

dr inż. Zbigniew Majka

Dyrektor Działu Badań i Rozwoju TM Labs Sp. z o.o.
Ekspert marki kosmetyków profesjonalnych CELLABIC

Farmacja inspiracją kosmetyki profesjonalnej

Połączenie idei farmaceutycznych i kosmetycznych zostało zapoczątkowane w 1961 roku przez Raymonda Reeda – założyciela Towarzystwa Chemii Kosmetycznej w USA. Reed zaproponował termin „kosmeceutyk” dla produktu pośredniego między kosmetykiem a lekiem. Ideę Reeda rozpropagował pod koniec lat 70. XX wieku Albert M. Kligman^[1]. Było to efektem rozwoju kosmetologii, dermatologii i farmakologii, obejmującego zrozumienie fizjologii skóry oraz sposobów jej leczenia i pielęgnacji. Należy jednak pamiętać, że kosmeceutyki – środki kosmetyczne o działaniu leczniczym – podlegają regulacjom prawnym i normom takim, jak kosmetyki.

Produkt kosmetyczny jest definiowany jako preparat do pielęgnacji powierzchni ciała człowieka, np. skóry, włosów czy błon śluzowych jamy ustnej, w celu ich oczyszczania, perfumowania, zmieniania wyglądu, ochrony lub utrzymania w dobrym stanie. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do leków, kosmeceutyk nie powinien wywoływać działania ogólnoustrojowego. Środki kosmetyczne poddawane są tylko testom bezpieczeństwa ich stosowania; kliniczne testy skuteczności w ich przypadku nie są wymagane. Z kolei kosmeceutyki najczęściej dedykowane są konkretnym problemom skórnym. Polecane są m.in. do pielęgnacji cer alergicznych, naczyniowych, z trądzikiem, z trądzikiem różowatym, łuszczycą, łojotokowym zapaleniem skóry itp. Ze względu na brak osobnych regulacji kosmeceutyki poddawane są krytyce. Często zdarza się, że składniki aktywne w kosmeceutykach nie mają racjonalnego uzasadnienia do stosowania^[2] lub zawierają składni-

ki uczulające^[3]. W wielu przypadkach słowo „kosmeceutyk” na opakowaniu jest wyłącznie „chwytym marketingowym”.

Farmacja a kosmetyka profesjonalna

Kosmeceutyki profesjonalne są produktami projektowanymi do rozwiązywania konkretnych problemów skórnych. W ich przypadku dobór składników aktywnych oparty jest na doniesieniach z literatury. Wybierane są takie substancje, które mają potwierdzoną efektywność działania w określonym zakresie stężeń. Pozostałe składniki preparatów jak substancje pomocnicze, dobierane są ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju postaci preparatu oraz właściwości zarówno chemicznych, jak i fizykochemicznych stosowanych substancji aktywnych. Surowce pochodzenia naturalnego stosowane do produkcji kosmeceutyków pozbawione są balastu sub-

stancji nieaktywnych lub łatwo psujących się składników. Te same aspekty jakościowe dotyczą również surowców syntetycznych.

Surowce roślinne

Cechą charakterystyczną surowców roślinnych jest ich zmienny skład chemiczny, który w znacznym stopniu uzależniony jest od warunków uprawy. Na skład ilościowy i jakościowy surowca pochodzącego z tego samego gatunku rośliny wpływa klimat, gleba, stadium rozwojowe i czynniki genetyczne, które warunkują istnienie chemotypów w obrębie jednego gatunku. Zmienność jest największym problemem przemysłu kosmetycznego, który do produkcji otrzymuje surowiec o różnej jakości. W celu przygotowania z niego gotowego preparatu konieczne jest przeprowadzenie standaryzacji zawartość jednego lub kilku kluczowych składników aktywnych. Z tego powodu w przemyśle kosmetycznym preferowane są surowce z określonego regionu i z konkretnych upraw. Standaryzacja surowców gwarantuje odpowiednią jakość oraz efektywność farmakologiczną i kosmetyczną. Standaryzowane ekstrakty są surowcami zawierającymi określone stężenia substancji aktywnych, które podczas wszystkich etapów uprawy, zbioru i procesów produkcyjnych poddawane są rygorystycznej kontroli jakości^[4]. Ekstrakty roślinne powinny być także badane na zawartość popiołów (wysoka zawartość może wskazywać na zanieczyszczenie ekstraktu glebą), ale również na zawartość innych roślin, zanieczyszczeń mikrobiologicznych (szczególnie narażone na nie są surowce bogate w skrobię), pestycydów, fumigantów (tlenek etylenu, bromek metylu i fosfinę) i toksycznych metali ciężkich (ołów, kadm, rtęć, tal i arsen). Powinno się także zbadać, czy ekstrakty nie są radioaktywne i czy nie zawierają innych zanieczyszczeń np. endotoksyn czy mykotoksyn^[5].

