

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA**

**STABILITÀ E SENSORIALITÀ DI EMULSIONI ACQUA IN  
OLIO AD USO DERMATOLOGICO: STUDIO REOLOGICO E  
DI TEXTURE**

Relatore: prof.ssa Alessandra Semenzato

Correlatore: dott. Giovanni Tafuro

Laureanda: Chiara Bisbano

Anno Accademico: 2023/2024



*A nonna Maria*



# INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
1.1 CUTE E ANNESSI CUTANEI .....	1
1.2 ROSACEA: FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO .....	6
1.3 EMULSIONI .....	11
1.3.1 STABILITÀ DELLE EMULSIONI .....	12
1.3.2 EMULSIONI ACQUA IN OLIO .....	17
1.4 FILTRI SOLARI .....	21
1.5 OBIETTIVO E PIANO SPERIMENTALE DELLO STUDIO .....	25
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>27</b>
2.1 MATERIE PRIME .....	27
2.2 STRUMENTI, MATERIALI E METODI FORMULATIVI .....	28
2.3 CARATTERIZZAZIONE DEI CAMPIONI .....	34
<b>RISULTATI E DISCUSSIONE.....</b>	<b>39</b>
3.1 CARATTERIZZAZIONE E STUDIO DELLA COMPATIBILITÀ DI GELIFICANTI DI FASE OLEOSA. ...	40
3.2 FORMULAZIONE DI EMULSIONI ACQUA IN OLIO.....	45
3.2.1 SISTEMI A/O EMULSIONATI DA DEHYMULS PGPH E ISOLAN GI34.....	45
3.2.2 SISTEMI A/O EMULSIONATI DA NIKKOMULESE WO-NS .....	60
3.2.3 INSERIMENTO DEL CO-EMULSIONANTE HEXAGLYN PR-15 .....	65
3.2.4 INSERIMENTO DI FILTRI SOLARI NEL SISTEMA EMULSIONANTE D-I .....	68
3.2.5 INSERIMENTO DI FILTRI SOLARI NEL SISTEMA EMULSIONANTE N .....	73
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>77</b>
<b>APPENDICE .....</b>	<b>81</b>
A.1 PRINCIPI DI REOLOGIA .....	81
A.2 ANALISI DI TEXTURE.....	92
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>97</b>



## INTRODUZIONE

I prodotti ad uso topico rivestono un ruolo fondamentale nel mantenere la cute in un buono stato, aiutano a preservarne la fisiologia, ne migliorano l'aspetto e possono contribuire alla gestione di situazioni patologiche, come nel caso di cosmetici dermatologici e dei dispositivi medici. Il loro uso nel trattamento delle patologie cutanee di tipo cronico, come ad esempio dermatite atopica, psoriasi, rosacea, couperose etc, è di tipo continuativo e prolungato e richiede, quindi, a differenza del farmaco topico, una gradevolezza sensoriale adeguata a favorirne l'applicazione; gli aspetti sensoriali del dermocosmetico sono considerati, quindi, parte integrante dell'efficacia funzionale del prodotto e come tali devono essere studiati ed ottimizzati, al pari degli effetti funzionali.

Un altro aspetto determinante del cosmetico dermatologico è la sua sicurezza di impiego che richiede una formulazione semplice, con un numero limitato di ingredienti selezionati per garantire sia il supporto funzionale alle specifiche necessità della pelle da trattare, che eventuali benefici estetici che possano migliorare le imperfezioni cutanee. In questo lavoro di tesi è stata studiata la possibilità di sviluppare prodotti trattamento per pelli affette da Rosacea utilizzando un sistema emulsionato acqua in olio, estremamente funzionale per il mantenimento dell'idratazione cutanea e per la protezione da eventuali *triggers* esterni, ma adeguatamente bilanciati e gradevoli in fase di applicazione.

### 1.1 CUTE E ANNESSI CUTANEI

La cute è l'organo più esteso del nostro corpo, con una superficie di 150-200 cm<sup>2</sup> [1]. La pelle ha numerose funzioni fondamentali per la sopravvivenza, tra le più importanti ritroviamo [2]:

- *La funzione barriera*: essenziale per la vita di tutti i giorni, protegge dall'evaporazione di acqua dall'interno e previene l'invasione di microrganismi patogeni;
- *La funzione buffering*: protegge gli organi da stimoli esterni e sue componenti, quali la melanina, assorbono e diffraggono i raggi UV proteggendo altre cellule vitali da un possibile danno;

- *Controllo della temperatura corporea*: la rete di vasi che costituisce il microcircolo cutaneo e le ghiandole sudoripare presenti a livello dermico aiutano a mantenere un'omeostasi tra la temperatura esterna ed interna. Il primo va ad aumentare o diminuire la circolazione sanguigna periferica per disperdere o preservare calore nel caso di temperature esterne troppo alte o troppo basse, mentre le seconde vanno a diminuire la temperatura interna secernendo sudore;
- *La funzione sensoriale*: sono presenti recettori tattili, fondamentali per percepire il mondo intorno a noi;
- *La funzione immunologica*: oltre ad essere una barriera contro l'entrata di microrganismi, funge da difesa contro quelli che riescono a sorpassarla grazie alla presenza delle cellule di Langerhans (LCs) a livello epidermico. Le cellule di Langerhans fagocitano i microrganismi patogeni e ne presentano l'antigene ai linfociti T, attivando così la risposta immunitaria;
- *La funzione estetica*: determina l'apparenza di un individuo e rappresenta come l'individuo si presenta al mondo, avendo un impatto sulla vita di tutti i giorni estremamente importante.

