

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA KRISTAN

**MAGISTRSKA NALOGA**

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2015

*Univerza v Ljubljani*  
*Fakulteta za farmacijo*



ANJA KRISTAN

**PROUČEVANJE FIZIKALNE STABILNOSTI EMULZIJSKIH  
SISTEMOV S SUHOCVETNICO**

**PHYSICAL STABILITY STUDY OF THE EMULSION SYSTEMS  
CONTAINING *Helichrysum italicum***

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Mirjane Gašperlin.

*Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. Mirjani Gašperlin, mag. farm. in delovni mentorici Katarini Bolko, mag. farm. za pomoč, vztrajnost, strokovne nasvete in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge. Hkrati se zahvaljujem vsem zaposlenim na fakulteti, ki so mi pomagali pri moji nalogi. Hvala fantu za pomoč in podporo pri izdelavi magistrske naloge. Zahvala tudi staršem, sestram in prijateljem, ki so me podpirali v času študija.*

**Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Mirjane Gašperlin.

Anja Kristan

**KAZALO VSEBINE**

<b>POVZETEK</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 SUHOCVETNICA ALI SMILJ .....	1
1.1.1 Trajne vrste rodu <i>Helichrysum</i> .....	1
1.1.2 Učinkovanje in uporaba .....	3
1.2 SEKUNDARNI METABOLITI V RASTLINAH.....	3
1.2.1 Polisaharidi .....	4
1.2.2 Izoprenoidi .....	4
1.2.3 Aromatske spojine.....	5
1.2.4 Flavonoidi.....	5
1.2.5 Čreslovine.....	6
1.2.6 Eterična olja.....	6
1.2.7 Grenčine .....	6
1.2.8 Alkaloidi .....	6
1.3 EMULZIJE KOT DOSTAVNI SISTEMI ZA KOŽO.....	7
1.3.1 Poltrdni in tekoči emulzijski izdelki .....	8
1.3.1.1 Kreme .....	8
1.3.1.2 Geli .....	9
1.3.1.3 Mazila .....	9
1.3.1.4 Tekoče emulzije.....	10
1.3.2 Sestavine emulzij .....	10
1.3.2.1 Lipidna faza .....	11
1.3.2.2 Površinsko aktivne snovi - emulgatorji .....	13

1.3.2.3 Pospeševala penetracije .....	15
<b>2 NAMEN DELA .....</b>	<b>16</b>
<b>3 MATERIALI IN METODE .....</b>	<b>17</b>
3.1 MATERIALI .....	17
3.1.1 Captex 355.....	18
3.1.2 Cetilni in stearilni alkohol .....	18
3.1.3 Citronska kislina monohidrat .....	18
3.1.4 Dimetikon.....	19
3.1.5 Eterično olje suhocvetnice .....	19
3.1.6 Eterično olje sivke .....	19
3.1.7 Gliceril monostearat.....	19
3.1.8 Glicerol .....	20
3.1.9 Hialuronska kislina .....	20
3.1.10 Hidrolat iz suhocvetnice.....	20
3.1.11 Jojobino olje.....	21
3.1.12 Karitejevo maslo.....	21
3.1.13 Kolliphor <sup>®</sup> EL .....	21
3.1.14 Kolliphor <sup>®</sup> RH 40.....	22
3.1.15 Ksantanski gumi.....	22
3.1.16 Natrijev metilparahidroksibenzoat .....	22
3.1.17 Olivno olje .....	23
3.1.18 Parfumsko olje z vonjem vanilije.....	23
3.1.19 Span <sup>®</sup> 80 .....	23
3.1.20 Stearinska kislina v prahu.....	24
3.1.21 Vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat.....	24
3.2 NAPRAVE.....	24
3.3 METODE DELA .....	25

3.3.1 Izdelava negovalne kolekcije .....	25
3.3.2 Izotermno staranje negovalne kolekcije.....	28
3.3.3 Neizotermno staranje negovalne kolekcije .....	28
3.3.4 Vrednotenje negovalne kolekcije med staranjem .....	28
<b>4 REZULTATI IN RAZPRAVA .....</b>	<b>30</b>
4.1 SPREMLJANJE ORGANOLEPTIČNIH LASTNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM.....	31
4.2 SPREMINJANJE pH VREDNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM .....	32
4.3 SPREMINJANJE ELEKTRIČNE PREVODNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM.....	35
4.4 SPREMINJANJE VISKOZNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM .....	38
4.5 ODPORNOST EMULZIJSKIH SISTEMOV NA TEMPERATURNE SPREMEMBE .....	46
4.6 OPTIMIRANJE ODPORNOSTI NOVIH EMULZIJSKIH SISTEMOV .....	46
<b>5 SKLEPI .....</b>	<b>50</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>52</b>

**KAZALO SLIK**

Slika 1: Laški smilj ( <i>Helichrysum italicum</i> ) .....	2
Slika 2: Peščeni smilj ( <i>Helichrysum arenarium</i> ) .....	3
Slika 3: Shematski prikaz PAS .....	13
Slika 4: Vpliv pogojev staranja na spreminjanje pH vrednosti izdelka mleko za telo (M). 34	
Slika 5: Primerjava nihanja pH vrednosti pred ( $t_0$ ) in po ( $t_{30}$ ) izvajanju neizotermnega staranja.....	34
Slika 6: Primerjava spreminjanja električne prevodnosti med staranjem M pri različnih T. ....	37
Slika 7: Primerjava vrednosti električne prevodnosti pred ( $t_0$ ) in po končanih 10 ciklih ( $t_{30}$ ). ....	38
Slika 8: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec S v času 0. ....	40
Slika 9: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorca NK in DK v času 0. ....	40
Slika 10: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec M v času 0... 41	
Slika 11: Odvisnost viskoznosti (Pa s) od strižne hitrosti (1/s) za vzorca M in S v času 0. 42	
Slika 12: Odvisnost viskoznosti (Pa s) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec DK in NK pri meritvenem času 0. ....	43
Slika 13: Primerjava spreminjanja viskoznosti (Pa s) pri strižni hitrosti 14,7 1/s med staranjem M pri vseh T.....	45
Slika 14: Primerjava nihanja viskoznosti (Pa s) pri strižni hitrosti 14,7 1/s pred ( $t_0$ ) in po ( $t_{30}$ ) 10 ciklih. ....	45

**KAZALO PREGLEDNIC**

Preglednica I: Pregled nekaterih trajnih vrst rodu <i>Helichrysum</i> po barvi cvetov, velikosti in območju rasti .....	1
Preglednica II: Uporabnost PAS glede na HLB vrednost . .....	15
Preglednica III: Sestavine za izdelavo negovalne kolekcije s suhocvetnico. ....	17
Preglednica IV: Uporabljene naprave.....	24
Preglednica V: Sestava posameznega kozmetičnega izdelka negovalne kolekcije s suhocvetnico. ....	25
Preglednica VI: Rezultati izmerjenih pH vrednosti vzorcev med postopkom staranja. ....	33
Preglednica VII: Zahteva za specifično prevodnost prečiščene vode pri določeni T.....	35
Preglednica VIII: Izmerjene vrednosti električne prevodnosti ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) za vse preiskovane vzorce.....	36
Preglednica IX: Rezultati vrednosti viskoznosti (Pa s) za vse preizkušene sisteme pri strižni hitrosti 14,7 1/s med postopkom staranja. ....	44



## POVZETEK

Suhocvetnica ali laški smilj je aromatična rastlina, ki nikoli ne oveni, saj se njeni zlato rumeni cvetovi sušijo, medtem ko se rastlina stara. Priljubljena je v farmacevtski in predvsem v kozmetični industriji, saj vsebuje veliko aktivnih snovi, ki imajo širok spekter učinkovanja. Ker deluje protivnetno in pospešuje obnavljanje kože, se pogosto uporablja za dermalno aplikacijo, zato smo izdelali negovalno kolekcijo z aktivnimi učinkovinami, ki se večinoma nahajajo v hidrolatu in eteričnem olju suhocvetnice rodu *Helichrysum italicum*.

Negovalna kolekcija je bila sestavljena iz dnevne in nočne kreme, seruma za obraz in mleka za telo. Vse izdelane formulacije so bili emulzije tipa olje v vodi. Vodno fazo emulzije je sestavljala v največjem deležu prečiščena voda, nato glicerol kot vlažilec, hidrolat suhocvetnice, hialuronska kislina kot vlažilec in ksantanski gumi kot zgoščevalo. Oljno fazo v formulacijah je predstavljalo olivno olje, jojobino olje, karitejevo maslo ter cetilni in steartilni alkohol, ki je tvoril ogrodje gel strukture. Vse formulacije pa so poleg emulgatorjev Kolliphor® EL in Kolliphor® RH40 vsebovale tudi pomožne snovi, in sicer konzervans natrijev metilparahidroksibenzoat, antioksidant vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat, dišavo, nekatere tudi eterično olje suhocvetnice in silikonsko olje dimetikon. Izmed izdelanih začetnih formulacij smo na osnovi organoleptične presoje homogenosti, mazljivosti, barve in ustrezne konsistence izdelka, izbrali tiste, ki so imele najboljše lastnosti in jih podvrgli testiranju fizikalne stabilnosti. Vzorce smo izpostavili pospešenemu staranju (sobna, povišana, znižana temperatura) in ciklom neizotermnega staranja. Vzorcem smo med izotermnim staranjem ob določenem času merili pH vrednost, električno prevodnost in reološke lastnosti. Pri neizotermnem staranju pa smo meritve opravili ob času 0 in po 10 ciklih.

Pri postopku izotermnega staranja smo ugotovili, da je povišana temperatura najbolj indikativen dejavnik fizikalne stabilnosti, saj so se tri formulacije (dnevna in nočna krema ter serum za obraz) pri povišani T razslojile. Potrdili smo, da spremembe pH niso dober indikator fizikalne stabilnosti, ampak nakazujejo na kemijsko in/ali mikrobiološko nestabilnost. Spremembe pH vrednosti so bile med staranjem v sprejemljivem pH območju med 4 in 6.

Emulzije tipa O/V imajo visoko električno prevodnost, emulzije tipa V/O pa le neznatno. Potrdili smo, da na električno prevodnost vpliva konsistenca sistema: bolj ko je formulacija čvrsta, manjša je njena električna prevodnost in obratno.

Spremembe reoloških parametrov lahko napovedo fizikalno stabilnost, še preden ta postane vidna. Obe kremi kot poltrdna sistema izkazujeta največje vrednosti viskoznosti, najnižjo vrednost viskoznosti pa je imel serum, ki je bil najbolj tekoč. Mleko za telo pa je bila edina formulacija, kjer se vzorec pri nobeni T staranja ni vidno ločil na dve fazi in je bilo tudi nihanje viskoznosti majhno. Po zaključenih 10-ih temperaturnih ciklih pri treh formulacijah ni prišlo do ločitve faz, edino serum je postal nestabilen. Ugotovili smo, da meritve samo ob začetku in koncu ciklov niso najbolj relevantne za napovedovanje fizikalne stabilnosti.

Ker izdelani vzoci razen mleka za telo niso bili fizikalno stabilni, smo prvotne recepture optimirali. Najbolj so se pri preliminarnem staranju v sušilniku pri 40 °C izkazale formulacije obeh krem in mleka za telo, ki smo jim dodali 0,3 % ksantanskega gumija na račun zmanjšanja deleža vode. Za nadaljnje raziskave bi bilo smiselno ponovno opraviti teste staranja za optimizirane formulacije.

**ABSTRACT**

*Helichrysum italicum* is an aromatic plant, which never wilts, rather blossoms dry while the plant ages. Its active substances cover a wide spectrum of effects, thereby it is popular in the pharmaceutical and especially the cosmetic industry. Because of its anti-inflammatory and dermato-regenerative properties it is often used topically, thus we have produced a collection of skincare products with active substances that are usually found in hydrolate and essential oil of *Helichrysum italicum*.

The skincare collection contained both night cream and day cream, a face serum and a body milk. All formulations were oil in water emulsions. The water portion of the emulsion was mainly comprised of purified water, followed by glycerol as a moisturizer, *Helichrysum italicum* hydrolate, hyaluronic acid as a moisturizer and xanthan gum as a thickener. The oil compounds were: olive oil, jojoba oil, shea butter as well as cetyl and stearyl alcohol, forming the matrix of the gel structure. Aside from emulsifiers Kolliphor® EL in Kolliphor® RH40, all formulations contained additional substances such as preservative sodium methyl parahydroxybenzoate, antioxidant,  $\alpha$ -Tocopherol, perfume, some also contained *Helichrysum italicum* essential oil and silicone oil dimeticon. Based on an organoleptic assessment of homogeneity, formulations that had the best properties were chosen and submitted to physical stability tests. Samples were exposed to accelerated aging (room temperature, increased and lowered temperature) and cycles of unisothermal aging. pH value, electric conductivity and rheological properties were measured in intervals. During unisothermal aging the measurements were taken at time 0 and after 10 cycles. During isothermal aging we discovered that increased temperature was the most indicative factor of physical stability – three formulations (day and night cream and body milk) exhibited separation of water and oil phase at increased temperature. We have confirmed that the pH changes are not a good indicator of physical stability; rather, they indicate a chemical or microbiological instability. The changes of pH value during the aging process were in acceptable range – between 4 and 6.

While emulsions of type O/W had high electrical conductivity, emulsions of type W/O exhibited very low conductivity. We have confirmed, that the consistency of the system affects electrical conductivity – firmer formulations have lower conductivity and vice versa.

The changes in rheological parameters can indicate physical stability before it becomes otherwise apparent. Both creams as semisolid systems show the highest values of viscosity, while the serum has the lowest value of viscosity. For the latter formulation, the values of viscosity were not significantly affected by aging, while with both creams, the viscosity fell at all temperatures. The body milk was the only formulation where there were no discernible phases at any aging temperature and the viscosity fluctuations were low.

After 10 complete temperature cycles, there was no distinction between phases of the tested formulations, only the serum became unstable. We have concluded that measurements only at the beginning and end of cycles are not relevant to predict physical stability. Because the samples excluding the body milk were not physically stable, we optimized the original recipes. In preliminary aging at 40°C, the most resilient were both creams and the body milk, to which 0,3% xanthan gum was added (and a proportional amount of water was removed). For future research, performing additional aging tests on these optimized formulations is recommended.

**SEZNAM OKRAJŠAV**

DK	dnevna krema
FO	farmacevtska oblika
M	mleko za telo
MK	maščobna kislina
MO	mikroorganizmi
NK	nočna krema
O/V	emulzija olje v vodi
PAS	površinsko aktivna snov
S	serum za obraz
T	temperatura
V/O	emulzija voda v olju
ZU	zdravilna učinkovina

## 1 UVOD

### 1.1 SUHOCVETNICA ALI SMILJ

Suhocvetnica je aromatična rastlina, ki nikoli ne oveni, saj se njeni rumeni cvetovi sušijo, medtem ko se rastlina stara. Spada v družino košaric *Asteraceae*, natančneje v rod *Helichrysum*; ime je sestavljeno iz grških besed »helios« sonce in »chrysos« zlato (1). Nekatere vrste imajo cvetove bele barve, večina pa jih ima rumene in so podobni cvetovom marjetic (2). Prvotno izvira iz območij Sredozemlja (1). Rod je sestavljen iz približno 600 vrst (3), delimo jih na enoletne gojene vrste in na trajnice (2).

#### 1.1.1 Trajne vrste rodu *Helichrysum*

Pri nas sta najbolj znani trajnici rodu *Helichrysum* - laški in peščeni smilj (4), pregled še ostalih pomembnejših vrst iz tega rodu pa prikazuje preglednica I.

Preglednica I: Pregled nekaterih trajnih vrst rodu *Helichrysum* po barvi cvetov, velikosti in območju rasti (Prirejeno po: (2), (5)):

Vrsta	Barva cvetov	Velikost (cm)	Lega
<i>Helichrysum arenarium</i>	svetlo rumena	15-30	Evropa
<i>Helichrysum frigidum</i>	bela	/	Korzika
<i>Helichrysum marginatum</i>	bela	7	J Afrika
<i>Helichrysum orientale</i>	rumena	22	JV Evropa
<i>Helichrysum plicatum</i>	rumena	30-100	JV Evropa
<i>Helichrysum italicum</i>	rumena	45	J Evropa
<i>Helichrysum bellidioides</i>	bela	10	Nova Zelandija
<i>Helichrysum fontanesii</i>	rumena	30	/
<i>Helichrysum lanatum</i>	rumena	30	J Afrika
<i>Helichrysum petiolatum</i>	bela	30-40	J Afrika
<i>Helichrysum rosmarinifolium</i>	bela	180-270	Tasmanija
<i>Helichrysum selago</i>	bela	22	Nova Zelandija
<i>Helichrysum splendidum</i>	rumena	60-150	J Afrika
<i>Helichrysum stoechas</i>	rumena	30-60	J Evropa

#### Laški smilj ali *Helichrysum italicum*

*Helichrysum italicum* (slika 1) ima dve podvrsti *H. italicum* ssp. *italicum* in *H. italicum* ssp. *microphyllum* ter je najbolj razširjena vrsta smilja v Italiji, njen sinonim je *Helichrysum angustifolium* (1).

Laški smilj ima intenzivno srebrno barvo zimzelenih listov, ki so ozki in iglasti ter drobna rumena socvetja, ki se pojavijo pozno poleti. Zraste do višine 45 cm in ima nenavadno

močan vonj po indijski začimbi »curryju«. Veliko ga uporabljajo za obrobe gredic (5). Raste v suhih kraških gozdovih in med skalovjem v Primorju. Njegovi posušeni cvetovi imajo podoben učinek kot peščeni smilj (4).



Slika 1: Laški smilj (*Helichrysum italicum*) (6)

*Helichrysum italicum* vsebuje eterično olje (0,08-0,16 %), grenčine, čreslovine, kavno kislino, fitosterole in flavon helihrizin. Sestavine eteričnega olja laškega smilja so: nerol, pinen, evgenol in linalool (7). Eterična olja proizvajajo žlezne dlake ali luske, ki so na listih in cvetovih rastline. Izolirani metaboliti iz *Helichrysum italicum*, predvsem njihova olja, imajo veliko ugodnih zdravilnih lastnosti, kot so: protivnetno, antialergijsko, protimikrobno, antioksidativno in antivirusno delovanje (3). Nekateri metaboliti zavirajo nastanek biofilma bakterij *Pseudomonas aeruginosa* (8). Ekstrakti iz laškega smilja zavirajo rast in dejavnike virulence Gram pozitivnih bakterij, medtem ko so rezultati pri Gram negativnih bakterijah manj izraziti. Eterično olje zavira tudi rast kvasovk *Candida albicans* (9).

### **Peščeni smilj ali *Helichrysum arenarium***

Tudi peščeni smilj (slika 2) ima rumene cvetove in močan vonj po začimbi curry (4). Poganja eno ali več ravnih stebel visokih 20-40 cm, ki se na vrhu razvejajo v socvetja. Na gosto ga pokrivajo beli laski (10). Raste na suhih travnikih in peščenih krajih ob obali. Vsebuje flavonoide (flavonona helihrizin A in B, flavonolne in flavonske glikozide), karotenoide (so organska barvila, rumenordeče do vijoličaste barve, rastlinskega izvora (11), fitosterole, čreslovine in grenčine. V eteričnem olju je hidroksiftalid nosilec tipičnega vonja (4).



Slika 2: Peščeni smilj (*Helichrysum arenarium*) (12)

### 1.1.2 Učinkovanje in uporaba

Učinkovine, ki jih vsebuje smilj, umirjajo kašelj, lajšajo izkašljevanje, delujejo protivnetno in protirevmatsko ter blažijo bolečine. Učinkuje pri vnetju žolčnika in žolčnih poti, deluje pa tudi na vse ostale žleze prebavnega trakta, še posebej na trebušno slinavko. Pri zunanji uporabi pomaga pri zdravljenju psoriaze, ekcemov, opeklin, ozeblin in oteklin, ki so posledica slabe prekrvavitve. V tradicionalni medicini ga pogosto uporabljajo pri zdravljenju kožnih težav, motnjah vegetativnega živčevja, pri nahodu in astmi, velikokrat pa tudi kot diuretik za odvajanje vode in pri prebavnih motnjah. V kozmetičnih izdelkih se uporabljata hidrolat in eterično olje iz Laškega smilja, ki je primeren za občutljivo in suho kožo, ker je ne draži in jo dobro navlaži. Uporabljata se za nego poškodovane in problematične kože, ker pospešuje obnavljanje kože ter zmanjšuje gube, strije in brazgotine (4), (13), (14), (15), (16). Ker aktivne zdravilne učinkovine v suhocvetnici predstavljajo sekundarni metaboliti, kot so grenčine, čreslovine, flavonoidi in eterično olje, le-te v nadaljevanju podrobneje predstavljamo.

### 1.2 SEKUNDARNI METABOLITI V RASTLINAH

Rastline sintetizirajo širok spekter organskih spojin, ki jih razvrščamo med primarne in sekundarne metabolite, čeprav natančne meje med obema skupinama v nekaterih primerih ne moremo določiti. Primarni metaboliti so spojine, ki imajo ključno vlogo pri fotosintezi, dihanju, rasti in razvoju rastline (17). Sekundarni metaboliti so snovi, ki jih rastline proizvajajo iz primarnih metabolitov (18). Imajo pomembne ekološke in zaščitne funkcije pred različnimi oblikami stresa. Rastline proizvajajo sekundarne metabolite kot odziv na neugodne okoljske razmere ali v določenih razvojnih fazah (17).

