli i perfum. Służy w nich jako konserwant oraz utrwalacz zapachu [12].

7.2. Mirra zwyczajna (*Commiphora myrrha*)

Jest drzewem rosnącym we wschodniej Afryce i na południu Półwyspu Arabskiego. W celach perfumeryjnych zbierana jest z niego zastygnięta i wysuszona żywica. Mirra była od kilku tysięcy lat używana jako lekarstwo, pachnidło do okadzania lub balsamowania zwłok, a także jako składnik preparatów do pielęgnacji jamy ustnej. Do dzisiaj ta gumożywica pełni rolę fiksatora kompozycji zapachowych. Głównymi składnikami mirry są seskwiterpeny takie jak: elemol, β -eudesmol, furanokandian oraz dihydropirokursereon. Otrzymywany z mirry olejek eteryczny zawiera m.in.: pinen, limonen, i eugenol. Podobnymi właściwościami zapachowymi cechuje się gumożywica opopanks, która pochodzi z drzewa *Commiphora erythraea*, występującego na tych samych obszarach co mirra [16].

7.3. Czystek ladanowy (*Cistus ladanifer*)

Jest to roślina śródziemnomorska produkująca labdanum. Ta brązowa żywica pozyskiwana jest z włosków liściowych i cechuje się bardzo bogatym, dość złożonym zapachem. Zapach labdanum określa się jako słodki, ziołowy, a jednocześnie nieco piżmowy i przypominający woń ambry oraz drewna. Świeża żywica ma postać plastycznej masy, która z czasem kruszeje. W starożytności pozyskiwano ją zeszkrobując zaschnięte krople z sierści kóz, wełny owiec lub piór gęsi pasących się wśród krzewów czystka. Obecnie otrzymywana jest w wyniku gotowania liści i łodyg tej rośliny [2].

7.4. Kadzidłowce (*Boswellia carteri* i *Boswellia frereana*)

Są to niewysokie drzewa lub krzewy występujące na terenie Arabii i Somalii, a zwłaszcza w Jemenie. Pozyskiwane jest z nich olibanum, czyli biblijne kadzidło. Tradycyjnie stosowane było ono do okadzania, jednak używano go też w medycynie. W skład olibanum wchodzi głównie pinen, felandren oraz eukaliptol. Do dziś żywica ta służy do produkcji perfum o nucie egzotycznej i orientalnej. Zastępuje w nich droższą ambrę [16].

7.5. Cedr atlantycki (*Cedrus atlantica*) i cedr libański (*Cedrus libani*)

Są to drzewa z rodziny sosnowatych, które występują głównie w rejonach górskich Azji i Afryki Północnej, w Himalajach, a także w regionie śródziemnomorskim. Z drzewa cedrowego, a zwłaszcza z jego igieł, otrzymuje się olejek cedrowy o składzie chemicznym podobnym do olejku sosnowego. Jego główne składniki to α - i β -pinen, cedrol oraz cedren, służący przede wszystkim jako utrwalacz zapachu. Olejek cedrowy ma działanie antyseptyczne, moczoopędne i tonizujące stany lękowe. Działa też symulująco na układ krwionośny i limfatyczny oraz likwiduje napięcie mięśni. Stosowany jest od dawna w kosmetyce i perfumiarstwie, zwłaszcza w produktach przeznaczonych dla mężczyzn [10].

7.6. Cyprys włoski (*Cupressus sempervirens*)

Należy do rodziny cyprysowatych, występującej głównie w umiarkowanej i ciepłej strefie klimatycznej. Rodzaj *Cupressus* obejmuje kilkanaście gatunków rosnących w Ameryce Północnej, w Europie i Azji. Cyprys włoski jest wiecznie zielonym drzewem iglastym, osiągającym wysokość do 25-30 m. Cechuje go zwarta, piramidalna korona. Z młodych gałązek drzewa otrzymuje się olejek cyprysowy, który od dawna znajduje zastosowanie w perfumiarstwie i kosmetyce. Olejek ten zawiera m.in. pinen, terpineol, kamfen, kadinen, kadinol, mircen oraz cetynę. Wykazuje działanie przeciwbólowe, antyseptyczne i ściągające. Wpływa

też korzystnie na system krążenia i gospodarkę wodno-tłuszczową, dlatego stosuje się go w leczeniu cellulitisu. Podobnie jak olejek cedrowy, również olejek cyprysowy posiada właściwości utrwalające kompozycję zapachową. Nie wolno stosować go w pierwszych miesiącach ciąży [10].