W kosmetyce stosuje się różne metody ekstrakcji i wiele form ekstraktów roślinnych^[6]. Na szczególną uwagę zasługuje metoda ekstrakcji z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym^[7]. Zastosowanie temperatury otoczenia w tej metodzie ekstrakcji daje możliwość izolowania nawet bardzo wrażliwych na podwyższoną temperaturę składników surowców roślinnych takich jak olejki eteryczne. Z kolei dzięki stosowaniu dwutlenku węgla jako rozpuszczalnika, uzyskujemy czyste ekstrakty bez pozostałości rozpuszczalników organicznych. Metodę tę wykorzystuje się do ekstrakcji surowców kosmetycznych o cennych właściwościach pielęgnacyjnych i leczniczych z zielonego owsa oraz z kłączy kurkumy.

Ekstrakt z zielonego owsa uzyskany z ekstrakcji dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym bogaty jest w beta-glukany i skrobię. Najcenniejszymi składnikami owsa są dihydroawenantramidy które są obecne w surowcu w stężeniach nie przekraczających kilkudziesięciu ppm. Udowodniono, że preparaty zawierające ekstrakty z owsa w znacznym stopniu obniżają stężenie kwasu arachidonowego, cytozolowej fosfolipazy A2 i TNF- α oraz blokują jądrowy czynnik NF- κ B w keratynocytach. Ponadto owe ekstrakty hamują wydzielanie cytokin prozapalnych i histaminy, co jest kluczowym mechanizmem leczenia zapalnych chorób skóry. Preparaty z owsa mają także działanie zwężające naczynia krwionośne i tym samym usuwają obrzęki. Składniki te hamują również uwalnianie histaminy z komórek tucznych indukowane substancją P, a tym samym redukują świąd skóry^[8].

Równie interesującym, standaryzowanym ekstraktem jest ekstrakt z kłączy kurkumy, który także jest uzyskiwany w ekstrakcji dwutlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym. Kurkuma – ostrzyż długi (łac. *Curcuma longa*) jest rośliną należącą do rodziny imbirowatych (łac. *Zingiberaceae*), powszechnie uprawianą jako warzywo i przyprawa w krajach azjatyckich. Kłącza kurkumy są często stoso-

wanym zieleń w ajurwedyjskim, holistycznym systemie medycznym i szeroko wykorzystywanym w aplikacjach skórnych, w tym w leczeniu wrzodów, ran i stanów zapalnych. Kłącza i liście z rodzaju *Curcuma* zawierają olejki eteryczne, które można izolować za pomocą destylacji z parą wodną lub ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi. Głównymi składnikami frakcji olejowych są seskwiterpeny: α -turmeron, β -turmeron i aromatyczne turmerony. Pierwszym etapem produkcji jest ekstrakcja nadkrytycznym dwutlenkiem węgla, dająca 4% – 5% oleju, którego głównymi składnikami są turmerony (około 60%). W drugim etapie następuje destylacja molekularna, która poprawia kolor oleju (od brązowego do jasnożółtego), wzbogaca turmerony, usuwa niepożądane kurkuminy i zmniejsza silny zapach, bez zmiany skuteczności produktu. Udowodniono, że frakcja wzbogacona w turmeron jest również zdolna do wzmocnienia mechanizmów ochronnych komórek przed stresem oksydacyjnym. Frakcja ta stymuluje ekspresję peroksydazy glutationowej (GPX1) i tioredoksyny (TXR) – wydajnych zmiataczy reaktywnych form tlenu^[9]. Ostatnie badania naukowe wykazały, że turmerony hamują agregację płytek krwi, a także wykazują aktywność w stosunku do receptorów PPAR- γ ^[10]. Wykorzystywanie w produktach kosmetycznych frakcji turmeronów z kłączy kurkumy powoduje poprawę ogólnego stanu zdrowia skóry. Poprawia jej nawilżenie, tonizację i ujędrnienie. Preparaty zawierające turmerony wykazują również działanie przeciwzmarszczkowe i poprawiają kolor skóry.