Večinoma sta terapevtska učinkovitost in kakovost rastlinskih drog odvisni od vsebnosti sekundarnih metabolitov v rastlini (19).

### 1.2.1 Polisaharidi

Polisaharidi so sestavljeni iz velikega števila monosaharidnih enot (npr. glukoza, fruktoza). Nizko molekularni polisaharidi imajo molekulsko maso 1000-20000 enot, visoko molekularni pa od 100000 do več milijonov. Nimajo več sladkega okusa, v vodi so slabo topni ali netopni. V skupino polisaharidov uvrščamo škrob, celulozo, pektin, rastlinske gumije in sluzi (4).

Sluzi in gumiji se v farmacevtski tehnologiji uporabljajo kot ekscipienti za stabilizacijo emulzij. Droge s sluzmi se uporabljajo pri vnetjih bronhialnega in gastrointestinalnega trakta. Sluzi, ki se ne resorbirajo, tvorijo zaščitni film na vneti želodčni steni, ki zavaruje sluznico pred škodljivimi kemijskimi dražljaji (19).

### 1.2.2 Izoprenoidi

Izoprenoidi so spojine, ki nastanejo iz aktiviranega izoprena (2-metil-1, 3-butadien ali C-5 ogljikov hidrat). Aktivirani izopreni so izhodne spojine za veliko sekundarnih metabolitov v rastlinskih drogah. Med izoprenoide sodijo: terpeni, kardiotionični glikozidi in saponini (19).

**Terpeni** so ali linearne alifatske ali ciklične spojine. Hlapljivi predstavniki terpenov so glavne sestavine eteričnih olj. Triterpen skvalen je biokemična izhodna spojina za biosintezo steroidov kot so kardiotionični glikozidi, žolčne kisline, hormoni nadledvične žleze in D vitamin (19).

**Kardiotionični glikozidi** so steroidni glikozidi, ki učinkujejo na ritmiko in dinamiko bolne srčne mišice (4). Povečajo moč kontrakcije srčne mišice in s tem zmogljivost srca. Posamični glikozidi se razlikujejo po njihovi farmakokinetiki, to je deležu absorpcije, času začetka in trajanja delovanja (19).

**Saponini** so triterpenski (pri številnih družinah dvokaličnic) in steroidni saponini (pri enokaličnicah in pri dveh rodovih dvokaličnic *Digitalis spp.* in *Trigonella spp.*). So vodotopne spojine, ki imajo značaj mila zaradi površinske aktivnosti (19). Razširjeni so pri številnih rastlinskih vrstah in imajo fungicidno delovanje, s katerim ščitijo rastline pred plesnimi (4). Delujejo hemolitično (razkrajajo celično membrano eritrocitov), kar je vzrok za visoko toksičnost pri parenteralni aplikaciji (19). Saponine uporabljamo kot sredstvo za izkašljevanje, ker razredčijo gosto sluz. Dražijo sluznico želodca in pospešujejo gibanje

migetalk sluzničnega epitela. Zaradi draženja ledvičnega epitela pospešujejo izločanje urina in resorbcijo flavonoidov (4), (19).

### 1.2.3 Aromatske spojine

Aromatske spojine ali aromati so ciklične spojine, za katere je značilna funkcionalna skupina aromatski obroč (npr. benzen) (20). Med aromatske spojine uvrščamo tudi kumarine, lignane in lignine, floroglucinske derivate ter derivate antracena.

**Kumarini** so razširjeni pri metuljnicah, borščevkah in travah (4). V grobem jih delimo na enostavne kumarine, dimerne in piranokumarine. Kumarin sam se zaradi visoke toksičnosti ne sme uporabljati v terapevtske namene. Med kumarinske derivate pa sodijo tudi aflatoksin, ki so sekundarni presnovni produkti plesni. Nastanejo v plesnivi hrani in delujejo toksično na jetra ter ledvica (19). Nekateri kumarini delujejo proti vnetjem, preprečujejo edeme, pospešujejo cirkulacijo krvi, delujejo centralno pomirjajoče in bakteriocidno. V visokih koncentracijah škodijo jetrom in srcu ter delujejo narkotično (4).

**Lignani** nastajajo z dimerizacijo fenilpropanskih derivatov in jih najdemo v nekaterih smolah. **Lignin** pa nastaja s kondenzacijo in polimerizacijo fenilpropanoidnih alkoholov. Namenjen je mehanski opori višjih rastlin in sodi med glavne sestavine celične stene poleg celuloze in hemiceluloze. Celična stena zaradi lignina oleseni in je pri mikroskopskem preiskovanju drog pomembna za identifikacijo določenih drog (19). Lignin zavira rast patogenih mikroorganizmov .

**Antracen** je triciklični obročast sistem, kjer oksidacijski produkti pod določenimi pogoji delujejo odvajalno. Antronske in antrakinonske droge sodijo med odvajala, ki delujejo v debelem črevesju. Glikozidno vezani antrakinoni so transportna oblika učinkovin. Ker so dobro topni v vodi, se malo resorbirajo in v debelem črevesju delujejo lokalno (19).

### 1.2.4 Flavonoidi

Ime flavonoidi izhaja iz latinskega izraza »flavus«, ki pomeni rumen. Flavonoidi so pri vseh rastlinah najbolj razširjeni sekundarni produkti presnove. Imajo različne biološke funkcije v rastlinah, na primer: privlačijo žuželke za opraševanje, ščitijo pred škodljivimi insekti in vplivajo na oksidacijske in redukcijske procese v celici (4). V naravi so najpogosteje v obliki glikozidov, so vodotopni in se nahajajo v vakuolah v celicah (18). Njihovo najpomembnejše delovanje je povečanje koronarnega pretoka in delovanje na kapilare. Flavonoide uporabljajo kot pomožna sredstva pri zdravljenju venskih težav,



arteroskleroze, diabetesa in hipertoniije. Imajo diuretični učinek in delujejo bakteriostatsko ter protivnetno (19). Pozitivno učinkujejo tudi pri astmi, alergijah, rakavih boleznih in aidsu (18).

### **1.2.5 Čreslovine**

Čreslovine so polifenolne spojine, topne v vodi in trpkega okusa. Delimo jih na sladkorne čreslovinske estre ali glikozide in kondenzirane čreslovine ali katehine. Prisotne so v rastlinskih organih na primer lubju, koreninah, listih in lupini sadežev. Njihova vloga je zaščita rastline pred gnitjem. Pri zdravljenju se droge s čreslovinami uporabljajo za zunanjo uporabo pri ranah, opeklinah, omrzlinah, hemoroidih in vnetjih ustne votline. Pri notranji uporabi pa se izrablja adstringirajoči učinek za lajšanje vnetja želodčne sluznice in zdravljenja diareje. Čreslovine tvorijo netopne spojine z alkaloidi in s težkimi kovinami, tako da jih pri zastrupitvi s temi snovmi lahko uporabijo kot zdravilo (19).

### **1.2.6 Eterična olja**

Eterična olja so hlapne zmesi različnih biogenih spojin, ki nastajajo v rastlinah kot končni produkt presnove. Eterična olja vsebujejo veliko različnih sestavin, zato imajo mnogostransko uporabnost. Delujejo protibakterijsko, antimikotično in virucidno. Nanesena na kožo izboljšajo prekrvavitev, če jih inhaliramo pa pospešijo izločanje sluzi. V prebavnem traktu neposredno ali reflektorno dražijo sluznico in učinkujejo kot mehčala izločka pri prebavnih motnjah (19). Nekatera eterična olja pospešujejo izločanje vode, druga delujejo sproščujoče na gladko mišičje (4).

### **1.2.7 Grenčine**

Med droge z grenčinami prištevamo tiste, ki zaradi grenkega okusa reflektorno zvišujejo fiziološko izločanje prebavnih sokov. Droge z grenčinami razdelimo na amara-pura (pri katerih so grenčine edine učinkovine) in amara-aromatica (kjer so poleg grenčin prisotna in učinkujejo tudi eterična olja). Uporabljajo se kot sredstvo za spodbujanje apetita in prebave. Predpogoj za delovanje grenčin je nepoškodovana želodčna sluznica (19).

### **1.2.8 Alkaloidi**

Alkaloidi so rastlinske baze, ki vsebujejo dušik. V rastlinah so kot vodotopne soli organskih kislin ali pa so vezani na čreslovine. Delujejo na živčevje, srce in krvni obtok, na dihalne organe, prebavila in sečila, proti revmatičnim vnetjem in stimulirajo imunski

sistem. Ker je učinek alkaloidov močan in toksičen, jih uporabljamo samo v gotovih zdravilih, kjer je odmerek določen (4).

### 1.3 EMULZIJE KOT DOSTAVNI SISTEMI ZA KOŽO

Koža je mesto za aplikacijo dermatikov in kozmetičnih izdelkov. Dermatiki se razlikujejo od kozmetičnih izdelkov po tem, da vsebujejo zdravilno učinkovino (ZU), ki zdravi in preprečuje bolezen, kozmetični izdelki pa kožo le negujejo. Učinek kozmetičnega izdelka je fizikalen in omejen na površino kože, medtem ko je učinek zdravila sistemski, saj prodira v globlje plasti kože in mora biti dokazan (21). Emulzije, kot dostavni sistemi za kožo, so namenjene predvsem lokalni dostavi ZU ali pa delujejo blažilno ali zaščitno in so homogenega videza. Redkeje jih uporabljamo za transdermalno dostavo (22).

Kozmetični izdelki so snovi, ki prihajajo v stik z zunanjimi deli človeškega telesa ali z zobmi in sluznico v ustni votlini. Sestavljeni so iz kozmetično aktivnih sestavin in ustrezne podlage. Večinoma vsebujejo tudi različne pomožne snovi, ki so po funkciji enake kot pri poltrdnih FO (antioksidanti, konzervansi, dišave, ...). Podlaga kozmetičnega izdelka v prvi vrsti določa tip izdelka (tekočina, pena, poltrden ali trden sistem,...) in vpliva s svojimi sestavinami na lastnosti kože. V primeru aktivne kozmetike dodatno sprejme kozmetično aktivno sestavino, jo zaščiti in dostavi na mesto delovanja in /ali določa nadzorovano sproščanje. Podlaga mora biti biokompatibilna, njene sestavine pa kemično in fizikalno stabilne ter kompatibilne s kozmetično aktivno sestavino ali sestavinami. V kozmetiki, predvsem negovalni, prevladujejo izdelki s poltrdno strukturo (kreme, geli), čedalje večji pomen pa imajo naravni kozmetični izdelki, ki vsebujejo sestavine rastlinskega izvora. Ugotovitve kažejo, da so rastlinski izvlečki večinoma bolj učinkoviti od posameznih izoliranih spojin, ker delujejo po principu sinergije (23).

Emulzije so heterogeni sistemi, sestavljeni iz dveh tekočin, ki se med seboj ne mešata, od katerih je ena enakomerno dispergirana, razpršena v drugi v obliki kapljic. Klasične emulzije so termodinamsko nestabilni sistemi, zato jim dodajamo emulgator, s katerim dosežemo stabilnost sistema (24). Med emulzijskimi sistemi so kreme, kot poltrdne emulzije najbolj razširjene v kozmetiki, zaradi boljše fizikalne stabilnosti od tekočih sistemov (25).

Poltrdne dermalne FO so sestavljene iz podlage in ene ali več ZU, ki so v podlagi raztopljene ali dispergirane. Podlaga je sestavljena iz naravnih ali sintetičnih sestavin in je

lahko enofazna ali večfazna. Glede na vrsto in lastnosti ločimo hidrofilne in lipofilne podlage. Podlaga lahko vpliva na učinek izdelka in poleg sestavin za nastanek podlage lahko vsebuje tudi pomožne snovi, kot so konzervansi, antioksidanti, emulgatorji, stabilizatorji, zgoščevala in pospeševala penetracije. Sterilne poltrdne dermalne FO so namenjene za uporabo na hudo poškodovani koži (22).

Poltrdna konsistenca ali gelska struktura je vmesno stanje med tekočim in trdnim agregatnim stanjem. Za poltrdno strukturo je značilna tridimenzionalna mreža, zaradi katere se poltrdni izdelki delno obnašajo kot trdne snovi. Polimeri, ki sestavljajo mrežo so kemijsko ali fizikalno premreženi. Ogrodje poltrdne strukture tvorijo sestavine v trdnem agregatnem stanju, na katerega so s šibkimi van der Waalsovimi in vodikovimi vezmi adsorbirane tekoče komponente. Za gel strukturo je značilna plastičnost, saj se po nanosu sistema na kožo oziroma pri manjši obremenitvi struktura podre in se več ne vzpostavi (26), (27), (28), (29), (30).

### 1.3.1 Poltrdni in tekoči emulzijski izdelki

Med poltrdne dermalne FO, ki so emulzije, uvrščamo: kreme, gele in mazila (22). Najbolj zastopani izdelki s poltrdno konsistenco v kozmetiki so kreme, v tekoči obliki pa mleka ali losjoni za telo (31).

#### 1.3.1.1 Kreme

Kreme so večfazni sistemi, sestavljeni iz lipofilne in hidrofilne faze. Ločimo hidrofilne in lipofilne kreme (22).

**Hidrofilne kreme** imajo v zunanji fazi vodo, zato se z njo spirajo in vsebujejo emulgatorje tipa O/V. Lahko pa jih tudi kombiniramo z emulgatorji tipa V/O (22). V kozmetiki prevladujejo hidrofilne kreme, tako dnevne, vlažilne kot tudi nočne, ki so bolj hranljive. Prevladujejo predvsem zaradi lahkega občutka po nanosu, ker se hitro razmažejo in vpijejo v kožo (27).

**Lipofilne kreme** imajo zunanjo fazo lipofilno, ker vsebujejo emulgatorje tipa V/O in se ne spirajo z vodo (22). Lipofilne kreme so v kozmetiki manj zaželene, ker se slabše vpijejo v kožo in puščajo na njej lepljiv, masten občutek. Njihova prednost je, da lipofilna faza takoj po nanosu tvori zaščitni film na koži, kar podaljša hidratacijo kože, zato se uporabljajo predvsem za nego suhe in starejše kože (27).

### 1.3.1.2 Geli

Gele tvorijo tekočine, ki jih geliramo s tvorilci gelov. To so koloidno disperzni sistemi, ki so sestavljeni iz trdnih in tekočih komponent. Trdna komponenta sestoji iz tridimenzionalne mreže medsebojno povezanih molekul ali agregatov, ki imobilizirajo tekočo fazo (32). Ločimo hidrofilne gele ali hidrogelove in lipofilne gele ali oleogele (22).

**Hidrogeli** so podlage, navadno sestavljene iz vode, glicerola ali propilenglikola, ki so gelirane s tvorilci gela, kot so poloksameri, škrob, derivati celuloze, karbomeri in aluminijevi magnezijevi silikati (22). Poleg podlage in tvorilcev gela vsebujejo tudi konzervanse, s katerimi se doseže mikrobiološka stabilnost hidrogelov. V kozmetiki so se v preteklosti najpogosteje uporabljali za hidratacijo kože, danes pa tudi kot geli za čiščenje kože, geli za pospešitev cirkulacije ... Zaradi prijetnega hladnega občutka se uporabljajo bolj poleti za čiščenje in nego mastne kože, kjer se izogibamo lipofilnim snovem (27).

**Oleogeli** vsebujejo tekoči parafin ali maščobno olje, tvorilci gela so koloidni silicijev dioksid, aluminijevi ali cinkovi ioni (22). Delujejo emolientno, kožo mehčajo in vlažijo ter se v kozmetiki uporabljajo predvsem pozimi. Z dodatkom PAS se uporabljajo za odstranjevanje ličil (27).

### 1.3.1.3 Mazila

Mazila so enofazne podlage, v katerih so dispergirane trdne snovi ali tekočine (22). Ločimo: hidrofobna (lipofilna) mazila, vodo emulgirajoča mazila in hidrofilna mazila.

**Hidrofobna mazila** sprejemajo le majhno količino vode. Najpogostejše sestavine so trdni, tekoči in redko tekoči parafini, vazelin, rastlinska olja, živalske maščobe, polysintetični in sintetični gliceridi, voski in silikoni (22).

**Vodo emulgirajoča mazila** sprejemajo večjo količino vode. Odvisno od vrste prisotnih emulgatorjev nastane emulzija tipa voda v olju (V/O) ali olje v vodi (O/V). Emulgatorji tipa V/O so lanolinski alkoholi, estri sorbitana, monogliceridi in maščobni alkoholi. Med emulgatorje tipa O/V pa uvrščamo sulfatirane maščobne alkohole, polisorbate, makrogol cetil steariletre ali estri maščobnih kislin (MK) z makrogoli. Podlage so enake kot pri lipofilnih mazilih (22).

**Hidrofilna mazila** imajo podlage, ki se mešajo z vodo in so običajno sestavljene iz zmesi trdnih ter tekočih makrogolov (polietilenglikolov) (22).

#### 1.3.1.4 Tekoče emulzije

Tekoče emulzije se razlikuje od poltrdnih emulzij pri FO v tem, da lahko izkazujejo ločitev faz, a jih s stresanjem zlahka ponovno oblikujemo. Kadar nastopi reverzibilna oblika (flokulacija, sedimentacija, flotacija, spenjenost) nestabilnosti tekočih emulzij, so te dopustne, medtem ko so ireverzibilne oblike (koalescenca, Ostwaldova rast) nestabilnosti nesprejemljive (22). Za kozmetične izdelke pa velja, da tekoče emulzije ne smejo izkazovati nobene ločitve faz. Med najbolj zastopane izdelke v tekoči obliki v kozmetiki uvrščamo mleko ali losjone za telo (31).

#### **Mleko za telo**

V kozmetiki se tekoče emulzije imenujejo mleko in so namenjene za aplikacijo na celo telo. običajno so to emulzije, ki vsebujejo malo lipidne faze in imajo visoko fluidnost ter so termodinamsko nestabilni emulzijski sistemi. Naloga mleka za telo je ohranjanje vlažnosti in elastičnosti kože. Vrste mleka za telo ločimo glede na tip emulzije: O/V, V/O in multiple emulzije. V kozmetiki se najbolj uporablja hidrofilno mleko za telo (tip emulzije O/V), ker daje koži lahek občutek. Uporablja se bolj poleti, predvsem za nego mastne in normalne kože. Sestavine so podobne sestavinam krem, le da je razmerje trdnih maščob in voskov v mleku za telo manjše. Poleg maščob in vodnih sestavin (voda, etanol, vodotopni polimeri) se uporabljajo večinoma anionski in neionski emulgatorji, ker so bolj varni. Mleko za telo pa lahko vsebuje tudi pomožne sestavine, kot so konzervansi, antioksidanti, ultravijolični absorbenti, pufri, barvila, parfumi (33)...

#### **Serum za obraz**

Serumi za obraz so na splošno tekočine, ki so lahko tudi emulzije in se na obraz pogosto nanašajo s kapalko. Serumi so namenjeni dnevni negi; predvsem vlaženju obraza, zmanjševanju pojavljanja drobnih linij in gub, lahko predstavljajo tudi podlago za ličila. Na specifično težavo kože deluje visoka koncentracija aktivnih snovi v serumu, to so pogosto eterična olja. Voda v serumu predstavlja največji delež njegove sestave, poleg tega vsebuje še vlažilno sredstvo, emulgator, konzervans in bioaktivne sestavine (34).

#### **1.3.2 Sestavine emulzij**

Emulzijski izdelki so sestavljeni iz oljne in vodne faze, kjer je notranja faza enakomerno razpršena v zunanji fazi v obliki kapljic. Če so emulzije poltrdne konsistence, takšne izdelke imenujemo kreme, ki so najpogosteje zastopani izdelki v kategoriji negovalne

kozmetike. ZU pri zdravilih ali aktivna snov pri kozmetičnih izdelkih je pogosto raztopljena v eni ali obeh fazah. Emulzije poleg emulgatorjev lahko vsebujejo tudi pomožne snovi, kot so konzervansi, antioksidanti, stabilizatorji in pospeševala penetracije. **Stabilizatorje** (derivati celuloze, silikati, gumiji) dodajamo formulaciji, da ohranijo fizikalno in kemijsko stabilnost ZU ali kozmetično aktivnih spojin (35).

**Konzervanse** (parabeni, fenoli, organske kisline) dodajamo emulzijam, ki vsebujejo vodo, za zaščito pred sekundarno mikrobiološko kontaminacijo (36). Z njimi preprečimo širjenje mikroorganizmov (MO) v izdelku v normalnih pogojih shranjevanja in uporabe (37). Konzervansi se adsorbirajo na celične stene različnih MO, ker so amfifilne molekule in tako ovirajo transportne poti za prenos vode in hranilnih snov. Nekateri konzervansi prodirajo skozi celično steno v citoplazmo in delujejo tako, da denaturirajo proteine in encime; zavirajo celični metabolizem; spremenijo strukture pomembnih strukturnih delov celic ali pa genetske spremembe (38).

Emulzijam dodajamo **antioksidante** ( $\alpha$ -tokoferol, askorbinska kislina) ker upočasnijo oziroma preprečijo oksidacijo lipofilnih sestavin (18). Mnoge ZU pri zdravilih ali aktivne snovi pri kozmetičnih izdelkih so občutljive na prisotnost kisika in zelo hitro oksidirajo. Z uporabo antioksidantov preprečimo oksidacijo lipidov, kljub temu pa moramo paziti, da izdelek ni izpostavljen svetlobi, toploti, težkim kovinam, peroksidu in prekomerni izpostavljenosti kisiku, ki oksidacijo samo še pospeši (39), (40).