7.7. Sandałowiec biały (*Santalum album*)

Występuje w południowo-wschodniej Azji, Australii i na wyspach Oceanu Spokojnego. Surowcem cennym dla przemysłu perfumeryjnego jest drewno, z którego otrzymuje się olejek eteryczny zawierający w swoim składzie do 90% α - i β -sanatolu, nadającego charakterystyczny słodki i łagodny zapach. Ponadto w skład olejku sandałowego wchodzi też bisabolen oraz farnesol. Olejek sandałowy wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne, ściągające, regenerujące, kojące, uspokajające i nasenne. Jest dobrym utrwalczem kompozycji zapachowej. Nie wolno stosować go u dzieci poniżej 12 roku życia [12].

7.8. Szałwia muszkatołowa (*Salvia sclarea*)

W Europie naturalnie występuje w rejonie Morza Śródziemnego. Najcenniejszym surowcem są liście, z których pozyskuje się olejek eteryczny. W skład takiego olejku wchodzi m.in.: linalol, nerolidol, cendren, santalen, cyneol, tujon, kamfora, borneol, kumulen, kariofilen, kwasy fenolowe a także garbniki katechinowe. Szałwia muszkatołowa posiada wiele cennych właściwości leczniczych. Leczy stany zapalne skóry i błon śluzowych, powszechnie stosowana jest w formie płukanki w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła, w anginie lub w ropnym zapaleniu dziąseł. Ponadto wykazuje działanie przeciwbólowe, dezynfekujące, tonizujące, kojące napięcia nerwowe i depresję, a także immunostymulujące. Przyjmuje się również, że może opóźniać proces starzenia skóry. Poza tym olejek pozyskiwany z szałwii muszkatołowej może być stosowany jako utrwalcza w kompozycjach zapachowych. Nie wolno go stosować w czasie ciąży [2, 10].

7.9. Mąkla tarniowa (*Evernia prunastri*)

Plecha mąkli tarniowej, nosząca tradycyjną nazwę mchu dębowego, jest źródłem lotnego olejku o przyjemnej, żywicznej woni, często stosowanego we współczesnej perfumerii. Najbardziej ceniona przez przemysł perfumeryjny odmiana mchu dębowego rośnie na Półwyspie Bałkańskim, we Francji oraz w Maroku. Zbierany jest zimą lub wczesną wiosną z drzew rosnących na wybrzeżu Morza Śródziemnego (także z sosny i świerku). Olejek z mchu dębowego zawiera w swym składzie m.in. kwas eterowy, kwas usnowy oraz

tujony. Jest on wykorzystywany do produkcji perfum o nucie fantazyjnej. Znajduje też zastosowanie w produkcji wód po goleniu i męskich dezodorantów. Wykazuje właściwości utrwalające zapach kompozycji.

7.10. *Ferula sumbul* (ang. *muskroot*)

Jest krzewem występującym między innymi w południowej Rosji. Surowcem pozyskiwanym z tej rośliny w celu uzyskania olejku eterycznego jest korzeń. Olejek sumbułowy ma piżmowy zapach i gorzki smak. Posiada zbliżone do piżma właściwości utrwalające zapach. Zawiera w swoim składzie sambulen.

8. Podsumowanie

Cykliczne związki, stosowane głównie jako środki zapachowe lub utrwalacze kompozycji zapachowych, produkowane są przez świat zwierzęcy (np. piżmowce oraz bobry, piżmaki, borsuki), rośliny (np. olejek z korzenia i nasion arcydzięgla, nasion ambretowych, i in.) oraz otrzymywane na drodze syntezy chemicznej.