Migdałecznik arjuna (łac. *Terminalia arjuna*) jest drzewem z rodziny trzcińcowatych (łac. *Combretaceae*). Występuje w Indiach i na Sri Lance. Właściwości lecznicze arjuny znane są od starożytności w medycynie azjatyckiej. Ekstrakt z kory drzewa arjuna zawiera głównie związki trójterpenowe, takie jak kwas arjunowy, arjutenozydy I, II, III,

IV. Ponadto w wyciągu występuje arjungenina, arjumetyna, kwas oleanolowy i kwas terminowy. Składnikiem ekstraktu z migdałecznika arjuna są także związki trójterpenowe, których zawartość jest wytyczną w standaryzacji surowca handlowego. W celu ułatwienia dozowania surowca do produkcji emulsji kosmetycznych stosuje się ekstrakt handlowy, który stanowi standaryzowany roztwór suchego ekstraktu rozpuszczonego w glikolu pentylenowym. Ekstrakt z kory arjuny wzmocnia strukturę białek macierzy międzykomórkowej. Wpływa również na poprawę gęstości i elastyczności skóry. Poprzez przywrócenie bariery skórnej i zwiększenie produkcji sebum wyciąg z arjuny zmniejsza objawy suchości skóry i chroni ją przed zanieczyszczeniami i niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi. Ekstrakt z arjuny poprawia także strukturę naczyń włosowatych, co wpływa na lepsze zaopatrzenie skóry w składniki odżywcze i prawidłowy przebieg procesów odbudowy komórkowej. Wyciąg przygotowany z arjuny zmniejsza transepidermalną utratę wody oraz wpływa znacząco na przywrócenie funkcji barierowych cery. Już po 4 tygodniach stosowania skutkuje to znaczną poprawą poziomu nawilżenia skóry i zmniejszeniem problemu jej łuszczenia. Dzięki zastosowaniu ekstraktu z arjuny skóra jest bardziej gładka, a stosowanie przygotowanego z arjuny wyciągu doskonale wpływa na poprawę ogólnego wyglądu skóry^[11, 12].

Ważnym źródłem substancji aktywnych w kosmetyce jest kwiat ketmii szczawiowej (łac. *Hibiscus sabdariffa*). Jest on źródłem antocyjanów i polifenoli o działaniu przeciwrodnikowym. Kwiat ketmii szczawiowej obfituje w kwasy organiczne – kwas hibiskusowy 13–24%, kwas cytrynowy 12–20%, kwas jabłkowy 2–9% i kwas winowy 8%^[13]. Ze względu na obecność w ekstrakcie hydroksykwasów i substancji o działaniu przeciwrodnikowym znajduje on zastosowanie w produkcji preparatu złuszczonego do

stosowania w zabiegach kosmetycznych przez cały rok.

Kora afrykańskiego drzewa *Enantia Chlorantha* stanowi źródło substancji aktywnych stosowanych w produkcji kosmetyków o działaniu przeciwtrądzikowym, przeciwjotokowym i oczyszczającym skórę. Ekstrakt handlowy stanowi roztwór suchego ekstraktu w glikolu butylenowym. Ekstrakt standaryzowany jest na jatroryzynę i palmatynę oraz na kwas oleanolowy. Alkaloidy takie jak jatroryzyna i palmatyna działają silnie bakterioobójczo i przeciwzapalnie^[14].

Kolejnym naturalnym standaryzowanym surowcem kosmetycznym jest laktoferyna – składnik siary (łac. *colostrum*). Siara stanowi wieloskładnikową mieszaninę białek, cukrów, tłuszczów i witamin, ale ma bardzo zmienny skład, a także zawiera składniki które nie mają działania aktywnego i należy traktować je jako balast. Stosowanie czystej laktoferyny daje gwarancję efektu leczniczego i pielęgnacyjnego.