#### 1.3.2.1 Lipidna faza

Lipidi ali maščobe so skupno ime za kemijsko heterogeno skupino organskih molekul, ki imajo to skupno lastnost, da so zaradi svoje hidrofobne narave netopni v vodi, raztapljajo pa se v organskih topilih (41), (25). Ker so v vodi netopne snovi, se večinoma uporabljajo za podporo lipidnemu plašču kože, ki deluje kot glavna bariera pred vplivom dejavnikov iz okolja (25).

Z uporabo lipidov v dermalnih FO dosežemo naslednje učinke (42):

- vpliv na fizikalno stabilnost formulacije;
- povečanje ali zmanjšanje absorpcije ZU iz formulacije;
- bolj učinkovito ciljanje dostave ZU;
- trajno ali začasno nadzorovano sproščanje ZU.

Najpomembnejša naloga maščob v kozmetičnih izdelkih, je da negujejo, hranijo in mehčajo kožo ter hkrati predstavljajo topilo za druge aktivne sestavine (33). Maščobe tvorijo emolientni sloj na koži, ki zadržuje vodo v roženi plasti in zato delujejo kot vlažilci (43).

Maščobe so pri sobni temperaturi lahko v različnih agregatnih stanjih. V tekočem agregatnem stanju se imenujejo olja, v poltrdnem so masla in v trdnem agregatnem stanju masti. Glavne komponente **masti in olj** so kemijsko estri glicerola z različnimi nasičenimi in nenasičenimi maščobnimi kislinami (MK), ki imajo do 24 v verigo povezanih ogljikovih atomov. MK, ki imajo enojne vezi med ogljikovimi atomi (C-atomi) so nasičene, z dvojnimi vezmi med C-atomi pa nenasičene (4). Pri sobni temperaturi so olja tekoča, ker vsebujejo nenasičene MK ali nasičene MK z manj kot deset ogljikovimi atomi, masti pa trdne, ker vsebujejo nasičene MK z deset ali več ogljiki (41). Masti in olja so naravnega izvora, vendar se jim predhodno odstranita vonj in barva (33). V rastlinskih maščobah prevladujejo palmitinska, stearinska, oleinska in linolna kislina (4). Rastlinska olja poleg trigliceridov (90-95%) in prostih MK vsebujejo še fosfolipide, pigmente in vitamine topne v maščobi, ki delujejo kot naravni antioksidant proti žarkosti (44).

Lipide delimo glede na sestavo MK na štiri skupine (4):

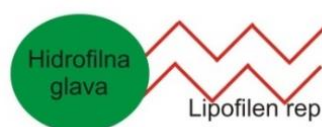
- Lipidi z veliko nasičenimi MK, ki so pri sobni temperaturi poltrdni in trdni: živalska mast, kokosovo, kakavovo in karitejevo maslo.
- Olja z enkrat nenasičenimi MK (oleinska kislina): olivno olje, palmino olje, mandljevo olje in olje makadamije.
- Olja z dvakrat nenasičenimi MK predvsem z linolno kislino: sončnično, sojino, arašidovo, sezamovo, orehovo olje in olje iz koruznih kalčkov.
- Olja z večkrat nenasičenimi MK: laneno olje in ribja olja.

**Voski** so estri višjih maščobnih kislin in višjih alkoholov. Delimo jih na naravne voske, kot so beli vosek (živalski), karnauba vosek (rastlinski), kandelila vosek (rastlinski) in sintezne voske (oleilni oleat). Naravne voske pridobimo iz rastlin ali živali. Rastlinski in živalski voski poleg estrov vsebujejo še druge snovi, kot so proste MK, višji alkoholi, ogljikovodiki in smole. Pogosto se uporabljajo v kozmetičnih izdelkih za nego kože in pri proizvodnji ličil za ustnice, predvsem za izboljšavo trdnosti ličila, dajejo boljši sijaj in mazljivost (33). Pri poltrdnih izdelkih imajo voski vlogo zgoščevala in stabilizatorja emulzij, kjer tvorijo gelsko ogrodje ali pa ga učvrstijo (45).

**Silikoni** predstavljajo skupino organosilikonskih polimerov, sestavljeni so iz anorganske verige  $(-\text{Si-O}-)_n$  in nanjo vezanih metilnih substituentov. V primerjavi z C-O vezjo ima Si-O vez večjo razdaljo in manjši kot, kar pomeni manjšo rotacijsko bariero in bolj fleksibilno molekulo. Kar ob nizkih medmolekularnih silah med metilnimi skupinami silikonom daje značilne strukturne lastnosti: majhne spremembe fizikalnih lastnosti s temperaturo in molekulska masa, nizka temperatura zmrzovanja in vrelišča, visoka stisljivost, ... Silikoni imajo širok razpon viskoznosti, na dotik niso lepljivi, pri uporabi pa pustijo kožo prijetno na dotik, zato so široko uporabni pri kozmetičnih izdelkih (33). Glavne skupine silikonov, ki se uporabljajo v kozmetiki so: ciklometikoni (hlapne tekočine z obročnimi strukturami); dimetikoni (hlapne ali nehlapne linearne strukture); silikonske mešanice, sestavljene iz dimetikonola, dimetikona ali trimetisiloksisilikata; silikonske mešanice iz dimetikona in vinildimetikona (silikonski elastomeri); funkcionalni silikoni (46).

#### 1.3.2.2 Površinsko aktivne snovi - emulgatorji

Površinsko aktivne snovi (PAS) ali amfifilne snovi se zaradi svoje kemijske strukture porazdeljujejo na meji med dvema fazama (tekoče – trdno, tekoče – plinasto, tekoče – tekoče) in tam povzročijo padec medfazne napetosti. Značilnost PAS je prisotnost hidrofilne glave in lipofilnega repa v kemijski strukturi (slika 3) (24).



Slika 3: Shematski prikaz PAS (47)

Lipofilni del molekul najpogosteje predstavljajo nenasičene verige ogljikovodikov in manj pogosto aromatski obroči (48). Hidrofilna področja molekule pa so anionska, kationska ali neionska (24).

Emulgatorje po izvoru delimo na naravne (živalskega ali rastlinskega izvora), polsintezne in sintezne (49).

Glede na kemijsko strukturo pa jih delimo na (24), (33):

- Anionske PAS: hidrofilen del disociira v anion, ki je površinsko aktiven. Zaradi toksičnosti se uporabljajo samo v izdelkih za zunanjo uporabo. Primeri: alkilsulfati



(natrijev lavrilsulfat), alkiletersulfati (natrijev lavretsulfat), alkileterkarboksilati, sulfosukcinati, mila, kondenzati proteinov in MK ...

- Kationske PAS: hidrofilni del disociira v kation, ki je površinsko aktiven. Večinoma so v koncentracijah, ki so potrebne za površinsko aktivnost, so toksične spojine. Uporabljajo se lahko naprimer kot konzervansi. To so: benzalkonijev klorid, heksadecil trimetil amonijev bromid ...
- Neionske PAS: v vodi ne disociirajo v ione. So manj toksični, iritantni in manj občutljivi na pH. To so: višji maščobni alkoholi (stearilni alkohol), delni estri večvalentnih alkoholov (estri sorbitana, estri glicerola), etri in estri polietilenglikolov, steroli (lanolinski alkoholi), silikonske spojine ...
- Amfoterne PAS: V hidrofilnem delu molekule sta hkrati prisotna tako kislinska kot bazična skupina. Zato je za amfoterne PAS značilno, da je naboj hidrofilnega dela molekule odvisen od pH disperznega medija. Te PAS so lahko v alkalnem mediju nabite negativno, v kislem pa pozitivno. V nevtralnem mediju imajo lahko izražena tudi oba naboja, ki se posledično medsebojno nevtralizirata. Betaini predstavljajo najštevilčnejšo skupino amfoternih PAS, v to skupino sodijo tudi fosfolipidi (lecitin).

Pri izbiri emulgatorjev je zelo pomembno njihovo hidrofilno-lipofilno ravnotežje (HLB), saj vpliva na tip nastale emulzije, ki je lahko tipa voda v olju (V/O) ali olje v vodi (O/V). Razmerje med hidrofilnim in lipofilnim delom emulgatorja ima odločilen pomen za stabilnost emulzijskega sistema. Griffin je leta 1954 kvantificiral in razvrstil neionske PAS glede na njihovo HLB. HLB nam pove, v kolikšni meri se PAS raztapljajo v hidrofilni in koliko v lipofilni fazi (enačba 1). Hidrofilne spojine imajo HLB večji od 10, lipofilne pa imajo HLB manjši od 10 (24), (50).

$$HLB = \frac{M}{M_0} \cdot \frac{1}{5} \cdot 100$$

(Enačba 1)

HLB..... HLB vrednost

M..... masa hidrofilnega dela molekule PAS

M<sub>0</sub>..... masa celotne molekule PAS (25)

Vsaka emulzija zahteva določeno HLB vrednost emulgatorja za doseg optimalne fizikalne stabilnosti. Tej vrednosti se prilagodi izbor emulgatorjev in jo imenujemo zahtevana HLB vrednost. Emulgatorji z različnimi HLB vrednostmi se razlikujejo po medfazni aktivnosti, po kateri ločujemo tudi njihovo uporabnost (preglednica II) (24), (49), (50).

Preglednica II: Uporabnost PAS glede na HLB vrednost (25).

HLB	PAS
1-3	protipenilci
3.5-6	V/O emulgatorji
7-9	močljivci
8-18	O/V emulgatorji
11.5-14	detergenti
15-18	solubilizatorji

Vrednosti HLB lahko določimo računsko ali eksperimentalno. Na podlagi znane vrednosti emulgatorja oziroma zmesi emulgatorjev lahko predvidimo njihovo delovanje. Da je emulzija fizikalno stabilna, se morajo HLB vrednosti emulgatorske zmesi ujemati z zahtevano HLB vrednostjo emulzije, ki pa je odvisna od sestave lipofilne faze emulzije. S kombinacijo različnih emulgatorjev se pogosto lažje doseže ustrezno HLB vrednost (25), (51). Delež emulgatorja se izračuna po enačbah 2 in 3.

$$\% \text{PAS}_A = \frac{100 (\text{HLB} - \text{HLB}_B)}{\text{HLB}_A - \text{HLB}_B} \quad (\text{Enačba 2})$$

$$\% \text{PAS}_B = 100 - \% \text{PAS}_A \quad (\text{Enačba 3})$$

HLB.....zahtevana HLB vrednost oljne faze

HLB<sub>A</sub>.....HLB vrednost emulgatorja A

HLB<sub>B</sub>.....HLB vrednost emulgatorja B

% PAS<sub>A</sub>.....delež emulgatorja A

% PAS<sub>B</sub>.....delež emulgatorja B (52)

### 1.3.2.3 Pospeševala penetracije

Pospeševala penetracije so molekule, ki lahko reverzibilno spremenijo barierne lastnosti rožene plasti in tako omogočijo molekulam s šibko penetracijsko sposobnostjo dostop v globlje plasti povrhnjice in usnjico. Pospeševala penetracije so kemijsko najrazličnejše molekule, kot so npr.: alkoholi (etanol), polialkoholi, piroolidoni, amidi, amini, maščobne kisline, estri, terpeni, površinsko aktivne snovi ... Te snovi se razlikujejo med seboj po sami strukturi in mehanizmih delovanja (53), (54). Dodajamo jih emulzijskim izdelkom, saj ti reverzibilno zmanjšajo barierno odpornost kože (55).

Mehanizmi delovanja (53), (54):

- povečanje topnosti ZU v vehiklu;
- povečanje topnosti ZU v roženi plasti (olajša porazdelitev ZU iz vehikla v kožo);
- zmanjšanje difuzijske bariere rožene plasti;
- pospeševanje porazdeljevanja ZU med roženo plastjo in živim epidermisom.

## 2 NAMEN DELA

Suhocvetnica je aromatična rastlina, ki je priljubljena v farmacevtski in predvsem v kozmetični industriji, saj vsebuje veliko različnih aktivnih snovi in ima širok spekter učinkovanja. Ker deluje protivnetno in pospešuje obnavljanje kože, se pogosto uporablja za dermalno aplikacijo, zato smo se odločili, da bomo izdelati negovalno kolekcijo z aktivnimi učinkovinami suhocvetnice rodu *Helichrysum italicum*.

Negovalna kolekcija bo sestavljena iz dnevne in nočne kreme za obraz, seruma za obraz in mleka za telo. Vsi izdelani dostavni sistemi bodo emulzije tipa olje v vodi. Izbrali bomo primerne sestavine in izmed izdelanih formulacij na osnovi organoleptične presoje homogenosti, mazljivosti in ustrezne konsistence izdelka, izbrali tiste, v katere bomo vgradili eterično olje suhocvetnice. Za izbrane formulacije, ki bodo imele najboljše opisane lastnosti, bo sledil postopek pospešenega izotermnega in neizotermnega cikličnega staranja za ugotavljanje fizikalne stabilnosti izdelkov.

Postopek izotermnega staranja bo potekal tako, da bomo vsako izbrano formulacijo razdelili na tri vzorce. Prvi vzorec bomo dali na 4 °C v hladilnik, drugi vzorec na 40 °C v sušilniku, tretji vzorec pa bomo pustili na sobni temperaturi 20-23 °C. Vseh 12 vzorcev bomo pri omenjenih pogojih starali 90 dni. Vzorcem bomo med staranjem v vmesnih točkah (ob času 0, 7. dan, 14. dan, 30. dan, 45. dan, 60. dan, 75. dan, 90. dan) merili pH vrednost, električno prevodnost in viskoznost. Z opazovanjem vzorcev med staranjem, merjenjem fizikalnih parametrov in statistično obdelavo meritev bomo ugotavljali kritične dejavnike, ki vplivajo na fizikalno stabilnost izdelkov.

Neizotermne pospešene teste staranja (temperaturno ciklanje) bomo izvedli tako, da bo izbrana formulacija prvih 24 ur na temperaturi 40 °C v sušilniku, naslednjih 24 ur na 4 °C v hladilniku in zadnjih 24 ur na sobni temperaturi. En cikel bo tako trajal 72 ur. Izvedli bomo deset ciklov, fizikalne parametre, kot so pH vrednost, električna prevodnost in viskoznost pa bomo pomerili ob času 0 in po koncu 10. cikla. Med vsakim ciklom bomo opazovali in beležili morebitne spremembe v strukturi, videzu in barvi izdelkov.

### 3 MATERIALI IN METODE

#### 3.1 MATERIALI

Sestavine, ki smo jih uporabljali pri eksperimentalnem delu za izdelavo negovalne kolekcije, so navedene v preglednici III.

Preglednica III: Sestavine za izdelavo negovalne kolekcije s suhocvetnico.

SESTAVINA	PROIZVAJALEC	DRŽAVA
Prečiščena voda	FFA, Katedra za farmacevtsko tehnologijo	Slovenija
Captex 355	Abitec	ZDA
Cetilni in stearilni alkohol	Lex, d.o.o.	Slovenija
Citronska kislina monohidrat	Pharmachem Sušnik Jožef s.p.	Slovenija
Dimetikon	Lex, d.o.o.	Slovenija
Eterično olje Immortelle ( <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) D. Don)	Bioeterica d.o.o.	Hrvaška
Eterično olje sivke	Caelo	Nemčija
Glicerilmonostearat 35-50	Lex, d.o.o.	Slovenija
Glicerol	Lex, d.o.o.	Slovenija
Hialuronska kislina	Stanford Chemicals	ZDA
Hidrolat suhocvetnice	Bioeterica d.o.o.	Hrvaška
Jojobino olje	Lex, d.o.o.	Slovenija
Karitejevo maslo	Making Cosmetics	ZDA
Kolliphor <sup>®</sup> EL	Sigma-Aldrich	ZDA
Kolliphor <sup>®</sup> RH 40	Sigma-Aldrich	ZDA
Ksantanski gumi	Lex, d.o.o.	Slovenija
Natrijev metilparahidroksibenzoat	Lex, d.o.o.	Slovenija
Olivno olje, deviško	Lex, d.o.o.	Slovenija
Parfumsko olje vanilija	Caelo	Nemčija
Span <sup>®</sup> 80	Sigma-Aldrich	ZDA
Stearinova kislina v prahu	Caelo	Nemčija
Vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat	Lex, d.o.o.	Slovenija

### 3.1.1 Captex 355

Captex 355 je srednje verižni ester (triglicerid), ki je sestavljen iz zmesi trigliceridov nasičenih MK (ne manj kot 95 %), predvsem kaprinske in kaprilske kisline. Captex je brezbarvna do rahlo rumenkasta, oljna tekočina, ki je skoraj brez vonja in okusa. Splošno velja, da ni toksičen in dražeč. Potrebno ga je skladiščiti pri temperaturi do 25 °C in ne sme biti dalj časa izpostavljen temperaturi nad 40 °C, pri 0 °C pa postane trden. V proizvodnji zdravil ima lahko vlogo emulgatorja, topila in suspenzijskega sredstva. Pri peroralnih oblikah se uporablja za pripravo emulzij, mikroemulzij, samoemulgirajočih sistemov, raztopin ali suspenzij, ki so nestabilne ali netopne v vodnem mediju. Uporablja se tudi kot polnilo pri kapsulah in mazivo ter antiadheziv pri izdelavi tablet. Pri dermalnih oblikah se lahko kot modifikator viskoznosti uporablja pri izdelavi aerosolov, pen, krem, mazil in losjonov (45), (56).

### 3.1.2 Cetilni in stearilni alkohol

Cetilni in stearilni alkohol je zmes alifatskih alkoholov, ki je sestavljena iz 50-70 % stearilnega alkohola ( $C_{18}H_{38}O$ ) in 20-35 % cetilnega alkohola ( $C_{16}H_{34}O$ ). Cetilni in stearilni alkohol je bele ali kremne barve v obliki kosmičev, pelet ali zrn. Ima blag in sladek vonj ter je stabilen pri normalnih pogojih shranjevanja v hladnem in suhem prostoru. Lahko ima vlogo mehčala, emulgatorja ali sredstva za povečanje viskoznosti. Uporablja se v kozmetiki za pripravo krem in za dermalne farmacevtske pripravke. Povečuje viskoznost in stabilizira emulzije, zato deluje kot koemulgator v obeh tipih emulzij (45).

### 3.1.3 Citronska kislina monohidrat

Citronska kislina monohidrat ali 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilna kislina monohidrat so brezbarvni ali prozorni kristali ali pa bel kristalinični prah, ki je brez vonja in močno kislega okusa, na splošno velja kot netoksična snov. Potrebno jo je skladiščiti v neprodušni embalaži v hladnem in suhem prostoru. Pogosto se uporablja kot antioksidant, konzervans, pufrno sredstvo, sredstvo za nakisanje in ojačevalec okusa. Citronska kislina je široko uporabljena v farmacevtskih oblikah in živilskih proizvodih predvsem za prilagoditev pH vrednosti raztopin (45).

### 3.1.4 Dimetikon

Dimetikon ali polidimetilsiloksan (silikonsko olje) je bistra, brezbarvna tekočina, ki je na voljo v različnih viskoznostih. Shranjuje se v neprodušno zaprti posodi v hladnem in suhem, je termično stabilen, netoksičen in ne draži. Pogosto se uporablja kot pomožna snov v kozmetičnih izdelkih in dermalnih farmacevtskih oblikah za zunanjo uporabo, kot sredstvo proti penjenju, mehčalo ali kot sredstvo za odbijanje vode. Silikonska olja dajejo kremam naslednje ugodne lastnosti: izboljšan senzorični občutek na koži (gladek, ne masten), vlažilno (tvorba filma, ki »diha«) in zaščitno delovanje (45).

### 3.1.5 Eterično olje suhocvetnice

Eterično olje iz rodu suhocvetnice *Helichrysum italicum* se pridobiva iz njenih cvetov. Glavne sestavine eteričnega olja so neril acetat 2-30 %, italidion 4-30 %, gama kurkumen 2-30 %. Eterično olje je svetlo rumene do zlato rumene barve, ima močan, sladek in meden vonj. Vsebuje zelo malo alergenov, zato ne draži kože in je primeren tudi za otroke in nosečnice. Pogosto ga najdemo kot aktivno kozmetično sestavino v kozmetičnih izdelkih, predvsem v kremah in serumih za obraz. Deluje protivnetno, zmanjšuje brazgotine in gube, pomaga pri celjenju aken, luskavici, ekcemih in kožnih izpuščajih (57), (58).

### 3.1.6 Eterično olje sivke

Eterično olje sivke se pridobiva z destilacijo cvetov. Sestavine eteričnega olja sivke so linalilacetat (30-55 %), linalool (20-35 %), cineol, kafra in kariofilen. Eterično olje sivke je svetlo rumena tekočina z vonjem po sivki. Skladišči se v tesno zaprti embalaži in v suhem prostoru pri sobni temperaturi 15-25 °C. Eterično olje se pogosto uporablja v kozmetiki, ker ima močan vonj in dobro prekrije vonj ostalih sestavin kozmetičnih izdelkov. Najdemo ga v kremah, mleku za telo, milih za telo, šamponih, kopelih in pogosto kot dodatek masažnim oljem. Poleg močne arome ima eterično olje sivke tudi zdravilne lastnosti, kot so protivnetno delovanje, antiseptično delovanje, protivnetna in protibakterijska aktivnost ter antioksidativno delovanje (59), (19), (60), (61).