Udział naturalnego piżma zwierzęcego w produkcji perfum stopniowo maleje z powodu zagrożenia wyginięciem gatunków produkujących ten związek. Ponadto, ze względu na niebezpieczeństwo bioakumulacji w środowisku piżm nitrowych, współczesny przemysł perfumeryjny kładzie szczególny nacisk na syntezę innych grup związków o zapachu piżma, które mogłyby zaspokoić nieustannie rosnące potrzeby rynku. Obecnie substancjami takimi są przede wszystkim związki makrocykliczne oraz tzw. piżma liniowe, zwane też alicyklicznymi (*linear musks*, *alicyclic musks*). Budowa cząsteczki piżm liniowych, różni się znacznie od substancji stosowanych do tej pory, gdyż związki te stanowią modyfikowane estry alkilowe. Pierwszy przedstawiciel tej grupy związków został zsyntetyzowany już w 1975 roku, a na rynku pojawił się pod nazwą „Cyclomusk” [13].

Literatura

1. Berger R.G. (Ed.), *Flavours and Fragrances. Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2007
2. Molski M., *Chemia piękna*, Wyższa Szkoła Zawodowa Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu, Poznań 2005, str. 203-222
3. [Marzec A., *Chemia kosmetyków*, Towarzystwo Naukowe Organizacji i Kierownictwa, Toruń 2001, str. 66-67, 78-79, 92-95, 114-115, 122-127
4. Puzanowska-Tarasiewicz H., Wilczewska A.Z., *Podstawy chemii kosmetycznej*, Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku, Białystok 2006, str. 88-102, 134

5. Praca zbiorowa, Chemia i technologia związków zapachowych, Wydawnictwo Przemysłu Lekkiego i Spożywczego, Warszawa 1961, str. 533-585
6. Sikora M., Pachnący kosmetyk, Chemical Review 6/2006 (<http://chemical.pl/artykuly/chemical-review/7021/pachnacy-kosmetyk.html>)
7. Bauer K., Garbe D., Surburg H., Common Fragrance and Flavor Materials. Preparation, Properties and Uses, WILEY-VCH. Weinheim (Germany) 2001, str. 59, 79, 81, 86-90, 145, 152, 155-158
8. [8]. Bedoukian P.Z., Perfumery and Flavoring Synthetics, Allured Publishing Corporation, Wheaton (USA) 1986, str. 301-320, 343-345
9. www.scs.uiuc.edu/chem/research/organic/seminar_extracts/2004_2005/12_Moore_Abstract_SP05.pdf
10. Klimek R., Olejki eteryczne, Wydawnictwo Przemysłu Lekkiego i Spożywczego, Warszawa 1957, str. 198-199, 264, 268-269, 271-273
11. Ohloff G., Scent and Fragrances. The Fascination of Odors and their Chemical Perspectives, Springer-Verlag Berlin 1994, str. 199-214
12. Czerpak R., Jabłońska-Trypuć A., Roślinne surowce kosmetyczne, MedPharm Polska, Wrocław 2008, str. 34-35, 70, 144
13. Sommer C., The Role of Musk and Musk Compounds in the Fragrance Industry, The Handbook of Environmental Chemistry (Rimkus G.G., Ed.), vol. 3, part X, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2004, str. 1-16
14. Jabłońska-Trypuć A., Farbiszewski R., Sensoryka i podstawy perfumerii, MedPharm Polska, Wrocław 2008, str. 34-45, 46-73, 86-91, 102-125
15. Malinka W., Zarys chemii kosmetycznej, Volumed, Wrocław 1999, str. 207-230
16. Koberda M., Konopski L., Feromony człowieka. Środki komunikacji chemicznej między ludźmi, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2003, str. 16-20, 24-79
17. Newman C., Perfumy: Podróż w świat zapachów, National Geographic, Wydanie polskie: G+J RBA, Warszawa 2000, str. 45, 75-91
18. Peck A.M., Kucklick J.R., Schantz M.M., Synthetic musk fragrances in environmental Standard Reference Materials, Anal. Bioanal. Chem., 387, 2007, 2381-2388
19. Struppe C., Schäfer B., Engewald W., Nitro Musks in cosmetic Products – determination by Headspace Solid-Phase Microextraction and Gas Chromatography with Atomic-Emission Detection, Chromatographia, 45, 1997, 138-144

ISBN 978-83-62108-11-4



9 788362 108114