Laktoferyna jest glikoproteiną z rodziny transferyn, która wiąże żelazo. Jest białkiem monomerycznym, dodatnio naładowanym o masie cząsteczkowej 80 kDa, zbudowanym z 692 aminokwasów. Złożona jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zwiniętego w dwa kuliste płyty N- i C-, połączone regionem zawiasowym. Może występować w formie wolnej apo- lub związanej z jonami metali holo-. Białko to ma działanie hamujące rozwój bakterii, poprzez wiązanie żelaza bakteryjnego^[15]. Laktoferyna stosowana w preparatach kosmetycznych działa gojąco, przeciwzapalnie i antyangiogennie^[16]. Użycie tego składnika aktywnego do produkcji preparatów kosmetycznych skutkuje tym, iż te wykazują dużą skuteczność w miejscowym leczeniu trądziku popospolitego i łuszczycy^[17]. Czysta laktoferyna izolowana jest przy użyciu metod ultrafiltracji i chromatografii z udziałem żywic jonowymiennych^[18, 19].

Surowce syntetyczne i biotechnologiczne

Czystość syntetycznych substancji aktywnych stosowanych w kosmetyce ma bardzo duże znaczenie, gdyż obecność zanieczyszczeń może powodować podrażnienia, a nawet reakcje alergiczne. Dlatego też często w kosmetyce stosowane są surowce o dużej czystości farmaceutycznej jak np. niacynamid, azeloglicyna, kwas laktobionowy czy kwas hialuronowy.

Niacynamid jest amidem kwasu nikotynowego, inaczej nazywanym witaminą PP; jest jednym z kluczowych surowców kosmetycznych o działaniu wielokierunkowym. Przyspiesza gojenie ran, działa przeciwzmarszczkowo, zmniejsza pigmentację skóry, działa przeciwzapalnie, przeciwtrądzikowo, wzmacnia także funkcje barierowe skóry^[20, 21, 22]. Wybierając ten surowiec do produkcji kosmetyków należy zwrócić uwagę, czy nie zawiera śladowych ilości kwasu nikotynowego, ponieważ kwas nikotynowy wywołuje silne podrażnienie skóry charakteryzujące się zaczerwienieniem, szczypaniem i swędzeniem. Niacynamid o jakości zgodnej z wymogami farmakopealnymi nie będzie zawierał drażniącego zanieczyszczenia, ale kwas nikotynowy może powstawać już w kosmetyku na skutek hydrolizy niacynamidu. Dlatego też bardzo ważna jest stabilizacja tego składnika w recepturze kosmetycznej.

Azeloglicyna stanowi chemiczne połączenie kwasu azelainowego z najprostszym aminokwasem – glicyną. Dzięki takiej modyfikacji chemicznej uzyskano pochodną kwasu azelainowego rozpuszczalną w wodzie, a sam kwas azelainowy jest trudno rozpuszczalny w wodzie. Azeloglicyna wykazuje aktywność przeciwbakteryjną^[23], a zeloglicyna w postaci soli potasowej, w przeciwieństwie do kwasu azelainowego, jest bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie^[24]. Zawartość substancji aktywnej

w preparacie handlowym jest specyfikowana w certyfikacie jakościowym.

Kwas laktobionowy to polihydroksykwasy, który jest zbudowany z kwasu glukonowego i galaktozy. Jest to kwas, który nie występuje w naturze. Produkowany jest w procesach chemicznych lub biotechnologicznych z laktozy mleka krowiego. Ze względu na swoją budowę związek ten łączy w sobie jednocześnie właściwości alfahydroksykwasy z unikalnymi właściwościami pochodnych galaktozy. Galaktoza ma działanie przyspieszające proces gojenia się ran, działa obkurczająco na naczynia krwionośne, charakteryzuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi, hamuje aktywność metaloproteinaz, przez co zapobiega tworzeniu się zmarszczek, teleangiektazji i zwiótczeniu skóry, pobudza także syntezę kolagenu i wzmacnia mechanizmy naprawcze skóry uszkodzonej^[25, 26]. Kwas laktobionowy uzyskiwany w procesach biotechnologicznych wymaga potwierdzenia czystości mikrobiologicznej, gdyż produkt skażony może wpłynąć niekorzystnie na jakość produkowanych kosmetyków.