### 3.1.7 Gliceril monostearat

Gliceril monostearat ( $C_{21}H_{42}O_4$ ) je bela ali kremasta vosku podobna trdna snov v obliki zrn, kosmičev ali prahu. Na dotik daje voskast občutek in ima blag vonj ter okus po maščobi. Sestavljen je iz monoacilglicerolov, diacilglicerolov in triacilglicerolov. Njegova

HLB vrednost je 3,8. Topen je v etanolu, etru in oljih, netopen pa je v vodi. Shranjevati ga je potrebno v suhem in hladnem zaprtem prostoru, zaščitenem pred svetlobo. Na splošno velja kot netoksična in nedražeča snov. Gliceril monostearat se uporablja v prehranbeni, farmacevtski in kozmetični industriji, kjer ima vlogo mehčala, emulgatorja, stabilizatorja, topila in lubrikanta. V farmaciji se uporablja kot mazivo pri izdelavi tablet in granul, pri dermalnih farmacevtskih oblikah in pri kozmetičnih izdelkih pa kot stabilizator (45).

### **3.1.8 Glicerol**

Glicerol ali propan-1,2,3-triol je brezbarvna, bistra, higroskopna in viskozna tekočina brez vonja, s sladkim okusom (0,6 krat je bolj sladek od saharoze). Pridobivajo ga iz olj in masti, kot stranski produkt v proizvodnji mil in MK. Pri nizkih temperaturah lahko kristalizira, zato ga je potrebno shranjevati v zaprti posodi v suhem in hladnem prostoru. Glicerol se v farmaciji uporablja za različne aplikacije vključno z peroralno, parenteralno in dermalno, saj ni toksičen in iritirajoč. Uporablja se kot hidrofilno topilo v dermalnih in parenteralnih farmacevtskih oblikah. V kozmetičnih in dermalnih izdelkih za kožo ima vlažilne in mehčalne lastnosti. V peroralnih FO pa se uporablja kot topilo, sladilo, konzervans, povečevalec viskoznosti in tudi kot plastifikator pri filmskem oblaganju (45).

### **3.1.9 Hialuronska kislina**

Hialuronska kislina ali natrijev hialuronat je bele ali sivo-bele barve v obliki prahu ali zrnč. Njena pH vrednost je 5,0-8,5. Je zelo higroskopna snov in je topna v vodi. Shranjevati jo je potrebno na hladnem in suhem v zaprti posodi. Na splošno ni toksična in iritirajoča, pogosto se uporablja v kozmetiki kot sestavina v izdelkih za nego kože in v izdelkih za dermalno ter parenteralno aplikacijo. Hialuronska kislina je eden najpomembnejših vlažilcev v kozmetiki, lahko se uporablja tudi kot mazivo. V terapevtske namene se uporablja za zdravljenje artritisa, premreženi geli s hialuronsko kislino pa se uporabljajo kot dostavni sistemi (45).

### **3.1.10 Hidrolat iz suhocvetnice**

Hidrolat iz suhocvetnice se pridobiva iz cvetov rodu *Helichrysum italicum* s postopkom vodne destilacije. Hidrolat je prozorne barve z nežnim vonjem po medu, pokošenem senu in zeliščih. Pogosto ga najdemo kot sestavino v kozmetičnih izdelkih za nego kože, predvsem v kremah, serumu za obraz, mleku za telo, losjonih, ... Lastnosti hidrolata iz

suhocvetnice so, da pospešuje prekrvavitev, blaži rdečice, deluje protivnetno in pospešuje obnavljanje kože (62), (63).

### 3.1.11 Jojobino olje

Jojobino olje je naravno olje stisnjeno iz semena rastline *Simmondsia chinensis*, ki jo najdemo v južni Arizoni in Kaliforniji ter na severozahodu Mehike. Jojobino olje je bistra tekočina, svetlo rumene barve z blagim vonjem po oreščkih, po kemijski sestavi je vosek, čeprav na videz deluje kot olje. Tališče ima pri 7 °C, njegova zahtevana HLB vrednost pa je okoli 6. Jojobino olje je sestavljeno iz 33,7 % dokozadienojske kisline (C22:2); 30,3 % 11-eikozanojske kisline (C20:1); 14,6 % 9-godoleinske kisline (C20:1); 14,2 % dokozanojske kisline (C22:1); 0,66 % oleinske kisline (C18:1) in 0,24 % palmitinske kisline (C16:1). Jojobino olje se uporablja kot sestavina v kozmetičnih izdelkih, zelo pogosto v naravni kozmetiki. Najdemo ga v losjonih, mleku za telo, šamponih, kremah lahko pa se uporablja kot samo čisto olje za nego kože in las (64), (65).

### 3.1.12 Karitejevo maslo

Karitejevo maslo je naravno maslo, pridelano iz oreščkov afriškega drevesa Karite (*Vitellaria paradoxa*). Ima blag vonj in je belo rumene barve, pri sobni temperaturi je v trdnem agregatnem stanju. Karitejevo maslo vsebuje oleinsko kislino (40-60 %), stearinsko kislino (20-50 %), linolno kislino (3-11 %), palmitinsko kislino (2-9 %) in manj kot 1 % linolenske ter arahidinske kisline. Topno je v alkoholu ali oljih, netopno pa v vodi in ima zahtevano HLB vrednost 8. Na splošno ni toksičen in iritirajoč. Karitejevo maslo je sestavina kozmetičnih in dermalnih izdelkov, kjer ima vlogo vlažilca in mehčala kože. Uporablja se pri izdelavi losjonov, krem, v izdelkih za nego kože po sončenju, mleku za telo in mazilih (66).

### 3.1.13 Kolliphor<sup>®</sup> EL

Kolliphor<sup>®</sup> EL ali polioksil-35-ricinusovo olje je svetlo rumena oljnata tekočina z rahlim vonjem. Ima HLB vrednost 12-14 in se stali pri 26 °C. Vsebuje 83 % lipofilnih komponent, kjer je glavna sestavina glicerol polietilenglikol ricinooleat. Hidrofilni del pa je sestavljen iz prostih etilenglikolov in glicerol etoksilatov. Topen je v ricinusovem olju, kloroformu, olivnem olju, etanolu, vodi, maščobnih alkoholih in MK ter je netoksičen in neiritirajoč za kožo in oči. Kolliphor<sup>®</sup> EL ima vlogo neionskega emulgatorja in topila v



dermalnih in peroralnih pripravkih. V kozmetiki se uporablja predvsem kot solubilizator za dišave in hlapljiva olja v vehiklih, ki vsebujejo 30-50 % v/v alkohola. Primeren je za izdelavo FO, ki vsebujejo eterična olja, v maščobi topne vitamine in druge hidrofobne snovi (45).

#### **3.1.14 Kolliphor<sup>®</sup> RH 40**

Kolliphor<sup>®</sup> RH 40 ali polioksil-40-hidrogenirano ricinusovo olje je bela ali rumenkasta poltrdna snov, ki ima značilen vonj in je v vodni raztopini skoraj brez okusa. Njegovo tališče je 30 °C in HLB vrednost 14-16. Sestavljen je predvsem iz glicerol polietilenglikol oksistearata, ki skupaj z maščobno kislinskimi glicerol poliglikolnimi estri tvorijo hidrofobni del, hidrofilni del pa je sestavljen iz polietilenglikola in glicerol etoksilata. Topen je v ricinusovem olju, kloroformu, olivnem olju, etanolu, vodi, maščobnih alkoholih in MK ter je netoksičen in neiritirajoč za kožo in oči. Uporablja se kot solubilizator za lipofilne vitamine, eterična olja in druge snovi v dermalnih in peroralnih FO ter kot emulgator za maščobe (45).

#### **3.1.15 Ksantanski gumi**

Ksantanski gumi je polisaharid bele barve, brez vonja in v obliki sipkega, finega prahu. Sestavljen je iz ponavljajoče se pentasaharidne enote: dveh glukoz, dveh manoz in glukuronske kisline. Njegov pH je 6,0-8,0 in ker je anionska snov, običajno ni kompatibilna s kationskimi PAS, polimeri ali konzervansi. Ksantanski gumi na splošno ni toksičen in iritanten, določen pa je sprejemljiv dnevni vnos 10 mg/kg telesne teže. Ksantanski gumi ima lahko v kozmetičnih in farmacevtskih izdelkih vlogo stabilizatorja, tvorilca gela, suspenzijskega sredstva in zgoščevala. Pogosto se uporablja v izdelkih za oralno in zunanjo aplikacijo v kozmetičnih izdelkih, kot zgoščevalo in emulgator (45).

#### **3.1.16 Natrijev metilparahidroksibenzoat**

Natrijev metilparahidroksibenzoat ali metil paraben je v obliki brezbarvnih kristalov ali pa bel kristalinični prah, brez vonja in z rahlo pekočim okusom. Potrebno ga je shraniti v suhem in hladnem prostoru. Parabeni niso mutageni, teratogeni in kancerogeni, preobčutljivostna reakcija je redka. Njihov sprejemljiv dnevni vnos je do 10 mg/kg telesne teže. Pogosto se uporablja kot konzervans v kozmetičnih, živilskih in farmacevtskih izdelkih. V kozmetičnih izdelkih je najpogosteje uporabljen konzervans. Natrijev

metilparahidroksibenzoat je učinkovit v širokem pH (4-8) območju in ima širok spekter delovanja na mikroorganizme, najbolj pa je učinkoviti proti kvasovkam in plesnim (45).

### 3.1.17 Olivno olje

Olivno olje se pridobiva iz zrelih plodov oljke (*Olea europaea*) in je bistra, svetlo rumena oljna tekočina. Olivno olje sestavljajo dolgoverižni trigliceridi, prisotni pa so tudi steroli. Maščobne kisline, zaestrene v trigliceridih sestavljajo: miristinska ( $\leq 0,5\%$ ), palmitinska (7,5-20,0 %), palmitoleinska (0,3-5,0 %), heptadekanojska ( $\leq 0,3\%$ ), stearinska (0,5-5,0 %), oleinska (55,0-83,0 %), linolna (3,5-21,0 %), linolenska ( $\leq 0,9\%$ ), arašidna ( $\leq 0,6\%$ ), eikozanojska ( $\leq 0,4\%$ ), behenojska ( $\leq 0,2\%$ ) in lignocerična kislina ( $\leq 1,0\%$ ). Zahtevana HLB vrednost olivnega olja je 7-8. Pri prekomernem zaužitju lahko deluje blago odvajalno, na splošno ni toksično in iritantno. Olivno olje je slabo topno v etanolu, meša pa se z etrom, kloroformom, petroletrom in ogljikovim disulfitom. Uporablja se v mazilih, kremah, obližih, kapsulah, raztopinah in kot vehikel za oljne injekcije, primerno je tudi za FO s ciljno dostavo. Pogosto je prisotno v kozmetičnih izdelkih, kjer ima vlogo emolienta in topila. Ima tudi ugoden učinek na kožo in lase, zato je pogosta sestavina krem, losjonov, šamponov in balzamov za lase (45), (67).

### 3.1.18 Parfumsko olje z vonjem vanilije

Parfumsko olje z vonjem vanilije se pridobiva sintetično in je nadomestek za naravno eterično olje vanilije, ki je zelo drago. Parfumsko olje vanilije je tekoče in svetlo rumene barve, z močnim sladkim vonjem po vaniliji. Skladišči se v suhem prostoru pri sobni temperaturi 15-25 °C. Primerno je samo za zunanjo uporabo; če ga razredčimo ni toksično in ne draži kože. Parfumska olja se pogosto uporabljajo za odišavljenje kozmetičnih izdelkov, kot so mila, kreme, mleko za telo, maslo za telo (68), (69) ...

### 3.1.19 Span<sup>®</sup> 80

Span<sup>®</sup> 80 ali sorbitan monooleat je rumena, viskozna tekočina z značilnim vonjem in okusom. Potrebno ga je hraniti v suhem in hladnem prostoru. Njegova HLB vrednost je približno 4,3 in na splošno je netoksičen in neiritirajoč. Sorbitan monooleat ima lahko vlogo dispergirnega sredstva, neionskega emulgatorja, topila, suspenzijskega sredstva in močila. Pogosto se uporablja v kozmetičnih in farmacevtskih izdelkih kot lipofilna neionska PAS. Vlogo emulgatorja ima najpogosteje pri izdelavi krem in mazil za uporabo na koži (45).

### 3.1.20 Stearinska kislina v prahu

Stearinska kislina je bel ali rumenkasto bel prah z rahlim vonjem in okusom po loju. Potrebno jo je hraniti v suhem in hladnem prostoru. Velja za netoksično in neiritirajočo snov. Dobro je topna v benzenu, kloroformu, etru, ogljikovem tetrakloridu, heksanu, 95 % etanolu, propilen glikolu, netopna pa je v vodi. Stearinska kislina ima vlogo emulgatorja, topila ali maziva pri izdelavi tablet in kapsul. Pogosto se jo uporablja v kozmetiki in farmaciji pri izdelavi izdelkov za oralno, peroralno in dermalno aplikacijo. Pri izdelavi krem, mazil in izdelkih za dermalno aplikacijo ima vlogo emulgatorja in topila (45).

### 3.1.21 Vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat

Vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat ali vitamin E je prozorne do svetlo rjave barve, skoraj brez vonja in v tekočem stanju. V vodi ni topen in ima HLB vrednost okoli 13,2. Pri sobni temperaturi je lahko stabilen do 4 leta. Ne draži oči, lahko pa blago draži kožo. Pogosto ima vlogo antioksidanta, topila, emulgatorja, veziva in suspenzijskega sredstva. Uporablja se v kozmetičnih, živilskih in farmacevtskih izdelkih (45), (70).

## 3.2 NAPRAVE

V preglednici IV so prikazane naprave, ki smo jih uporabili pri laboratorijskem delu.

Preglednica IV: Uporabljene naprave.

NAPRAVA	PROIZVAJALEC	DRŽAVA
<b>Analitska tehtnica: AX623</b>	Sartorius AG	Nemčija
<b>Rotor stator homogenizator: Ultraturrax T25</b>	Janke & Kunkel, IKA®WERKE	Nemčija
<b>Laboratorijski sušilnik: SP - 45</b>	Kambič	Slovenija
<b>Hladilnik</b>	Gorenje	Slovenija
<b>pH meter: SevenCompact™</b>	Mettler toledo	Švica
<b>Merilec električne prevodnosti: MC226</b>	Mettler toledo	Švica
<b>Reometer: Physica MCR 301</b>	Anton Paar	Avstrija

### 3.3 METODE DE LA

#### 3.3.1 Izdelava negovalne kolekcije

Izdelali smo negovalno kolekcijo s suhocvetnico, ki je vsebovala serum za obraz, dnevno in nočno kremo za obraz ter mleko za telo. Vsem izdelkom te negovalne kolekcije je skupno, da so emulzije tipa olje v vodi. V preglednici V je predstavljena sestava formulacij, ki smo jih izbrali za testiranje fizikalne stabilnosti. V nadaljevanju pa bomo predstavili tudi postopek izdelave teh formulacij.

Preglednica V: Sestava posameznega kozmetičnega izdelka negovalne kolekcije s suhocvetnico. (DK-dnevna krema; NK-nočna krema)

	SESTAVINE	Serum	DK	NK	Mleko
FAZA A	Prečiščena voda	75,8%	60,6%	57,1%	71,7%
	Glicerol	10,0%	4,0%	4,0%	10,0%
	Ksantanski gumi	0,3%			0,3%
	Hidrolat suhocvetnice	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
	Hialuronska kislina		1,0%	1,0%	0,1%
FAZA B	Captex 355	3,0%			
	Kolliphor <sup>®</sup> EL	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
	Kolliphor <sup>®</sup> RH40	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
	Olivno olje		10,0%	10,0%	3,0%
	Jojobino olje		6,0%	6,0%	
	Karitejevo maslo			3,0%	2,0%
	Cetilni in stearilni alkohol		5,0%	5,0%	2,0%
FAZA C	Natrijev metilparahidroksibenzoat	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
	Eterično olje Immortelle	0,5%		0,5%	
	Dimetikon		2,0%	2,0%	
	Eterično olje sivke	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
	Parfumsko olje vanilija	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
	Vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat		1,0%	1,0%	1,0%

#### Serum

Za pripravo faze A (hidrofilne komponente) smo najprej na analitski tehtnici (AX623, Sartorius AG, Nemčija ) natehtali ksantanski gumi in glicerol, ki smo jih dobro zmešali. V čašo smo natehtali prečiščeno vodo in hidrolat iz suhocvetnice ter ju s kapalko dodajali, ob stalnem mešanju, zmesi glicerola in ksantanskega gumija. Ko je ksantanski gumi že tvoril gelsko strukturo, smo fazo A postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi B (lipofilne komponente) smo najprej natehtali emulgatorja Kolliphor<sup>®</sup> EL in Kolliphor<sup>®</sup> RH40, nato Captex 355. Omenjeno zmes sestavin iz faze B smo nato postavili v vodno kopel na 75 °C.

Za fazo C smo natehtali eterično olje suhocvetnice, konzervans natrijev metilparahidroksibenzoat in eterično olje sivke ter parfumsko olje z vonjem vanilije.

Ko so bile vse lipidne komponente v fazi B tekoče in sta bili faza A ter B segreti na enako temperaturo, smo jih postopoma zmešali skupaj. Ko sta bili obe fazi dobro zmešani skupaj in sta se že ohladili, smo dodali še fazo C ter vse dobro zmešali s pestilom v pateni. Na koncu smo s citronsko kislino uravnali pH vrednost seruma (S) na  $5,5 \pm 0,5$ .

### Dnevna krema

Za pripravo faze A (hidrofilne komponente) smo najprej na analitski tehtnici natehtali hialuronsko kislino in glicerol ter ju dobro zmešali. Potem smo v čašo natehtali prečiščeno vodo in hidrolat iz suhocvetnice in ju s kapalko dodajali, ob stalnem mešanju, zmesi glicerola in hialuronske kisline. Ko je hialuronska kislina že tvorila gelsko strukturo, smo fazo A postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi B (lipofilne komponente) smo najprej natehtali emulgatorja Kolliphor<sup>®</sup> EL (2,5 %) in Kolliphor<sup>®</sup> RH40, nato olivno olje, jojobino olje ter cetilni in stearilni alkohol. Izdelano zmes lipofilnih komponent smo postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi C smo natehtali dimetikon, konzervans natrijev metilparahidroksibenzoat, antioksidant vserecemni- $\alpha$ -tokoferilacetat, eterično olje sivke in parfumsko olje z vonjem vanilije.

Ko so bile vse lipidne komponente tekoče in sta bili faza A ter B segreti na enako temperaturo, smo jih postopoma zmešali skupaj. Ko sta bili obe fazi dobro zmešani s pestilom v pateni in sta se že ohladili, smo dodali še fazo C ter vse dobro zmešali. Na koncu smo s citronsko kislino uravnali pH vrednost dnevne kreme (DK) na  $5,5 \pm 0,5$ .

### Nočna krema

Za pripravo faze A nočne kreme smo najprej na analitski tehtnici natehtali hialuronsko kislino in glicerol ter ju dobro zmešali. V čašo smo natehtali prečiščeno vodo in hidrolat iz

suhocvetnice ter ju s kapalko dodajali, ob stalnem mešanju, zmesi glicerola in hialuronske kisline. Ko je hialuronska kislina že tvorila gelsko strukturo, smo fazo A postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi B smo sprva natehtali emulgatorja Kolliphor<sup>®</sup> EL in Kolliphor<sup>®</sup> RH40, nato olivno olje, jojobino olje, cetilni in stearilni alkohol ter karitejevo maslo. Zmes smo postavili v vodno kopel na 75 °C.

Za pripravo faze C smo natehtali eterično olje suhocvetnice, dimetikon, konzervans natrijev metilparahidroksibenzoat, antioksidant vsraceremni- $\alpha$ -tokoferilacetat in eterično olje sivke ter parfumsko olje z vonjem vanilije.

Ko so vse lipidne komponente postale tekoče in sta bili faza A ter B segreti na enako temperaturo, smo jih postopoma zmešali skupaj. Obe fazi smo dobro zmešali s pestilom v pateni in ko sta se že ohladili, smo dodali še fazo C ter vse dobro zmešali. Na koncu pa smo s citronsko kislino uravnali pH vrednost nočne kreme (NK) na  $5,5 \pm 0,5$ .

#### Mleko za telo

Za pripravo faze A mleka za telo smo najprej na analitski tehtnici natehtali hialuronsko kislino, ksantanski gumi in glicerol in jih dobro zmešali. V čašo smo natehtali prečiščeno vodo in hidrolat iz suhocvetnice ter ju s kapalko dodajali, ob stalnem mešanju, zmesi glicerola, ksantanskega gumija in hialuronske kisline. Ko sta hialuronska kislina in ksantanski gumi že tvorila gelsko strukturo, smo fazo A postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi B smo najprej natehtali emulgatorja Kolliphor<sup>®</sup> EL, Kolliphor<sup>®</sup> RH40, olivno olje, cetilni in stearilni alkohol, karitejevo maslo in zmes lipofilnih komponent postavili v vodno kopel na 75 °C.

Pri fazi C smo natehtali konzervans natrijev metilparahidroksibenzoat, antioksidant vsraceremni- $\alpha$ -tokoferilacetat, eterično olje sivke in parfumsko olje z vonjem vanilije.

Ko so bile vse lipidne komponente tekoče in sta bili faza A ter B segreti na enako temperaturo, smo jih postopoma zmešali skupaj s pestilom v pateni. Ko sta bili obe fazi dobro zmešani in sta se že ohladili smo dodali še fazo C ter vse dobro premešali. Na koncu pa smo s citronsko kislino uravnali pH vrednost mleka za telo (M) na  $5,5 \pm 0,5$ .

Vsako formulacijo smo izdelali v količini 200 g in jo razdeli na štiri dele v steklene lončke po 50 g. Vseh 16 lončkov smo označili z imenom izdelka, datumom izdelave in z oznakami - sobna temperatura ( $T_s$ ), sušilnik (40 °C), hladilnik (hlad.) in cikli; glede na to, kje jih bomo starali.

### **3.3.2 Izotermno staranje negovalne kolekcije**

Postopek staranja je potekal tako, da smo vsako izbrano formulacijo razdelili na tri dele. Prvi vzorec smo dali na 4 °C v hladilnik (Gorenije, Slovenija), drugi vzorec na 40 °C v laboratorijski sušilnik (SP – 45, Kambič, Slovenija), tretji vzorec pa smo pustili na sobni temperaturi 20-23 °C. Vseh 12 vzorcev smo pri omenjenih pogojih starali 90 dni. Vzorcem smo med staranjem v vmesnih točkah (ob času 0, 7. dan, 14. dan, 30. dan, 45. dan, 60. dan, 75. dan, 90. dan) merili pH vrednost, električno prevodnost in viskoznost. Z opazovanjem vzorcev med staranjem, merjenjem fizikalnih parametrov in statistično obdelavo meritev smo ugotavljali kritične dejavnike, ki so vplivali na fizikalno stabilnost izdelkov.

### **3.3.3 Neizotermno staranje negovalne kolekcije**

Neizotermno staranje je potekalo kot temperaturno ciklanje. En cikel je trajal 72 ur. Izbrana formulacija je bila prvih 24 ur na temperaturi 40 °C v laboratorijskem sušilniku, naslednjih 24 ur na 4 °C v hladilniku in zadnjih 24 ur na sobni temperaturi. Izvedli smo deset ciklov, fizikalne parametre - pH vrednost, električno prevodnost in viskoznost pa smo izmerili ob času 0 in po koncu 10. cikla. Med vsakim ciklom smo opazovali in beležili morebitne spremembe v strukturi, videzu in barvi izdelkov. Tudi s to metodo smo ugotavljali fizikalno stabilnost negovalne kolekcije s suhocvetnico.

### **3.3.4 Vrednotenje negovalne kolekcije med staranjem**

Po izdelavi smo izdelke negovalne kolekcije pustili stati 24 ur, nato smo jim izmerili pH vrednost, električno prevodnost in viskoznost. Te vrednosti smo označili kot izhodne vrednosti, izvedene ob času 0 ( $t_0$ ). Po enakem postopku smo iste fizikalne parametre izmerili vzorcem pri pospešenem staranju po vnaprej določenih časovnih intervalih.

#### pH vrednost

Vsem vzorcem smo s pH metrom (SevenCompact™, Mettler toledo, Švica) izmerili pH vrednost na 0,001 pH enote natančno in temperaturo vzorca na 0,1 °C natančno.

### Električna prevodnost

Vsem vzorcem smo izmerili električno prevodnost z merilcem električne prevodnosti (MC226, Mettler toledo, Švica)  $1 \mu\text{S}/\text{cm}$  natančno in temperaturo vzorca na  $0,1 \text{ }^\circ\text{C}$  natančno.

### Viskoznost

Vzorcem smo določili viskoznost z rotacijskim reometrom (Physica MCR 301, Anton Paar, Avstrija) s sistemom stožec-ploščica (CP50-2, premer  $R = 49,961 \text{ mm}$ ,  $\alpha = 2,001^\circ$ ) pri  $23 \text{ }^\circ\text{C}$ . Meritve ob času 0 in ob času 90 dni smo izvedli v dveh ponovitvah, ostalih meritev pa nismo ponavljali. Izmerili smo 30 točk, pri čemer smo povečali strižno hitrost od 0 do  $100 \text{ s}^{-1}$  v času 200 s (up krivulja) ter jo nato z enako hitrostjo zmanjšali na izhodiščno vrednost (down krivulja). S tem smo dobili podatke za odvisnost strižne napetosti od strižne hitrosti in odvisnost viskoznosti od strižne hitrosti. Ker so nas pri spremljanju fizikalne stabilnosti zanimale zgolj relativne vrednosti in ker je primerjava celotnih viskoznostnih krivulj nepregledna, smo se odločili, da bomo primerjali viskoznost le v eni točki, v različnih časih merjenja, pri izbrani strižni hitrosti  $14,7 \text{ s}^{-1}$ .



#### 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Izdelani negovalni kolekciji z aktivnimi učinkovinami suhocvetnice, ki so bodisi v hidrolatu bodisi v eteričnem olju, smo proučevali fizikalno stabilnost emulzijskih sistemov s postopkom izotermnega in neizotermnega staranja. Vzorcem smo med izotermnim staranjem v posameznih časovnih intervalih (ob času 0, 7. dan, 14. dan, 30. dan, 45. dan, 60. dan, 75. dan, 90. dan) merili pH vrednost, električno prevodnost in viskoznost, pri neizotermnem staranju pa smo meritve opravili ob času 0 in po koncu staranja. Glavni namen določanja stabilnosti emulzijskih sistemov je določiti rok uporabe izdelkov pri predpisanih pogojih uporabe.

Emulzije so termodinamsko nestabilni sistemi. Razlog za nestabilnost je velika medfazna energija, ki je odvisna od medfazne napetosti oljne in vodne faze ter površine med obema fazama. Pojave fizikalne nestabilnosti emulzij razdelimo na reverzibilne (flokulacija, sedimentacija in flotacija) in ireverzibilne (koalescenca in Ostwaldova rast) (24), (31):

- **Flokulacija** je agregacija, pri kateri se kapljice dispergirane faze združujejo v večje agregate. Večino takih sistemov lahko enostavno redispergiramo z rahlim stresanjem, ker se delci združujejo s šibkimi van der Waalsovimi vezmi.
- **Sedimentacija** je usedanje kapljic, ki je posledica delovanja gravitacijske ali centrifugalne sile. To se zgodi, kadar te sile presežejo termično gibanje kapljic (Brownovo gibanje) in se večje kapljice, če imajo večjo gostoto od medija, hitreje gibljejo proti dnu.
- **Flotacija** je proces, ki je nasproten sedimentaciji, kjer se kapljice zaradi manjše gostote od medija zbirajo na površini. Pojav je značilen za emulzije tipa O/V.
- **Koalescenca** ali zlitje kapljic nastopi, ko se dve kapljici približata in zlijeta skupaj, kar vodi v nastanek vedno večjih kapljic. Do zlitja kapljic pride zaradi neustrezne izbire emulgatorja ali nepopolnega prekritja medfazne površine. Ponavadi vodi do popolne ločitve faz.
- **Ostwaldova rast** je pojav, pri katerem velike kapljice rastejo na račun majhnih. Pogoji za nastanek Ostwaldove rasti je, da so kapljice notranje faze deloma topne v zunanji fazi. Molekule manjših kapljic se hitreje raztopijo in difundirajo zunanjo fazo k večjim kapljicam, kar vodi do postopne ločitve faz. Pojav je bolj kot za emulzije značilen za suspenzije.

#### 4.1 SPREMLJANJE ORGANOLEPTIČNIH LASTNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM

Glede na organoleptični pregled homogenosti, mazljivosti, ustrezne konsistence in barve izdelanih formulacij po izotermnem staranju, je bil najobstojnejši izdelek mleko za telo (M). Od vseh preučevanih formulacij je M tudi edina obstojna formulacija pri vseh temperaturnih obremenitvah. M je imelo ustrezno homogenost, mazljivost in barvo pri vseh temperaturnih obremenitvah, vzorci so se med seboj nekoliko razlikovali le v konsistenci. V primerjavi z vzorcem na sobni T je imel vzorec, ki je bil staran v hladilniku, bolj čvrsto, vzorec, staran pri 40 °C, pa manj čvrsto konsistenco, vendar še vedno sprejemljivo.

Nočna krema (NK) in dnevna krema (DK) sta bili stabilni pri pospešenem staranju pri 4 °C in pri sobni T. Pri teh dveh T med staranjem nismo opazili sprememb v homogenosti, mazljivosti in barvi. Vzorca sta se razlikovala le v konsistenci, ki je bila pri obeh kremah, ki sta bili starani v hladilniku, bolj čvrsta kot pri sobni T. Najbolj čvrsto strukturo izmed vseh izdelkov negovalne kolekcije pri vseh temperaturnih obremenitvah je imela NK. Obe formulaciji sta se razslojili pri 40 °C po 14 dneh pospešenega staranja. Razslojitev smo opazili tako, da smo s strani zatemnjene stekleničke (tjavo steklo), v kateri je bil vzorec, videli dva ločena sloja. Zgornji gostejši sloj je bil bele barve, spodnji sloj pa je bil rahlo rjavo obarvan in bolj tekoč. Pri obeh formulacijah, ki sta bili starani pri povišani T, je prišlo do porušitve homogenosti, spremembe barve in konsistence.

Formulacija serum za obraz (S) je bila najslabše obstojna, saj vzorec ni bil več stabilen po enem mesecu staranja pri 40 °C. Fizikalno nestabilen je bil tudi vzorec, ki smo ga hranili na sobni T. Oba vzorca po razslojitvi nista bila homogena, na zgornjem sloju smo opazili oljne madeže. S, ki smo ga starali pri 4 °C, je po organoleptični presoji ostal stabilen. Pri vseh temperaturnih obremenitvah smo pri S opazili spremembe samo pri homogenosti vzorcev, pri mazljivosti, barvi in konsistenci izdelka pa sprememb nismo zaznali.

Pri postopku izotermnega staranja smo ugotovili, da je vzrok razslojitve pri NK, DK in S povišana T, saj so bile tri od štirih formulacij pri povišani T fizikalno nestabilne; torej je povišana temperatura najbolj indikativen dejavnik fizikalne stabilnosti.

#### 4.2 SPREMINJANJE pH VREDNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM

Naloga kože je zaščita telesa pred zunanjimi vplivi, obenem pa omogoča izmenjavo vlage iz telesa in obratno. Glede na stanje telesa in okoljske pogoje se pH kože giblje med 4 in 6. Naravno kisel plašč sestavljajo mlečna kislina in aminokislina, ki so razgradnji produkt znoja ter maščobne kisline, ki nastanejo z razpadom sebuma in so odgovorne za vzdrževanje pH na koži. Pomemben je za ključne funkcije kože, kot so aktivacija encimov na površini kože, vzdrževanje kožne bariere in regulacija mikroflore (71). Če je pH vrednost kozmetičnih ali farmacevtskih izdelkov, ki jih nanašamo na kožo previsoka, je lahko posledica razdraženost kože ali pa celo trajno vpliva na zaščitno funkcijo kože (72).

Pri emulzijskih sistemih sta poleg fizikalne pomembni tudi mikrobiološka in kemijska stabilnost. Spremembe pH vrednosti med staranjem emulzijskih sistemov, s katerim sicer primarno proučujemo fizikalno stabilnost, nakazujejo bolj na mikrobiološko in kemijsko, kot na fizikalno stabilnost. Ker so procesi med seboj povezani, kemijska in mikrobiološka nestabilnost velikokrat vodita tudi v fizikalno nestabilnost (31). pH vrednost emulzijskih sistemov je pomembna zaradi mikrobiološke kakovosti, saj so na primer konzervansi učinkoviti samo v določenem pH območju in zato nihanje pH vrednosti ni zaželeno. Spremembe pH vrednosti lahko vplivajo tudi na kemijsko nestabilnost emulzij, saj lahko sestavine pri spremembi pH vrednosti tvorijo interakcije med seboj, vse to pa lahko vodi v fizikalno nestabilnost (ločitev vodne in oljne faze ...).

Ko smo izdelali emulzije, jih nismo takoj izpostavili stresnim pogojem, ampak smo počakali 24 ur, da se je emulzijski sistem uravnotežil. Pred postopkom izotermnega in neizotermnega staranja smo vsem vzorcem izmerili temperaturo, ki je bila približno 23 °C in pH vrednost okoli 5,6. Tako smo določili začetne vrednosti v času 0 ( $t_0$ ). Med samim postopkom staranja smo izvajali meritve po 7., 14., 30., 45., 60., 75. in 90. dneh; vse meritve so podane v preglednici VI.

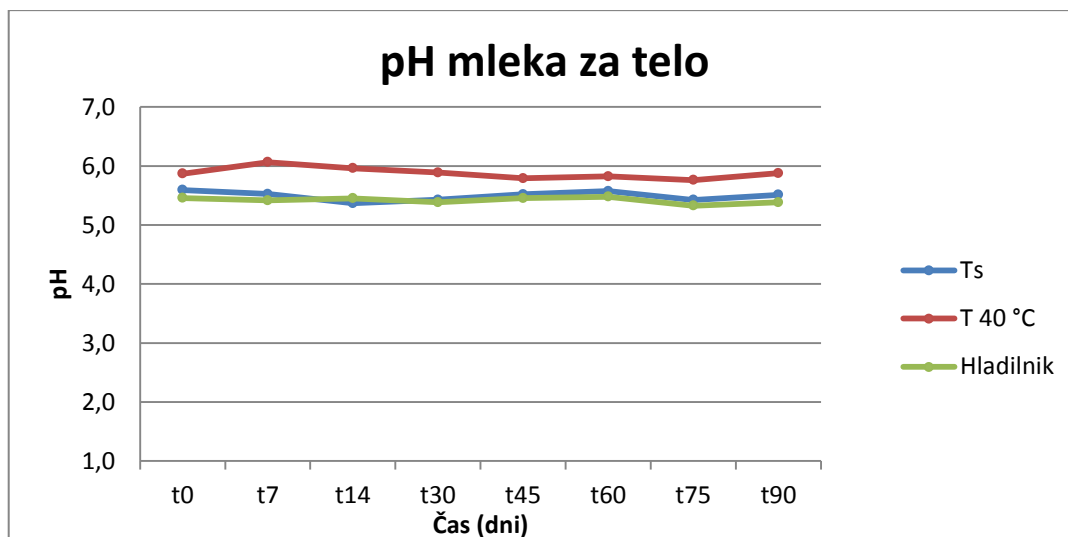
Preglednica VI: Rezultati izmerjenih pH vrednosti vzorcev med postopkom staranja. (**Ts** - sobna temperatura; **T 40 °C** - vzorec izpostavljen T pri 40 °C; **hladilnik** - vzorec izpostavljen T 4 °C (v hladilniku); **S**-serum; **NK**-nočna krema; **DK**-dnevna krema; **M**-mleko za telo; **t0**-meritev pri času 0, **t7**- meritev po 7 dneh staranja, **t14**- meritev po 14 dneh staranja...; **R**- razslojitev vzorca). Pri vseh meritvah so podane tudi natančne temperature (T).

Vzorci	t0		t7		t14		t30		t45		t60		t75		t90	
	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)	pH	T (°C)
S Ts	5,77	22,8	5,81	20,7	5,80	19,9	5,80	20,3	R							
S T 40 °C	5,80	22,7	5,75	22,7	5,76	24,7	R									
S hladilnik	5,76	22,7	5,84	20,6	5,70	18,3	5,78	19,2	5,85	18,5	5,90	22,3	5,78	20,0	5,70	22,9
NK Ts	5,47	22,4	5,55	19,8	5,55	19,6	5,66	19,1	5,77	19,8	6,03	21,9	6,04	20,1	5,84	23,7
NK T 40 °C	5,55	23,6	6,14	24,8	R											
NK hladilnik	5,61	24,3	5,95	20,4	5,84	17,9	6,01	22,0	5,98	18,1	5,99	22,9	5,93	20,8	6,04	23,9
DK Ts	5,69	23,5	5,69	20,4	5,65	19,8	5,71	19,3	5,96	20,9	6,23	22,4	6,11	22,1	6,26	23,5
DK T 40 °C	5,59	23,3	5,74	25,5	R											
DK hladilnik	5,63	22,8	5,44	19,6	5,48	18,1	5,61	19,0	5,70	18,2	5,72	23,3	5,72	20,5	5,65	23,2
M Ts	5,59	23,7	5,53	20,3	5,37	19,6	5,43	19,8	5,52	21,1	5,58	22,6	5,42	22,5	5,51	22,6
M T 40 °C	5,87	24,9	6,07	26,9	5,96	24,2	5,89	23,4	5,79	23,6	5,82	22,9	5,76	21,8	5,88	23,1
M hladilnik	5,46	24,8	5,42	19,5	5,45	17,9	5,38	19,1	5,45	18,3	5,48	22,5	5,33	20,9	5,38	32,2

Pri M, ki je bila edina organoleptično stabilna formulacija pri vseh pogojih staranja, smo zaznali minimalna nihanja pH vrednosti, največ za 0,5 enote, kar je prikazano na sliki 4. Na pH vrednost vzorcev ni vplivala niti povišana niti znižana temperatura.

Formulacija NK ni bila obstojna pri T 40 °C, vzorec se je pri tej T razslojil po 14. dneh, kjer se je tudi pH vrednost povečala za 0,6 pH enote. Pri sobni temperaturi je bil vzorec obstojen, pH vrednost je nihala za največ 0,5 enote, nihanje je bilo najbolj izrazito po 60. in 75. dneh. Tudi pri T hladilnika je bil vzorec obstojen, pH vrednost pa se je spreminjala podobno kot pri sobni T z največjim odklonom za 0,4 enote.

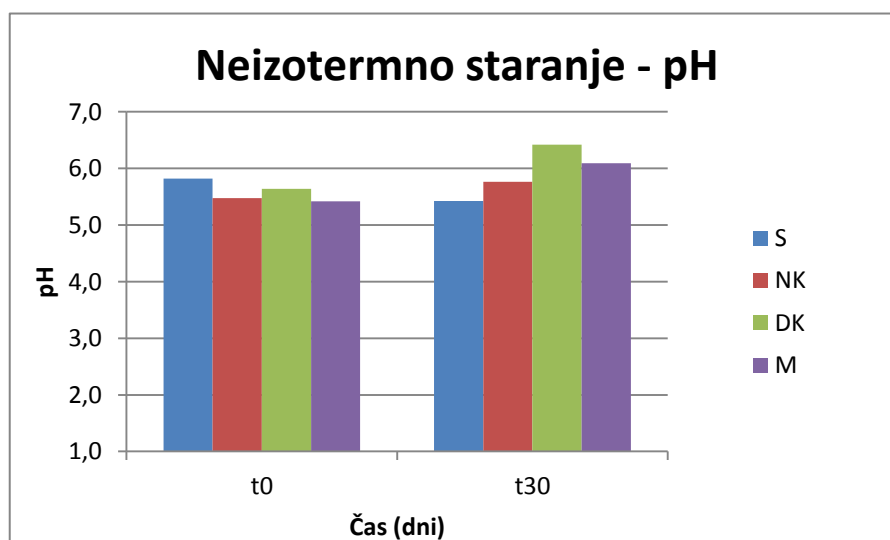
DK ravno tako ni bila obstojna pri T 40 °C, vzorec se je, tako kot NK, razslojil po 14. dneh, pH vrednost pa se je tedaj povečala za 0,15 pH enote od 5,59 do 5,74. Pri ostalih dveh temperaturah je bil vzorec obstojen. pH vrednost je po 90. dneh pri sobni T narasla za 0,5 pH enote na 6,26, pri T hladilnika pa je bilo nihanje pH minimalno.



Slika 4: Vpliv pogojev staranja na spreminjanje pH vrednosti izdelka mleko za telo (M). (t0-meritev pri času 0, t7- meritev po 7. dneh staranja, t14- meritev po 14. dneh staranja...)

pH vrednost S se med staranjem pri T 40 °C, sobni T in v hladilniku skoraj ni spreminjala. Pri S in DK pH vrednost skoraj ni nihala, a sta se vzorca pri 40 °C razslojila, tako kot pri nočni kremi, kjer se je pH vrednost povečala za 0,6 pH enote. Potrdili smo, da spremembe pH niso dober indikator fizikalne stabilnosti, pač pa nakazujejo na kemijsko oz. mikrobiološko nestabilnost. V našem primeru so bile spremembe pH vrednosti fiziološko sprejemljive.

Pri izvajanju pospešenih testov staranja smo opravili meritve pH vrednosti ob času 0 ter po 30. dneh oz. 10. ciklih, rezultati meritev so prikazani na sliki 5.



Slika 5: Primerjava nihanja pH vrednosti pred (t0) in po (t30) izvajanju neizotermnega staranja.

Pri pospešenih testih staranja je bilo nihanje pH vrednosti po 10 ciklih največje pri DK, in sicer se je pH vrednost povečala za 0,78 pH enote. Sledi M, kjer se je pH vrednost povečala za 0,67 pH enote. Pri S se je pH vrednost znižala za 0,4 pH enote, medtem ko se je pri NK povečala za 0,3 pH enote. Kot je razvidno iz slike 5, je pri neizotermnem staranju prišlo do manjšega odstopanja od začetne pH vrednosti, ki je bilo še vedno v sprejemljivem pH območju za nanos na kožo. Pri neizotermnem staranju so vsi vzorci, razen S, v obdobju 30 dni ostali fizikalno stabilni.