Kwas hialuronowy jest polimerem złożonym z glukozaminy i kwasu glukuronowego. Jest on obecny jako „materiał wypełniający” w większości tkanek łącznych, gdzie pełni funkcje stabilizujące strukturę i ochronne. Ze względu na swój unikalny charakter wiskoplastyczny, biokompatybilność i nie-immunogenność stosowany jest jako uzupełnienie płynu stawowego, w chirurgii oka, jako wypełniacz do usuwania zmarszczek oraz jako składnik preparatów ułatwiających gojenie i regenerację ran chirurgicznych. Najważniejszą właściwością cząsteczek kwasu hialuronowego jest ich duża zdolność do wiązania wody. Z wiekiem poziom kwasu hialuronowego spada, co przyczynia się do starzenia skóry i tworzenia zmarszczek. Szacuje się, że u pięćdziesięciolatków ilość kwasu hialuronowego spada o połowę w porównaniu do ilości tej substancji w młodym wieku. Surowiec ten jest

powszechnie stosowany do produkcji kosmetyków. Kwas hialuronowy szczególnie ten pozyskiwany biotechnologicznie z użyciem bakterii powinien być poddany kontroli mikrobiologicznej^[27].

Palmitoiloizoleucyna jest amidową pochodną kwasu palmitynowego i naturalnego aminokwasu – izoleucyny. Substancja ta otrzymywana jest syntetycznie. Działanie tego surowca aktywnego polega na miejscowym różnicowaniu fibroblastów w adipocyty. W ten sposób uzyskuje się zwiększoną ilość podskórnej tkanki tłuszczowej. Efekt ten wykorzystywany jest w zabiegach powiększania biustu i pośladków. Za pomocą preparatów zawierających palmitoiloizoleucynę można uzyskać efekt spłycenia zmarszczek na twarzy i odmłodzenie kośćcistych dłoni^[28]. Surowiec powinien być sprawdzony pod względem zawartości substancji aktywnej i ewentualnej pozostałości kwasu palmitynowego.

Podsumowanie

Kosmetyki profesjonalne są produktami inspirowanymi praktyką farmaceutyczną. Produkty te przeznaczone są do konkretnych zabiegów kosmetycznych. Ze względu na dobór składników oraz ich stężenie efekty działania kosmetyków obserwowane są już po pierwszym zabiegu. Standaryzacja surowców pochodzenia naturalnego jest konieczna do uzyskiwania produktów bezpiecznych, o powtarzalnej jakości. Z kolei surowce pochodzenia naturalnego często wymagają rafinacji w celu usunięcia składników balastowych, nie mających w kosmetykach działania aktywnego. Surowce kosmetyczne otrzymywane w procesach biotechnologicznych z udziałem bakterii wymagają ścisłej kontroli biotechnologicznej, a surowce syntetyczne wymagają kontroli zanieczyszczeń powstających ubocznie w procesach ich produkcji, co zmniejsza to znacznie ryzyko wystąpienia podrażnień lub alergii.

Piśmiennictwo:

1. A.E. Newburger, Cosmeceuticals: myths and misconceptions. Clin. Dermatol. 2009;27(5):446-52.
2. S.Z. Rzeźnik, Katarzyna Kordus, Radosław Śpiewak, „Kosmeceutyki” i „dermokosmetyki” - unikalna kategoria produktów do pielęgnacji skóry czy zwykły chwyt marketingowy? Estetol. Med. Kosmetol. 2012; 2(4): 101-103.
3. K. Kordus, R. Śpiewak, Emolienty z apteki - pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? Alergia Astma Immunologia 2012;17(3):147-53.
4. S. Kohl Münzer, Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. V unowocześnione. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
5. O.F.Kunle, H.O. Egharevba., P.O. Ahmadu, Standardization of herbal medicines - A review., Int. J. Biodivers. Conserv., 2012, 4, 3, 101-112.
6. Marie-Claude Martini, Kosmetologia i farmakologia skóry., Red.: W.J. Placek, PZWL, Warszawa 2014, wyd. I.
7. H. Sovová, R.P. Stateva, Supercritical fluid extraction from vegetable materials, Rev. Chem. Eng., 27, 2011, 79-156.
8. Sur, R.; Nigam, A.; Grote, D.; Liebel, F.; Southall, M. Avenanthramides, polyphenols from oats, exhibit anti-inflammatory and anti-itch activity. Arch. Dermatol. Res. 2008, 300, 569-574.
9. M. Wegmann, P. Lersch, H.H. Wenk, S.K. Klee, U. Maczkewitz, M. Farwick, Protective turmerones from *Curcuma longa*., PERSONAL CARE, Jan., 2009, 37-40.
10. Lee H.S. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. Bioresour Technol. 2006, 97, 12, 1372-6.
11. Upadhyay RK, Pandey MB, Jha RN, Singh VP, Pandey VB., Triterpene glycoside from *Terminalia arjuna*., J. Asian. Nat. Prod. Res. 2001;3(3):207-12.
12. Padmaa M Paarakh , 2010. *Terminalia arjuna* (Roxb.) Wt. and Arn. : A Review. International Journal of Pharmacology, 6: 515-534.
13. I. Da-Costa-Rochaa, B. Bonnlaenderb, H. Sieversc, I. Pischelac, M. Heinrich, *Hibiscus sabdariffa* L. – A phytochemical and pharmacological review., Food Chemistry, 2014, 165, 15, 424-443.
14. D.K. Olivier, S.F. Van Vuuren, A.N. Moteetee, *Annickia affinis* and *A. Chlorantha* (*Enantia chlorantha*) – A review of two closely related medicinal plants from tropical Africa, J. Ethnopharmacol., 2015, 176, 438-462.
15. S.A.González-Chávez, S. Arévalo-Gallegos, Q. Rascón-Cruz, Lactoferrin: structure, function and applications, Int. J. Antimicrob. Agents, 2009, 33, 4, 301.
16. Takayama Y., Aoki R., Roles of lactoferrin on skin wound healing., Biochem. Cell. Biol. 2012, 90, 3, 497-503.
17. Hassoun L.A., Sivamani R.K., A systematic review of lactoferrin use in dermatology., Crit Rev. Food Sci. Nutr., 2017, 22, 57, 17, 3632-3639.
18. Rong Rong Lu, Shi Ying Xu, Zhang Wang, Rui JinYang. Isolation of lactoferrin from bovine colostrum by ultrafiltration coupled with strong cation exchange chromatography on a production scale, J. Memb. Sci., 2007, 297, 1-2, 152-161.
19. Ch. Teepakorn, K. Fiaty, C. Charcosset, Optimization of lactoferrin and bovine serum albumin separation using ion-exchange membrane chromatography, Sep. Purif. Technol., 2015, 151, 292-302.
20. Gehring W., Nicotinic acid/nicotinamide and the skin., J. Cosmet. Dermatol., 2004, 3, 2, 88-93.
21. Soma Y., Kashima M., Imaizumi A., Takahama H., Kawakami T., Mizoguchi M., Moisturizing effects of topical Nicotinamide on atopic dry skin., Int. J. Dermatol., 2005, 197-202.
22. Hakozaiki T., Mlnwala L., Zhuang J., Chhoa M., Matsubara A., Miyamoto K., Greatens A., Hillebrand G.G., Bissett D.L., Boissy R.E., The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer., Br. J. Dermatol. 2002, 147, 1, 20-31.
23. N. A. Grigoryan, Z. O. Mndzhoyan, É.V. Kazaryan, Yu. Z. Ter-Zakharyan, O.L. Mndzhoyan, Synthesis and antistaphylococcal activity of dicarboxylic acid derivatives having an amino acid fragment., Pharm. Chem. J., 1992, 26, 2, 153-157.
24. P. Comini, M. Lenzi, N-acylated derivatives of dicarboxylic acids with amino acids and vegetable protein hydrolysates and their use in cosmetics and pharmaceuticals., EP 1771409, Maycos Italiana di Comini Miro & C. S.A.S., Sinerga S.p.A., 2007.
25. Green B., Edison B., Sigler M., Antiaging effects of topical lactobionic acid: results of a controlled usage study., Cosmet. Dermatol., 2008, 21, 2, 76-82.
26. Tasic-Kostov M., Pavlovic D., Lukic M., Jaksic I., Arsic I., Savic S., Lactobionic acid as antioxidant and moisturizing active in alkyl polyglucoside-based topical emulsions: the colloidal structure, stability and efficacy evaluation., Int J Cosmet Sci. 2012, 34, 5, 424-34.
27. Czajkowska D., Milner-Krawczyk M., Kazanecka M., Kwas hialuronowy – charakterystyka, otrzymywanie i zastosowanie, Biotechnology and Food Science, 2011, 75, 2, 55-70.
28. L. Cattuzzato, N. Chevrot, S. Dumont, C. Stoltz, Use of isoleucine N-hexadecanoyl as a “volumizing” and/or “plumping” agent for human skin., Exploitation de Prod pour les Ind. Chimiques Ste SEPPIC, US13383934, 2010.