#### 4.3 SPREMINJANJE ELEKTRIČNE PREVODNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM

Električna prevodnost je odvisna od tipa emulzije. Emulzije tipa O/V imajo visoko električno prevodnost, emulzije tipa V/O pa le neznatno. Padanje električne prevodnosti iste emulzije, ki je merjena v različnih časovnih intervalih, je rezultat povečanja kapljic razpršene faze. Če je emulzija O/V stabilna, se prevodnost ne zmanjša ali pa se zmanjša minimalno. Za emulzije tipa V/O velja, da bolj kot so stabilne, manjša je električna prevodnost, ker je porazdelitev kapljic vodne faze finejša (73). Električna prevodnost je odvisna od T merjenja, in sicer se s povišanjem T veča (74). To lepo prikažejo podatki za prečiščeno vodo. Z nihanjem temperature niha tudi vrednost električne prevodnosti prečiščene vode. Pri posameznih pogojih se prečiščeni vodi električna prevodnost najbolj poveča pri sobni temperaturi (preglednica VII), saj je razlika v električni prevodnosti pri 20 in 25 °C za 0,8  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

Preglednica VII: Zahteva za specifično prevodnost prečiščene vode pri določeni T (22).

T (°C)	Specifična prevodnost ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5

Ko se je emulzijski sistem uravnovežil (po 24 urah), smo pred postopkom izoternega in neizoternega staranja vsem vzorcem izmerili električno prevodnost in temperaturo, ki je bila okoli 23 °C. Tako smo določili začetne vrednosti električne prevodnosti v času 0 ( $t_0$ ).

Med samim postopkom pospešenega staranja smo izvajali meritve po 7., 14., 30., 45., 60., 75. in 90. dneh; vse meritve so podane v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Izmerjene vrednosti električne prevodnosti ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) za vse preiskovane vzorce. Poleg so podane tudi T meritve.

Vzorci	t0		t7		t14		t30		t45		t60		t75		t90	
	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)	$\mu\text{S}/\text{cm}$	T (°C)
S Ts	1731	22,7	1671	21,0	1679	20,3	1665	21,5	R							
S T 40 °C	1724	22,7	1760	22,8	1447	21,3	R									
S hladilnik	1719	23,0	1682	21,0	1665	19,1	1703	22,1	1626	21,1	1321	21,0	1651	19,6	1653	22,3
NK Ts	789	23,1	618	21,7	557	19,9	611	22,1	588	21,7	594	22,1	589	20,8	681	22,7
NK T 40 °C	638	23,3	386	23,3	R											
NK hladilnik	811	23,3	948	20,0	1089	19,6	1151	21,4	1069	19,7	840	21,3	1060	20,2	1026	22,0
DK Ts	825	23,8	650	22,7	647	20,1	609	20,7	614	22,1	626	22,2	580	21,4	625	22,5
DK T 40 °C	671	23,1	281	24,3	R											
DK hladilnik	923	23,3	997	20,6	1126	19,0	1292	21,6	1340	19,7	1094	21,1	1141	19,9	1123	21,5
M Ts	839	23,4	552	21,8	495	20,0	441	20,6	422	21,9	382	22,2	391	22,3	390	23,9
M T 40 °C	856	23,9	580	24,3	500	23,9	578	23,4	513	23,5	252	23,0	304	21,5	342	23,7
M hladilnik	865	23,4	873	20,1	993	19,3	1181	21,5	1141	20,8	954	21,0	1133	20,0	1070	22,4

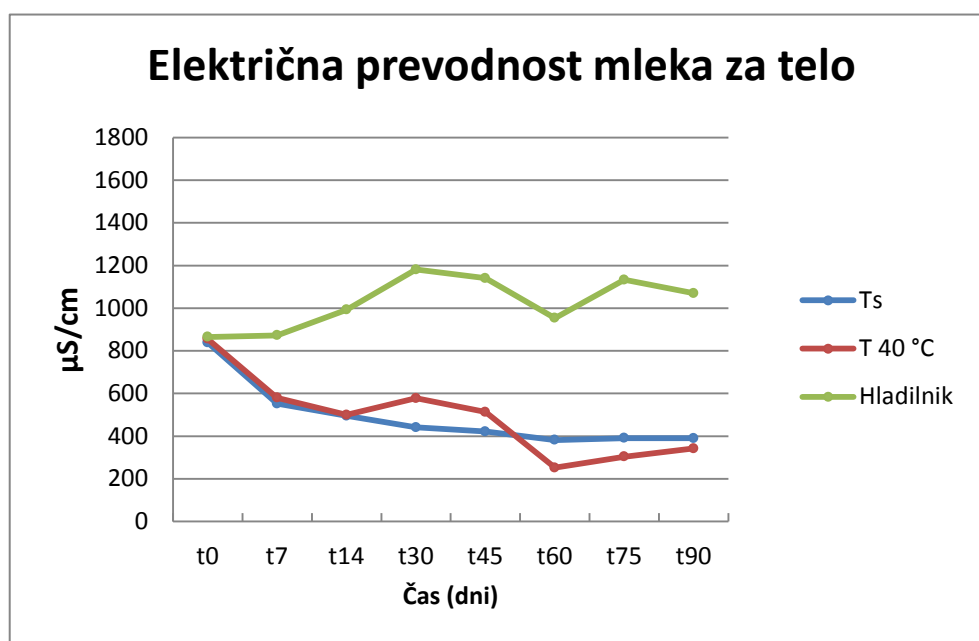
Vsem formulacijam je skupno, da so vrednosti električne prevodnosti med staranjem pri sobni temperaturi in T 40 °C padale glede na začetno vrednost. Pri vzorcih M, DK in NK, ki so se starali pri nizkih temperaturah v hladilniku, pa je električna prevodnost narasla glede na začetno vrednost, kar se ujema z literaturnimi podatki. T je pomemben dejavnik pri merjenju električne prevodnosti, zaradi razlike v T vzorca pri analizi so možna manjša odstopanja, ki pa so v primerjavi z dejanskim odstopanjem minimalna. Razlike v vrednostih električne prevodnosti pripisujemo dejstvu, da je bila elektroda pri vsakem merjenju na drugačni globini vzorca, kar je verjetno tudi vzrok za eksperimentalne napake.

Pri S, NK in DK, ki so bili starani pri povišani T 40 °C, je prišlo do ločitve faz in tudi meritve kažejo velik padec električne prevodnosti glede na začetno vrednost, kar ni lastnost stabilnih emulzij tipa O/V. Lahko bi sklepali, da drastičen padec električne prevodnosti pri S, NK in DK napove ločitev faz, še preden je razslojitev vidna.

Največjo električno prevodnost pri času 0 je imel S; znašala je 1719-1731  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , nato M s povprečno začetno vrednostjo 850  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , sledi DK z električno prevodnostjo 806  $\mu\text{S}/\text{cm}$  in NK z najnižjo vrednostjo 746  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Začetne vrednosti električne prevodnosti so se med samimi formulacijami zelo razlikovale in jih lahko koreliramo z deležem vode v

posamezni formulaciji. Največji delež vode je vseboval S (75,8 %), sledi M z 71 % vode in DK s 60 % vode. Najmanj vode je vsebovala NK, in sicer 57 %, ki je imela tudi najnižjo povprečno električno prevodnost.

Na električno prevodnost vpliva tudi konsistenca sistema, in sicer obratno sorazmerno, tako je imela NK najnižjo povprečno začetno električno prevodnost in najbolj čvrsto konsistenco. Začetna električna prevodnost DK je bila za 60  $\mu\text{S}/\text{cm}$  višja od NK, njena konsistenca pa je bila manj čvrsta. M za telo je imelo za 100  $\mu\text{S}/\text{cm}$  višjo začetno prevodnost od NK, po izgledu je viskozna tekočina. Začetna električna prevodnost S je bila najvišja, za 1000  $\mu\text{S}/\text{cm}$  višja od NK, od drugih treh formulacij se je S razlikoval tudi po konsistenci, saj je bil najbolj tekoč.



Slika 6: Primerjava spreminjanja električne prevodnosti med staranjem M pri različnih T.

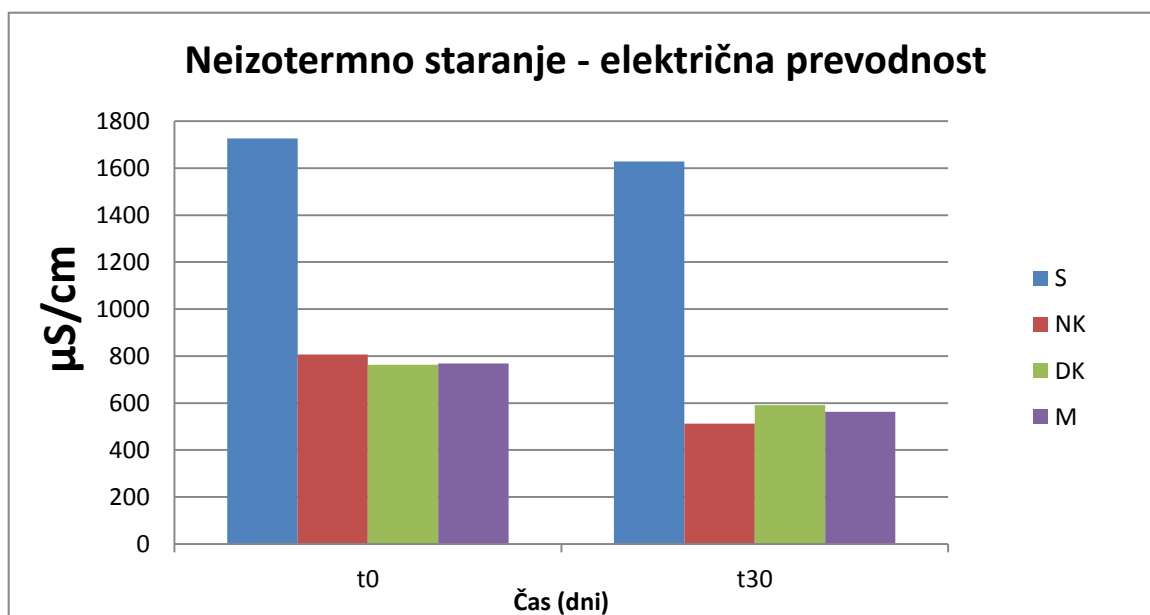
Natančno dinamiko spreminjanja električne prevodnosti za formulacijo M pri pospešenem staranju prikazuje slika 6. Razvidno je, da je električna prevodnost v hladilniku in pri temperaturi 40 °C precej nihala. Pri sobni temperaturi je električna prevodnost postopoma padla in se nato ustalila. Začetne vrednosti električne prevodnosti pri vseh treh vzorcih so znašale približno 850  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , na koncu staranja pa je imel vzorec, ki je bil staran pri najvišji T, najnižjo električno prevodnost 342  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Vzorcju, ki je bil staran v hladilniku, se je električna prevodnost s časom povečevala in je bila v vseh časovnih točkah višja od



vrednosti pri sobni in povišani T. Podobno nihanje, kot je prikazano na sliki 6, smo zaznali tudi pri ostalih emulzijah (S, DK, NK).

Pri izvajanju neizotermnega staranja smo opravili meritve električne prevodnosti in T ob času 0 in po 30 dneh oz. 10 ciklih, rezultati meritev so prikazani v sliki 7.

Pri neizotermnem staranju se je električna prevodnost pri vseh štirih formulacijah zmanjšala. Najmanjši padec EP je bil pri S za 100  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , sledila je DK, M in NK, kjer se je električna prevodnost zmanjšala za tretjino vrednosti (približno 200  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ).



Slika 7: Primerjava vrednosti električne prevodnosti pred ( $t_0$ ) in po končanih 10 ciklih ( $t_{30}$ ).

Po 10 ciklih so vsi vzorci, razen S, ostali stabilni. Pri vseh treh stabilnih formulacijah so končne vrednosti EP podobne 500-600  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Pri fizikalno nestabilni formulaciji - S, pa je električna prevodnost padla najmanj glede na začetno vrednost. Iz tega lahko zaključimo, da meritve samo ob začetku in koncu ciklov niso najbolj relevantne za napovedovanje fizikalne stabilnosti.

#### 4.4 SPREMINJANJE VISKOZNOSTI EMULZIJSKIH SISTEMOV MED POSPEŠENIM STARANJEM

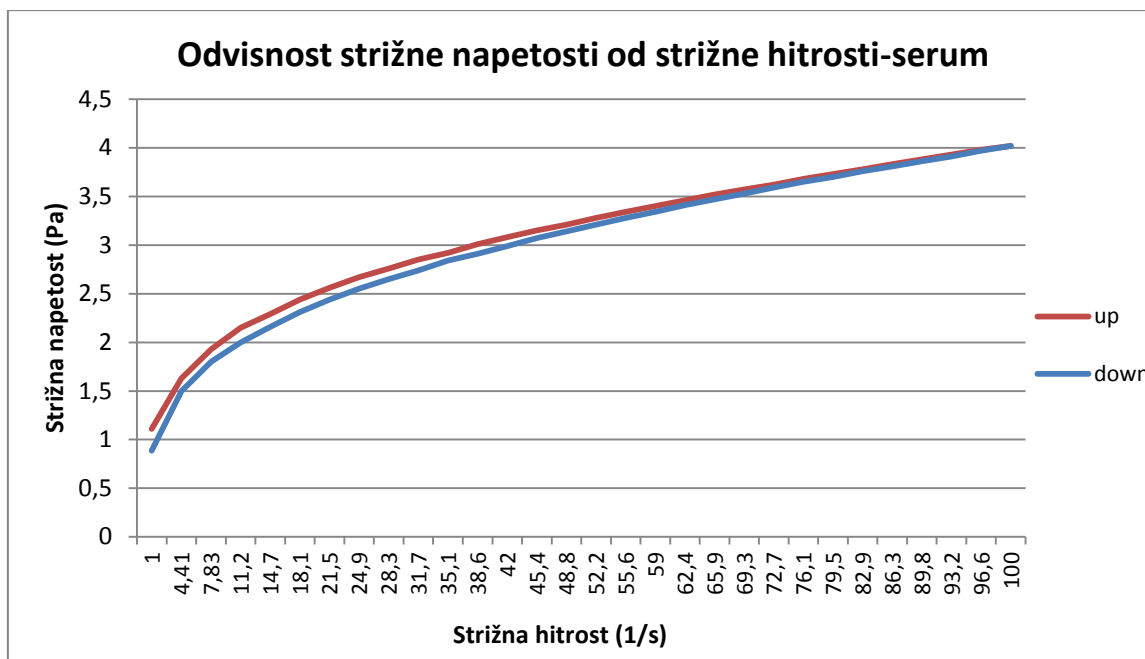
Reometrija je primerna metoda za spremljanje fizikalne stabilnosti tekočih in poltrdnih sistemov. Viskoznost emulzij najbolj enostavno merimo z rotacijskimi viskozometri pri

različnih strižnih obremenitvah. Ta metoda je destruktivna in med meritvijo viskoznosti pride do porušitve strukture sistema. Viskoznost je odraz strukture, ker s strižno obremenitvijo porušimo šibke povezave med tekočo in trdno fazo. Pri spremljanju fizikalne stabilnosti nas bolj kot absolutne vrednosti viskoznosti zanimajo spremembe med staranjem. V preiskovanem času, ki je odvisen od roka uporabe, se pri fizikalno stabilnem sistemu izmerjene vrednosti praviloma ne spreminjajo veliko. Pri stabilnih emulzijskih sistemih se viskoznost po začetnem dvigu ali padcu praktično ne spremeni (31).

Sisteme v grobem delimo na idealne ali newtonske, ki se ravnaajo po Newtonovem zakonu in realne ali ne-newtonske. Glede na reološko obnašanje razvrščamo sisteme na štiri skupine (24):

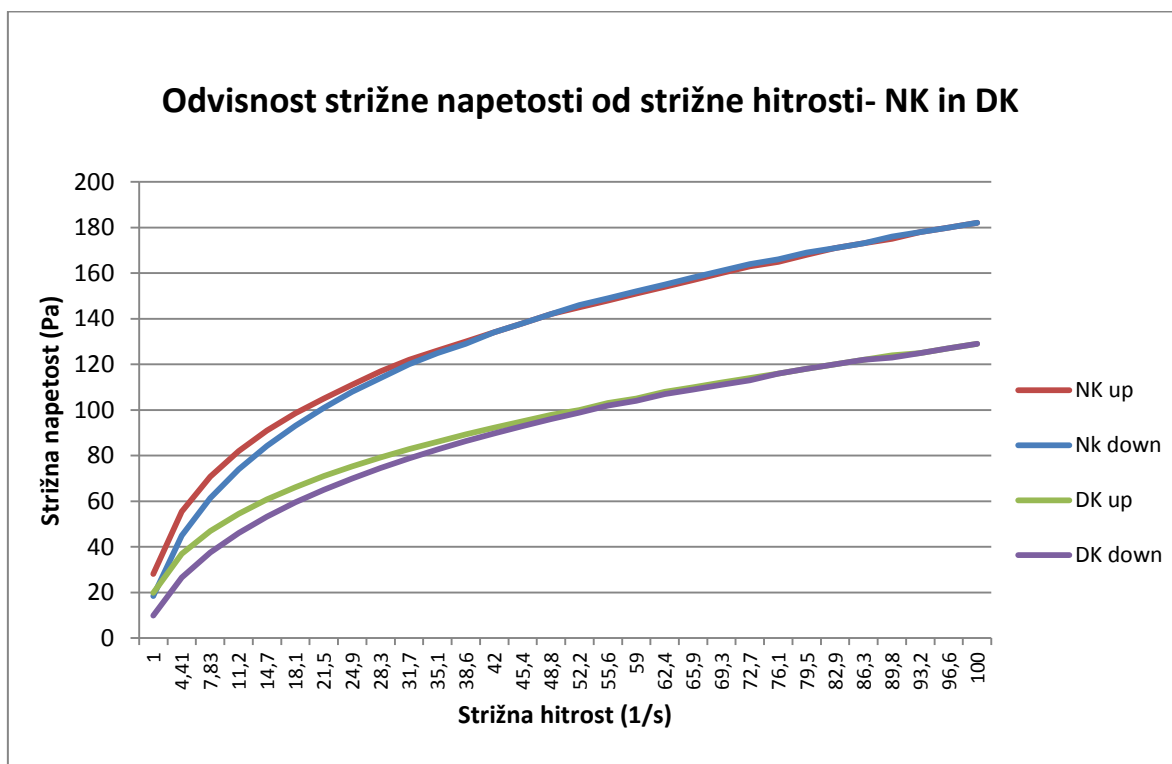
- Newtonov ali idealni sistem: najpreprostejša oblika toka (glicerol). To so idealizirane tekočine, pri katerih je viskoznost neodvisna od mehanske obremenitve in njenega trajanja.
- Pseudoplastični sistemi: za njih je značilno, da se viskoznost z večanjem obremenitve oz. z naraščajočo strižno hitrostjo zmanjšuje (polimerne raztopine).
- Plastični sistemi: od pseudoplastičnih sistemov se razlikujejo v tem, da začnejo teči takrat, kadar nanje delujemo z večjo silo od notranje sile, ki se upira porušenju strukture (disperzije).
- Dilatantni sistemi: so zelo redki. Tem sistemom se s povečanjem strižne hitrosti povečuje tudi viskoznost, medtem ko se pseudoplastičnim sistemom viskoznost zmanjšuje.

Osnovno reološko obnašanje izdelanih sistemov smo opredelili s pomočjo reograma, ki prikazuje odvisnost strižne napetosti od strižne hitrosti. Podatke smo dobili tako, da smo najprej povečali strižno hitrost v intervalu 0-100 s<sup>-1</sup> (up krivulja), nato smo jo zmanjšali z enako hitrostjo (down krivulja). Uporabili smo rotacijski reometer, meritve smo izvajali pri 23 °C s sistemom stožec-plošča (CP50-2, premer R = 49,961 mm,  $\alpha = 2,001^\circ$ ). Na slikah 8, 9 in 10, ki prikazujejo reograme naših formulacij, vidimo, da se s povečevanjem strižne hitrosti strižna napetost povečuje, saj se struktura upira porušenju. Ko pa zmanjšujemo strižno hitrost, se tudi strižna napetost zmanjšuje.



Slika 8: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec S v času 0.

Iz reograma na sliki 8 je razvidno, da so vrednosti strižne napetosti S nizke. V intervalu merjenih strižnih napetosti znašajo od 1 do 4 Pa.s. Krivulji up in down se skoraj prekrivata in površina histerezne zanke je majhna.

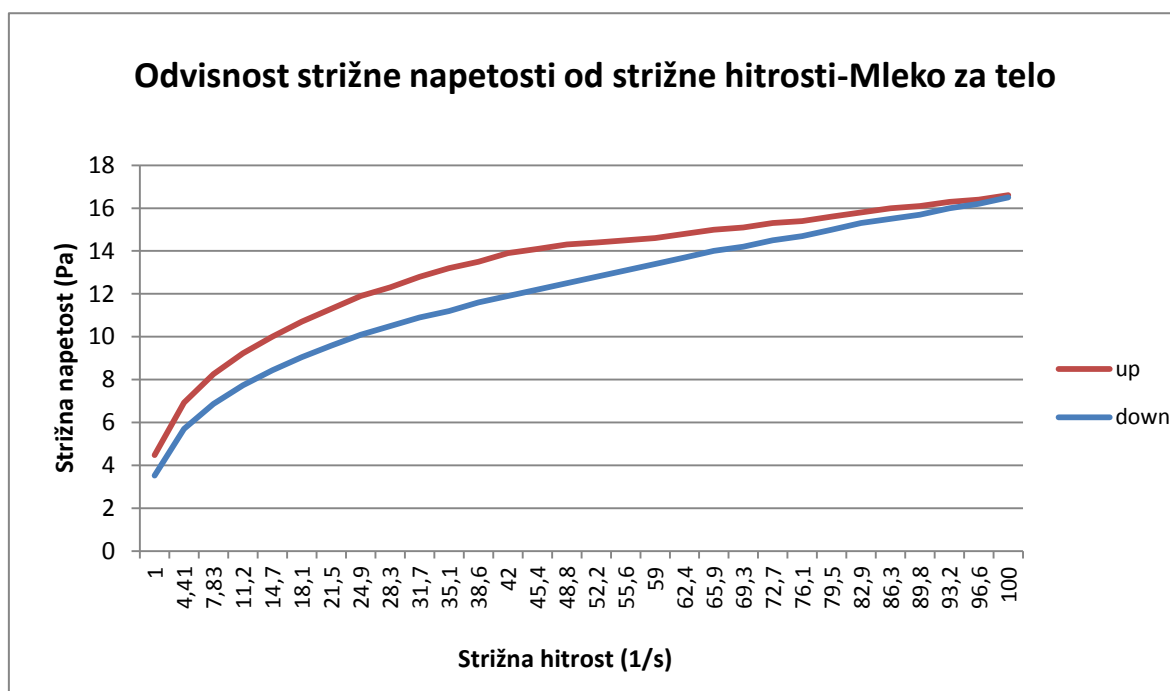


Slika 9: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorca NK in DK v času 0.

Iz slike 9 je najbolj razvidno to, da so vrednosti za strižno napetost v celotnem merjenem območju precej višje od S (za približno 50-krat). NK in DK spadata med plastične sisteme, ker se s povečano strižno obremenitvijo povečuje tudi strižna napetost in ekstrapolirana vrednost ne gre skozi koordinatno izhodišče. Za plastične sisteme je značilno, da začnejo teči takrat, kadar nanje delujemo z večjo silo od notranje sile, ki se upira porušenju strukture. Izkazujejo torej mejno vrednost strižne napetosti.

Vrednosti strižne napetosti NK so izmed vseh štirih formulacij najvišje. Krivulji up in down se pri NK dobro prekrivata pri strižni obremenitvi od 30 do  $100\text{ s}^{-1}$ , pri strižni hitrosti od 0 do  $30\text{ s}^{-1}$  pa je down krivulja nekoliko nižje od up krivulje, ker se je struktura pri večjih obremenitvah že nekoliko porušila in se nato ni vzpostavila pri enakih vrednostih strižne hitrosti.

Tudi pri DK je opazno dobro prekrivanje up in down krivulj pri strižni obremenitvi od 50 do  $100\text{ s}^{-1}$ , pri strižni hitrosti od 0 do  $50\text{ s}^{-1}$  pa je down krivulja nižje od up krivulje, ker se je struktura pri večjih obremenitvah nekoliko porušila.



Slika 10: Odvisnost strižne napetosti (Pa) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec M v času 0.

Iz reograma na sliki 10 vidimo, da tudi M spada med plastične sisteme, ker se s povečano strižno obremenitvijo povečuje tudi strižna napetost in ekstrapolirana vrednost ne gre skozi

koordinatno izhodišče. Vrednosti strižne napetosti so malo večje kot pri S, vendar mnogo manjše kot pri obeh kremah. Histerezna zanka je pri M najbolj izražena.

NK je imela pri strižni obremenitvi  $1\text{ s}^{-1}$  največjo strižno napetost 28 Pa, sledi DK z 20 Pa, nato M s 4 Pa, najmanjšo strižno napetost je imel S 1Pa. Enak vrstni red dobimo tudi, če primerjamo vrednosti pri največji strižni hitrosti. Vrednosti strižne napetosti so odvisne od strukture sistemov, tekoče emulzije imajo nižjo strižno napetost kot poltrdni emulzijski sistemi.

Rotacijske meritve poleg reograma omogočajo tudi prikaz viskoznosti, ki je najbolj znan reološki parameter. Dinamična viskoznost je sorazmernostni faktor med strižno napetostjo in strižno hitrostjo, tako lahko iz rotacijskih meritev dobimo podatke za viskoznost (24).

$$\tau = \eta D$$

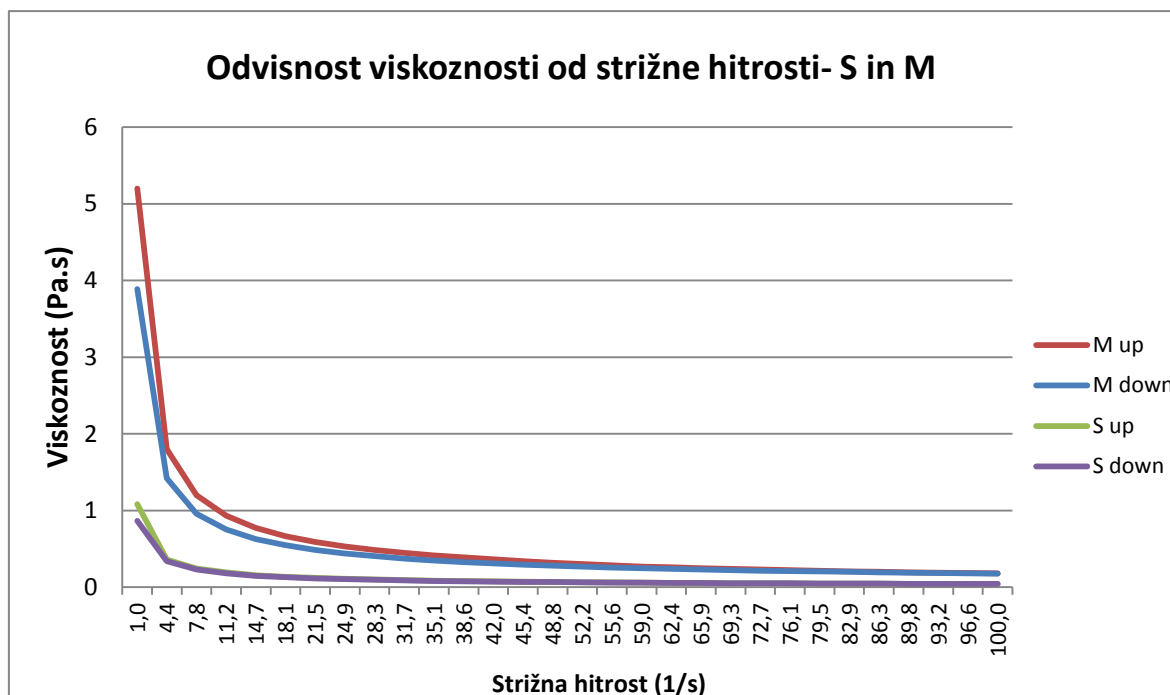
(Enačba 4)

$\tau$  .....strižna napetost (Pa)

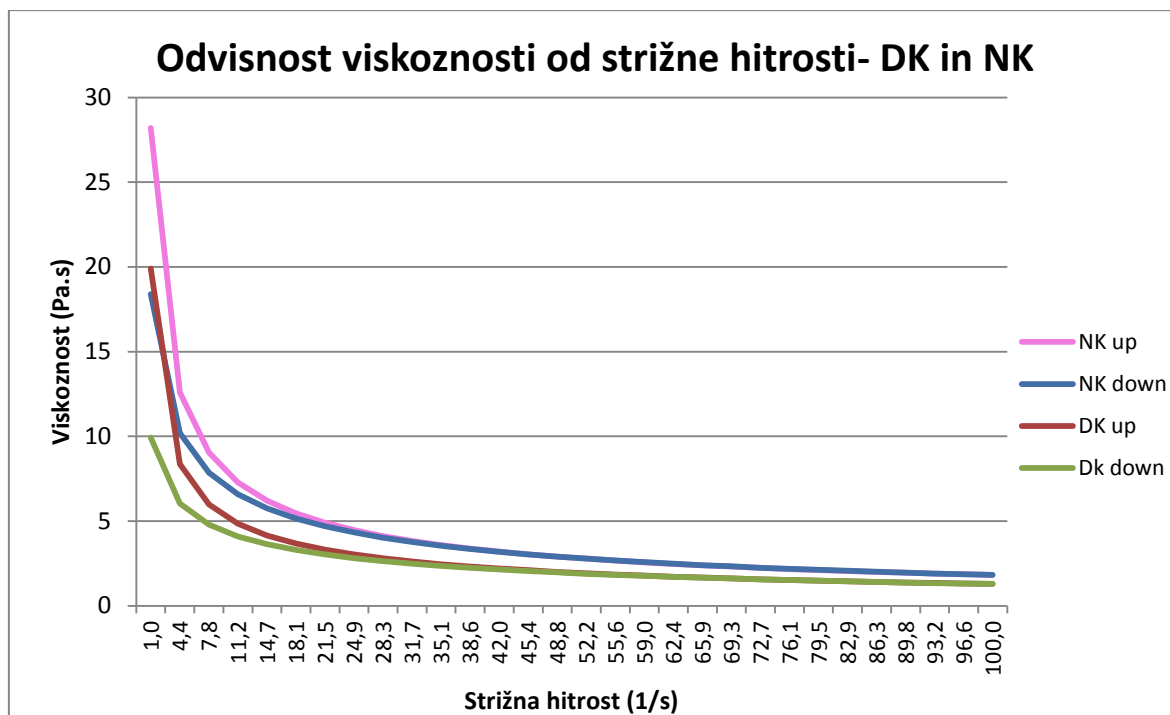
$\eta$  .....viskoznost (Pa.s)

D .....strižna hitrost (1/s) (24)

Odkvisnost viskoznosti od strižne hitrosti za negovalno kolekcijo s suhocvetnico prikazujejo viskoznostne krivulje na slikah 11 in 12.



Slika 11: Odkvisnost viskoznosti (Pa s) od strižne hitrosti (1/s) za vzorca M in S v času 0.



Slika 12: Odvisnost viskoznosti (Pa s) od strižne hitrosti (1/s) za vzorec DK in NK pri meritvenem času 0.

Iz slik 11 in 12 lahko razberemo, da se ob povečevanju strižne hitrosti od 0 do  $100 \text{ s}^{-1}$ , viskoznost zmanjšuje. Ko strižno hitrost zmanjšujemo v enakem intervalu, se viskoznost povečuje. Največjo vrednost viskoznosti izkazuje NK, sledi DK, nato M, najnižjo vrednost viskoznosti pa ima S. Viskoznost je odraz strukture; čvrstejša kot je formulacija, višje so vrednosti. Obe kremi (NK in DK) sta poltrdna sistema, sestavljena večinoma iz enakih sestavin, le da NK vsebuje tudi karitejevo maslo in eterično olje suhocvetnice. Eterično olje je tekoče, kremi je dodano v zelo majhni količini, zato na konsistenco ne vpliva. Ker je karitejevo maslo pri sobni T v trdnem agregatnem stanju, lahko sklepamo, da pripomore k čvrstejši konsistenci NK in večji vrednosti viskoznosti v primerjavi z DK. Trdni komponenti, ki tvorita gelsko ogrodje obeh krem, sta še stearilni in cetilni alkohol. Kremi jih vsebujeta v enakem deležu. M je po konsistenci viskozna tekočina; vsebuje manj karitejevega masla in cetilnega in stearilnega alkohola kot NK. S pa zgoraj omenjenih sestavin sploh ne vsebuje, zato je najbolj tekoč in najmanj viskozen.

Emulzijski sistem se je uravnotežil po 24 urah od izdelave vzorcev. Meritve ob času 0 in ob času 90 dni smo izvedli v dveh ponovitvah, ostalih meritev pa nismo ponavljali. Na osnovi viskoznostnih krivulj, ki prikazujejo odvisnost viskoznosti od strižne napetosti, smo za vrednotenje fizikalne stabilnosti izbrali vrednosti viskoznosti pri eni strižni hitrosti.

Odločili smo se za vrednost »up krivulje« pri strižni hitrosti 14,7 1/s, ker je tu viskoznost prenehala strmo padati (sliki 11 in 12). Med samim postopkom staranja smo izvajali meritve po 7., 14., 30., 45., 60., 75. in 90. dneh; rezultati so podani v preglednici IX.

Preglednica IX: Rezultati vrednosti viskoznosti (Pa s) za vse preizkušene sisteme pri strižni hitrosti 14,7 1/s med postopkom staranja.

Viskoznost (Pa.s)	t0	t7	t14	t30	t45	t60	t75	t90
S Ts	0,16	0,16	0,16	0,16	R			
S T 40 °C	0,16	0,15	0,16	R				
S hladilnik	0,16	0,16	0,16	0,16	0,14	0,16	0,17	0,17
NK Ts	6,05	5,41	4,92	5,45	5,22	5,57	5,01	3,20
NK T 40 °C	6,21	4,76	R					
NK hladilnik	6,21	5,27	4,22	4,54	2,86	4,69	4,13	4,17
DK Ts	4,15	4,01	4,04	4,01	3,09	2,88	2,43	2,78
DK T 40 °C	5,44	5,07	R					
DK hladilnik	4,15	4,06	3,73	3,19	2,64	3,73	3,42	3,31
M Ts	0,72	0,79	0,89	0,85	1,03	1,19	1,12	1,10
M T 40 °C	0,77	0,81	0,79	0,85	0,85	1,17	0,97	0,90
M hladilnik	0,71	0,71	0,71	0,86	0,82	0,81	0,80	0,77

Pri S se vrednosti viskoznosti bistveno ne spremenijo. Pri vseh vzorcih na sobni T in temperaturi 40 °C, kjer sta se oba vzorca razslojila in tudi pri vzorcu v hladilniku, ki se ni razslojil, je viskoznost približno 0,16 Pa s. Pri NK in DK je viskoznost med staranjem pri vseh temperaturah zelo padla, tudi vzorcem, staranim na sobni T in v hladilniku, čeprav so bili ti na videz stabilni. Ker viskoznost odraža notranjo strukturo vzorca, te spremembe morda nakazujejo, da bi prišlo do fizikalne nestabilnosti tudi pri teh pogojih, če bi vzorce spremljali dlje časa. Najbolj je padla viskoznost pri NK, ki je bila starana na sobni temperaturi in sicer za 3 Pa s. M je bila edina formulacija, kjer se vzorec pri nobeni T staranja ni vidno ločil na dve fazi in je bilo tudi nihanje viskoznosti zato majhno, kar je prikazano v sliki 13.

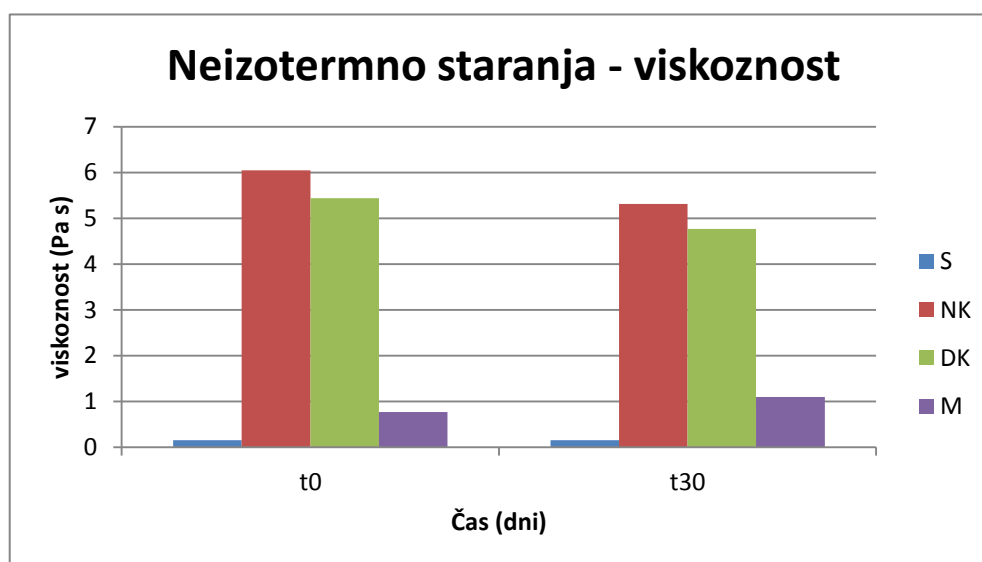
Viskoznost sistemov je obratno sorazmerna s T, kar velja predvsem za poltrdne sisteme (24). Pričakovali bi torej, da bo viskoznost vzorcev, staranih v hladilniku višja od tistih, ki smo jih starali pri 40 °C. Naši rezultati, prikazani pri strižni hitrosti 14,7 1/s tega ne pokažejo najbolje, ker smo za vrednotenje fizikalne stabilnosti izbrali strižno vrednost, kjer je bila struktura že porušena.



Slika 13: Primerjava spreminjanja viskoznosti (Pa s) pri strižni hitrosti 14,7 1/s med staranjem M pri vseh T.

Slika 13 prikazuje spremembe viskoznosti M. Med staranjem pri vseh temperaturah je viskoznost narasla, najmanj pri vzorcu, ki je bil staran v hladilniku (iz 0,7 Pa s na 0,86 Pa s in se ustalila). Večje nihanje viskoznosti smo opazili pri vzorcih, staranih pri povišani in sobni temperaturi.

Pri neizotermnem staranju smo primerjali meritve viskoznosti pri enaki strižni hitrosti (14,7 1/s) ob času 0 in po 30 dneh oz. 10 ciklih, rezultati meritev so prikazani na sliki 14.



Slika 14: Primerjava nihanja viskoznosti (Pa s) pri strižni hitrosti 14,7 1/s pred (t0) in po (t30) 10 ciklih.



Pri neizotermnem staranju je viskoznost pri S ostala nespremenjena. Pri NK in DK je viskoznost po končanih 10 ciklih padla za 0,7 Pa s glede na začetno vrednost, pri M pa narasla za 0,3 Pa s. Vsi vzorci, razen S, so ostali stabilni v obdobju 30 dni. Pri NK in DK sta stolpca na diagramu zelo podobna, saj je vrednost končne izmerjene viskoznosti pri obeh vzorcih padla za približno enako od začetne vrednosti. Pri M pa se je končna izmerjena vrednost dvignila z 0,77 Pa s na 1,1 Pa s. Pri S se viskoznost v tem času ni spremenila, kljub temu da je bila to edina formulacija, ki na videz ni bila stabilna.

#### 4.5 ODPORNOST EMULZIJSKIH SISTEMOV NA TEMPERATURNE SPREMEMBE

Pri preverjanju fizikalne stabilnosti smo različne emulzijske sisteme s suhocvetnico izpostavili desetim ciklom segrevanja in ohlajanja. Opazili smo, da pri izpostavljanju ciklom temperaturnih obremenitev pri treh formulacijah ne pride do ločitve faz, edino S je postal nestabilen. Na podlagi teh rezultatov bi lahko sklepali, da so emulzijski sistemi (DK, NK in M), ki se tekom staranja niso razslojili, odporni na temperaturne spremembe in so fizikalno stabilni.

V nasprotju s cikli temperaturnih obremenitev pa so rezultati izotermnega staranja pokazali precej drugačne rezultate. Ugotovili smo, da je pri povišani temperaturi 40 °C prišlo do ločitve faz pri NK in DK po 14. dneh ter pri S po 30. dneh in da ti trije emulzijski sistemi niso odporni na povišano temperaturo, zato tudi niso fizikalno stabilni. Izmed vseh formulacij je ostalo fizikalno stabilno edino M, kjer ni prišlo do ločitve faz pri nobeni temperaturi izotermnega staranja in niti pri neizotermnem staranju.

#### 4.6 OPTIMIRANJE ODPORNOSTI NOVIH EMULZIJSKIH SISTEMOV

Na osnovi dobljenih neugodnih rezultatov preskušanja fizikalne stabilnosti formulacij s suhocvetnico, predvsem pri NK in DK, kjer je prišlo do ločitve faz že po 14 dneh staranja pri 40 °C, smo se odločili za optimizacijo emulzijskih sistemov. Pri optimizaciji emulzijskih sistemov nismo ponavljali celotne študije stabilnosti, ampak smo izdelane formulacije, ki so bile po organoleptični presoji homogenosti, mazljivosti in ustrezne konsistence izdelka primerne, postavili v sušilnik na 40 °C. Nato smo med staranjem na 40 °C v vmesnih točkah (ob času 0, 7. dan, 14. dan, 30. dan, 45. dan, 60. dan, 75. dan, 90. dan) organoleptično preverili vzorce, če so na videz stabilni.

### **Dnevna krema (DK)**

Naredili smo 6 novih formulacij z naslednjimi spremembami:

Pri DK2 (dnevna krema vzorec 2) smo cetilni in stearilni alkohol zamenjali s stearinsko kislino, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Vendar tudi ta formulacija ni bila ustrezna, ker je bila na 40 °C tekoča namesto poltrdna, čeprav po 75 dneh še vedno ni bilo opaziti razslojitve emulzijskega sistema.

Pri DK3 smo cetilni in stearilni alkohol zamenjali z glicerilmonostearatom 35-50, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Formulacija ni bila sprejemljiva, ker je bila v tekočem agregatnem stanju namesto v poltrdnem. V primerjavi z DK2 je bila DK3 tekoča namesto poltrdna, še preden smo jo izpostavili T 40 °C.

Zato smo razvili še eno formulacijo dnevne kreme (DK4). Pri slednji smo emulgator Kolliphor<sup>®</sup> EL zamenjali z glicerilmonostearatom 35-50, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Ko se je formulacija ohladila na sobno temperaturo, je imela senzorično prečvrsto strukturo.

Pri DK5 smo emulgator Kolliphor<sup>®</sup> EL zamenjali za Span<sup>®</sup> 80, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Vendar ta formulacija ni bila ustrezna, ker je prišlo do ločitve faz že po 14 dneh staranja v sušilniku pri 40 °C.

Pri DK6 smo dodali 0,3 % ksantanskega gumija in zmanjšali delež vode za 0,3 %. Vse ostale sestavine so ostale nespremenjene. Formulacija je bila obstojna tudi po 90 dneh staranja na 40 °C.

### **Nočna krema (NK)**

Pri formulaciji NK smo delali podobne korake kot pri DK. Naredili smo 3 nove formulacije z naslednjimi spremembami:

Pri NK4 (nočna krema vzorec 4) smo cetilni in stearilni alkohol zamenjali za stearinsko kislino, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Vendar ta formulacija ni bila ustrezna, ker je bila v sušilniku pri 40 °C tekoča namesto poltrdna, čeprav je bila po 45 dneh še vedno obstojna. NK4 je imela enako neustreznost kot DK2, saj je bila tudi sprememba formulacije enaka.

Pri NK5 smo enako kot pri DK5 zamenjali emulgator Kolliphor<sup>®</sup> EL za emulgator Span<sup>®</sup> 80, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Tudi ta formulacija ni bila ustrežna, ker je prišlo do ločitve faz že po 14 dneh staranja pri 40 °C.

Pri NK6 smo dodali 0,3 % ksantanskega gumija in zmanjšali delež vode za 0,3 %. Vse ostale sestavine so ostale nespremenjene. Formulacija je bila obstojna tudi po 90 dneh staranja v sušilniku pri 40 °C. Pri NK6 smo naredili enake spremembe formulacije kot pri DK6 in tudi rezultati staranja pri 40 °C so bili enaki kot pri DK6.

### **Serum za obraz (S)**

Naredili smo 3 nove formulacije z naslednjimi spremembami:

Pri S2 smo emulgator Kolliphor<sup>®</sup> EL zamenjali za Span<sup>®</sup> 80, delež vseh sestavin in ostale sestavine so ostale enake. Ko smo emulzijo izdelali, smo jo homogenizirali 2 minuti z rotor stator homogenizatorjem (Ultra-turrax T25) pri 8000 obratih na minuto. Vendar se ta formulacija ni obnesla, ker je prišlo do ločitve faz po 50 dneh staranja v sušilniku pri 40 °C.

Pri S3 smo povečali delež ksantanskega gumija z 0,3 na 0,6 % in zmanjšali delež vode za 0,3 %. Ostale sestavine in njihov delež v formulaciji je ostal enak. Po izdelavi emulzije smo jo homogenizirali 2 minuti z rotor stator homogenizatorjem (Ultra-turrax T25) pri 8000 obratih na minuto. Formulacija je bila obstojna tudi po 90 dneh staranja v sušilniku na 40 °C.

Pri S4 smo povečali delež ksantanskega gumija z 0,3 na 0,6 % in zmanjšali delež vode za 0,3 %, emulgator Kolliphor<sup>®</sup> EL smo zamenjali za Span<sup>®</sup> 80. Delež ostalih sestavin v formulaciji je ostal enak. Ko smo emulzijo izdelali, smo jo homogenizirali 2 minuti z rotor stator homogenizatorjem (Ultra-turrax T25) pri 8000 obratih na minuto. Formulacija se po 45 dneh staranja v sušilniku na 40 °C ni razslojila, vendar je bil S pregost, ni imel tekoče strukture.

### **Zaključki novih emulzijskih sistemov**

Izmed novih formulacij, ki smo jih naredili na osnovi rezultatov staranja prvotnih vzorcev, se je pri preliminarnem staranju v sušilniku pri 40 °C najbolj izkazala formulacija DK z oznako DK6, formulacija NK z oznako NK6 in formulacija S z oznako S3.

Vsem ustrezno optimiziranim formulacijam je skupno to, da smo jim dodali 0,3 % ksantanskega gumija in za enak delež zmanjšali vodo v formulaciji. Ker ima ksantanski gumi v kozmetičnih izdelkih vlogo stabilizatorja, zgoščevala in emulgatorja, je pripomogel k boljši stabilnosti formulacij pri 40 °C.

## 5 SKLEPI

Fizikalno stabilnost kozmetičnih izdelkov na osnovi emulzijskih sistemov s suhocvetnico smo določali s postopkom izotermnega in neizotermnega staranja. Po vnaprej določenem časovnem načrtu (ob času 0, 7. dan, 14. dan, 30. dan, 45. dan, 60. dan, 75. dan, 90. dan) smo izdelke opazovali organoleptično, izmerili smo jim pH, električno prevodnost in določili reološke lastnosti. Glede na organoleptični pregled homogenosti, mazljivosti in ustrezne konsistence izdelanih formulacij po izotermnem staranju je bil najobstojnejši izdelek mleko za telo, ker je edini izmed formulacij ostal fizikalno stabilen in do ločitve faz ni prišlo pri nobeni temperaturi staranja.

Spremembe pH vrednosti med staranjem emulzijskih sistemov nakazujejo bolj na mikrobiološko in/ali kemijsko kot pa na fizikalno nestabilnost. Pri izotermnem in neizotermnem staranju so bile izmerjene pH vrednosti pri različnih pogojih še vedno v sprejemljivem območju za nanos na kožo. Spremembe pH vrednosti so bile minimalne, zato lahko sklepamo, da ni prišlo do kemijske ali mikrobiološke nestabilnosti vzorcev.

Začetne vrednosti električne prevodnosti lahko koreliramo z deležem vode v posamezni formulaciji. Na električno prevodnost vpliva tudi konsistenca sistema: bolj ko je formulacija čvrsta, manjša je njena električna prevodnost in obratno. Največjo začetno električno prevodnost je imel S, ki je vseboval največji delež vode (75,8 %) in je bil najbolj tekoč, sledi M z 71 % vode in DK s 60 % vode. NK, ki je vsebovala najmanj vode (57%), je imela je najnižjo začetno električno prevodnost. Vsem formulacijam je skupno, da je med staranjem pri sobni temperaturi in T 40 °C vrednost električne prevodnosti padala glede na začetno vrednost. Pri vzorcih M, DK in NK, ki so se starali v hladilniku, pa smo opazili naraščanje vrednosti za električno prevodnost.

Glede na reološko obnašanje spadajo NK, DK in M med plastične sisteme, za katere je značilno, da se s povečano strižno obremenitvijo povečuje tudi strižna napetost, medtem ko se viskoznost zmanjšuje. Viskoznost je najbolj poznan reološki parameter. Je odraz strukture; čvrstejša kot je formulacija, višja je viskoznost. Izdelani kremi, ki sta poltrdni, sta bolj viskozni od M, najmanjšo viskoznost pa ima S, ki je najbolj tekoč. Ker so za vrednotenje fizikalne stabilnosti reogrami manj primerni, smo izbrali vrednosti viskoznosti pri eni strižni hitrosti ( $14,7 \text{ s}^{-1}$ ) in nato spremljali spremembe s časom. Viskoznost se pri S s časom ni bistveno spreminjala, pri M je bilo nihanje majhno. Pri NK in DK pa je

viskoznost med staranjem pri vseh temperaturah padala. Ker nam viskoznost napove spremembe v strukturi, ko te še niso vidne, je najbolj indikativen parameter za določanje fizikalne stabilnosti.

Zaključimo lahko, da smo pri izvajanju izotermnega staranja ugotovili, da formulacije NK, DK in S pri povišani temperaturi niso fizikalno stabilne, saj je pri vseh prišlo do ločitve faz že pred koncem staranja.

Pri neizotermnem staranju (izvedli smo 10 temperaturnih ciklov) pri treh formulacijah ni prišlo do ločitve faz, edino pri S smo opazili znake nestabilnosti. Spremembe izmerjenih parametrov na začetku in na koncu neizotermnega staranja so bile majhne ali pa jih skoraj ni bilo. Glede na primerjalne rezultate izotermnega staranja lahko zaključimo, da meritve samo ob začetku in koncu ciklov niso najbolj relevantne za napovedovanje fizikalne stabilnosti.

Na osnovi dobljenih neugodnih rezultatov preskušanja fizikalne stabilnosti formulacij s suhocvetnico, z izjemo M, smo se odločili za optimizacijo njihove sestave. Izmed novih formulacij, ki smo jih naredili na osnovi rezultatov staranja prvotnih vzorcev, so se pri preliminarnem staranju v sušilniku pri 40 °C najbolj izkazali kremi, kjer smo dodali 0,3 % ksantanskega gumija, ki deluje kot stabilizator in zgoščevalo. Povečanje deleža ksantanskega gumija z 0,3 na 0,6 % se je kot obetavno izkazalo tudi pri serumu.

**LITERATURA**

1. Perrini R, Morone-Fortunato I, Lorusso E, Avato P: Glands, essential oils and in vitro establishment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don ssp. *microphyllum* (Willd.) Nyman. *Industrial crops and products* 2009; 29: 395-403.
2. Fox L: Enciklopedija vrtnih rastlin: ilustrirani priročnik o priljubljenem cvetju in povrtnini od A do Ž, Tozd Globus, Zagreb, 1981: 87.
3. Morone-Fortunato I, Montemurro C, Ruta C, Perrini R, Sabetta W, Blanco A, Lorusso E, Avato P: Essential oils, genetic relationships and in vitro establishment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don ssp. *italicum* from wild Mediterranean germplasm. *Industrial crops and products* 2010; 32: 639-649.
4. Galle Toplak K: Zdravilne rastline na Slovenskem, Mladinska knjiga, Ljubljana, 2000: 15-24, 214-215.
5. Bremness L: Zelišča, Pomurska založba, Murska Sobota, 1991: 47.
6. Elektronski vir:  
[ww.kerneliv.dk/en/other/809-helichrysum-italicum-curry-plant.html](http://ww.kerneliv.dk/en/other/809-helichrysum-italicum-curry-plant.html)  
Dostop: 29. 1. 2014
7. Petauer T: Leksikon rastlinskih bogastev, Tehniška založba Slovenije, Ljubljana, 1993: 255.
8. D'Abrosca B, Buommino E, D'Angelo G, Coretti L, Scognamiglio M, Severino V, Pacifico S, Donnarumma G, Fiorentino A: Spectroscopic identification and anti-biofilm properties of polar metabolites from the medicinal plant *Helichrysum italicum* against *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2013; 21: 7038–7046
9. Antunes Viegas D, Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R: *Helichrysum italicum*: From traditional use to scientific data. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 151: 54-65.
10. Bohinc P: Slovenske zdravilne rastline: vodnik za nabiranje in pripravo zdravilnih zelišč, Mladinska knjiga, Ljubljana, 1991: 248.
11. Strgar J: Biologija, Leksikon, Učila International, Tržič, 2007: 165-166.

12. Elektronski vir:  
<http://www.botanika.lt/kolekcijos/Helichrysum%20arenarium%20yellow.html>  
Dostop: 29. 1. 2014
13. Vidmajer J: Zelišča, čaji in kozmetika, Cankarjeva založba, Ljubljana, 1980: 191-192.
14. Saupe J: Naravni zdravnik: zdravje iz zdravilnih rastlin, Slovenska knjiga, Ljubljana, 1992: 185.
15. Rigano D, Formisano C, Senatore F, Piacente S, Pagano E, Capasso R, Borrelli F, Izzo A. A: Intestinal antispasmodic effects of *Helichrysum italicum* (Roth) Don ssp. *italicum* and chemical identification of the active ingredients. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 150: 901–906.
16. Elektronski vir:  
<http://www.loccitane.si/immortelle-suhocvetnica,2,2,1683,0.htm>  
Dostop: 10. 3. 2014
17. Veberič R: Bioactive compounds in fruit plants, Biotehniška fakulteta, Ljubljana, 2010: 4-32.
18. Kreft S, Kočevar Glavač N: Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2013: 512-515.
19. Baričevič D: Rastlinske droge in njihovi sekundarni metaboliti - surovina rastlinskih zdravilnih pripravkov, Samozaložba. Ljubljana, 1996: 16-66.
20. Kač M: Kemija, Leksikon, Učila International, Tržič, 2004: 32-33.
21. Fiala P: Lekarniški pogled na kozmetične izdelke. v: Kočevar Glavač N, Zvonar A: *Kozmetologija I : trendi na področju kozmetičnih izdelkov: učinkovitost in varnost sestavin*, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 76.
22. Tekavčič Glover T: *Formularium Slovenicum 3.0 : slovenski dodatek k Evropski farmakopeji*, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2011: 46,136-138.



23. Janeš D: Kozmetične sestavine rastlinskega izvora – dosežki in smernice. v: Kočever Glavač N, Zvonar A: Kozmetologija I : trendi na področju kozmetičnih izdelkov: učinkovitost in varnost sestavin, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 20, 29.
24. Sarker Dipak K: Pharmaceutical emulsions : a drug developer's toolbag, Wiley Blackwell, Chichester, 2013: 15, 16, 38-46, 49-52, 141-148.
25. Baumgartner S, Zvonar A: Kozmetični izdelki I : vaje in teoretične osnove; Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2013: 43, 48, 83-85, 119.
26. Betageri G, Prabhu S: Semidolid preparations. V: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 3257, 3263, 3264.
27. Gosenca M: Tehnološki vidik oblikovanja kozmetičnih izdelkov: od rastopin do inovativnih dostavnih sistemov. v: Kočever Glavač N, Zvonar A: Kozmetologija I : trendi na področju kozmetičnih izdelkov: učinkovitost in varnost sestavin, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 62-65.
28. Loftsson T: Drug Stability for Pharmaceutical Scientists, Elsevier, Oxford, 2014: 105.
29. Martin A: Physical pharmacy : physical chemical principles in the pharmaceutical sciences 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1993, 496-498.
30. Lowman A M, Peppas N A: Encyclopedia od controlled drug delivery, Wily, New York, 2000: 397-400.
31. Kumperščak Duh M: Fizikalna stabilnost poltrdnih farmacevtskih oblik, Dermatiki in kozmetični izdelki, Slovensko farmacevtsko društvo, Novo mesto, 2002: 47-53.
32. Singh S K, Naini V: Dosage forms: Non-Parenterals. V: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 996.
33. Mitsui T: New cosmetic science, First edition, Elsevier Science B. V., Amsterdam, 1997: 121-123, 128-133, 138-139, 202, 335-338.
34. Palefsky I: Soap & Glory Make Yourself Youthful Rejuvenating Face Serum. Cosmetics and Toiletries 2011: 1.

35. Pikal M J: Freeze drying. V: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 1824-1827.
36. Winfield A J, Richards R M E.: Pharmaceutical practice 3th ed., Churchill Livingstone, London, 2004: 199, 200, 209.
37. Epstein H: Skin care products. In: Barel A, Paye M, Maibach H: Handbook of cosmetic science and technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2009: 126.
38. Gašperlin M: Naravna kozmetika: kdaj, zakaj, čemu? v: Kočever Glavač N, Zvonar A: Kozmetologija I : trendi na področju kozmetičnih izdelkov: učinkovitost in varnost sestavin, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2011: 53.
39. Akers M J: Drug delivery: Parenteral route. v: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 1274.
40. Parasrampur J, Pitt S E: Liquid oral Preparations. V: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 2226.
41. Boyer R: Temelji biokemije, Študentska založba, Ljubljana, 2005: 208-212.
42. Weiner A: Dosage forms: Lipid excipients. v: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 975.
43. Zocchi G: Skin feel agents. In: Barel A, Paye M, Maibach H: Handbook of cosmetic science and technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2009: 359.
44. Jannin V, Musakhanian J, Marchaud D: Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. Advanced drug delivery reviews 2008; 60: 734-746.
45. Rowe C R, Sheskey J P, Quinn E M: Handbook of pharmaceutical excipients 6th ed., Pharmaceutical Press, London, 2009: 148, 150, 151, 181, 182, 233, 234, 283, 284, 290-292, 429, 430, 441-444, 470-471, 542-549, 646, 647, 675-677, 697, 698, 764, 765, 782, 783.
46. Blakely J, Van reeth I: Silicones-a key ingredient in cosmetic and toiletry formulations. In: Barel A, Paye M, Maibach H: Handbook of cosmetic science and technology 2nd ed., Informa Healthcare, New York, 2006: 290, 291.

47. Elektronski vir: slika 3  
<http://moja-kozmetika.blogspot.com/>  
Dostop: 9. 2. 2014
48. Planinšek O, Srčič S: Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija, Fakulteta za Farmacijo; Ljubljana, 2008: 22-23.
49. Corrigan O I, Healy A M: Surfactants in pharmaceutical products and systems. V: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 3591.
50. Griffin E C: Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. Journal of the society of cosmetic chemists 1954; 249-256.
51. Eccleston G M: Emulsions and microemulsions. v: Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology 3th ed., Informa Healthcare, New York, 2007: 1552, 1560.
52. Aulton M E: Aulton's pharmaceutics : the design and manufacture of medicines, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2007: 394, 595.
53. Williams AC, Barry B: Penetration enhancers; Adv Drug Delivery Reviews 2004: 56: 603-618.
54. Asbill CS, Michniak BB: Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. PSST 2000; 3: 36-41.
55. Amit A, Shubhangi S A, Tapan K G, Swarnlata S, Shailendra S, Dulal K T: Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. Journal of Controlled Release 2012; 164: 26–40.
56. Elektronski vir:  
<http://www.abiteccorp.com/product-lines/captex>  
Dostop: 6. 4. 2014
57. Elektronski vir:  
<http://bioeterica.hr/#helichrysum>  
Dostop: 6. 4. 2014

58. Elektronski vir:  
<http://www.herbana.si/naravna-etericna-olja/208-smilj-immortelle-etericno-olje-helichrysum-italicum.html>  
Dostop: 6. 4. 2014
59. Elektronski vir:  
[www.caelo.de/getfile.html?type=sdb\\_en&cntry=en&num=g464](http://www.caelo.de/getfile.html?type=sdb_en&cntry=en&num=g464)  
Dostop: 8. 4. 2014
60. Elektronski vir:  
<http://www.etericna-olja.si/2012/03/etericno-olje-sivke-lavandula.html>  
Dostop: 8. 4. 2014
61. Danh L T, Triet N D A, Han L T N, Zhao J, Mammucari R, Foster N: Antioxidant activity, yield and chemical composition of lavender essential oil extracted by supercritical CO<sub>2</sub>. *The Journal of Supercritical Fluids* 2012; 70: 27-34.
62. Elektronski vir:  
<http://www.magnolija.si/hidrolati-florihana/hidrolat-smilja.html>  
Dostop: 11. 4. 2014
63. Elektronski vir:  
<http://www.oshadhi.co.uk/helichrysum-hydrolat-organic-helichrysum-italicum/> Dostop: 11. 4. 2014
64. Elektronski vir:  
[http://lex.si/varnostni\\_listi/SIMMONDSIAE%20CERA%20VIRGINALIS%20\(JOJOB A%20OLEUM\)-r\\_0555%20GHS.pdf](http://lex.si/varnostni_listi/SIMMONDSIAE%20CERA%20VIRGINALIS%20(JOJOB A%20OLEUM)-r_0555%20GHS.pdf)  
Dostop: 15. 4. 2014
65. Elektronski vir:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Jojoba\\_oil](http://en.wikipedia.org/wiki/Jojoba_oil)  
Dostop: 15. 4. 2014
66. Elektronski vir:  
<http://www.makingcosmetics.com/Organic-Shea-Butter-Certified%20Organic-p160.html>  
Dostop: 15. 4. 2014

67. Gibson L, Lipid-based Excipients for Oral Drug Delivery, In: Hauss D.J: Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs, Vol.170, Informa Healthcare, New York, 2007: 33-61.
68. Elektronski vir:  
[www.caelo.de/getfile.html?type=sdb\\_en&cntry=en&num=5988](http://www.caelo.de/getfile.html?type=sdb_en&cntry=en&num=5988)  
Dostop: 10. 4. 2014
69. Elektronski vir:  
[http://www.lgbotanicals.com/Vanilla-Pure-Essential-Oil--No-Such-Thing\\_b\\_27.html](http://www.lgbotanicals.com/Vanilla-Pure-Essential-Oil--No-Such-Thing_b_27.html)  
Dostop: 10. 4. 2014
70. Elektronski vir:  
[http://lex.si/varnostni\\_listi/INT-RAC-A-TOCOPHERYLIS%20ACETAS%20-r\\_0072%20GHS.pdf](http://lex.si/varnostni_listi/INT-RAC-A-TOCOPHERYLIS%20ACETAS%20-r_0072%20GHS.pdf)  
Dostop: 14. 4. 2014
71. Klee S K, Farwick M, Lersch P: Triggered release of sensitive active ingredients upon response to the skin's natural pH. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 2009; 338: 162-166.
72. Elektronski vir:  
[http://www.eucerin.si/sensitive\\_skin\\_body\\_care/med\\_meaning\\_ph.asp](http://www.eucerin.si/sensitive_skin_body_care/med_meaning_ph.asp)  
Dostop: 23. 9. 2014
73. Kozin Simič S, Kozjek F: Stabilnost kozmetičnih emulzij. Farmacevtski vestnik 1996; 47: 63-71.
74. Virtanen S, Ylirussi J, Selkainaho E: Estimation of the Stability of different emulsions using the EM emulsion stability tester; Pharmazie 1993; 48: 38-42.