La cute è suddivisa in tre strati: epidermide, derma e ipoderma [1, 2] (Figura 1.1). [3]

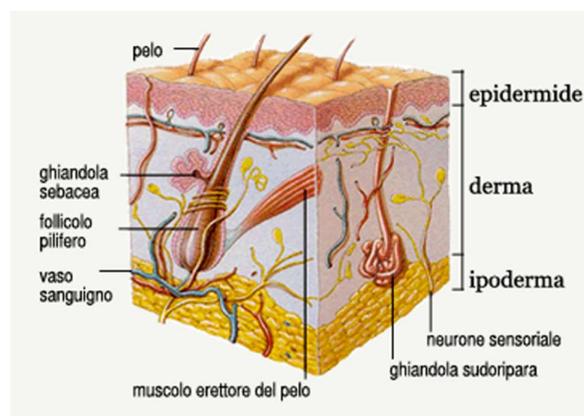


Figura 1.1: Rappresentazione grafica degli strati cutanei [3]

- 1) Lo strato più profondo, tra il derma e il tessuto muscolare, è l'**ipoderma**, chiamato anche "tessuto adiposo sottocutaneo". È costituito da adipociti raggruppati in lobuli,

separati tra loro da tessuto connettivo. L'ipoderma, oltre a rappresentare una riserva energetica, ha un ruolo protettivo o "cuscinetto", protegge infatti gli organi interni da eventuali urti meccanici, e aiuta nel mantenimento della temperatura corporea. Il suo spessore e la sua distribuzione variano in base a numerosi fattori, quali l'età, il sesso, lo stato nutrizionale e fattori ormonali.

- 2) Lo strato successivo è il **derma**. Il derma svolge, invece, un ruolo di sostegno alla cute e agli annessi cutanei. In totale ha uno spessore di 2-3 mm [4]. Si divide in derma *papillare* e derma *reticolare*. La zona papillare è la zona a contatto con la *giunzione dermoepidermica*, ha funzione di nutrizione per l'epidermide, in quanto ricca di capillari e permeabile a nutrienti e ossigeno. La zona reticolare, invece, svolge funzione di sostegno vero e proprio, grazie alla presenza di numerose fibre di collagene. La popolazione cellulare presente è composta da fibroblasti, mastociti e linfociti. I mastociti e i linfociti sono cellule immunocompetenti, mentre i fibroblasti si occupano di produrre collagene ed elastina, due proteine fondamentali l'una per il sostegno della cute, l'altra, formando una rete a maglie larghe, per l'elasticità [4]. La localizzazione di questi due tipi di fibre è leggermente diversa: le fibre di collagene sono infatti più presenti in profondità, mentre quelle di elastina più in superficie. Il tutto si trova immerso nella sostanza fondamentale, un gel molto strutturato e ricco di acqua, formato da glicosamminoglicani, tra cui acido ialuronico, e proteine. La sostanza fondamentale permette la protezione dei fibroblasti e delle fibre da questi formate dagli urti e, essendo permeabile, garantisce il passaggio di nutrienti e ossigeno verso l'epidermide.
- 3) L'**epidermide** è lo strato più superficiale, il quale rappresenta una vera e propria barriera di protezione per l'interno del corpo, riparando dall'eccessiva perdita di acqua e altre tipologie di agenti esterni. Ha uno spessore che varia dai 0,5 ai 6 mm [4] e si suddivide in 5 strati: *basale*, *spinoso*, *granuloso*, *lucido* e *corneo*. È separato dal derma dalla giunzione dermoepidermica, fondamentale per il nutrimento dell'epidermide, la quale, non avendo vasi sanguigni, non ha altre fonti di nutrimento o ossigeno. (Figura 1.2)

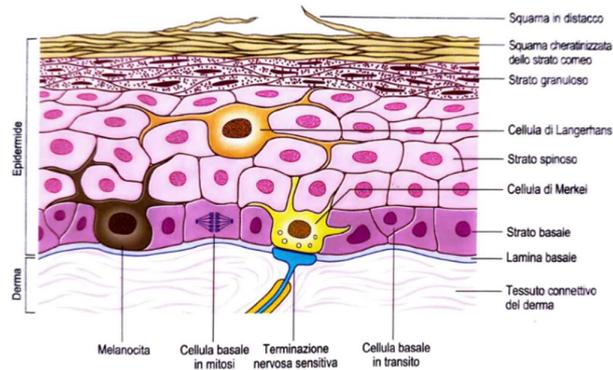


Figura 1.2: Rappresentazione schematica dell'epidermide e dei suoi substrati [3]

Lo strato basale è il più profondo, al suo interno si trovano i cheratinociti, cellule cilindriche responsabili della rigenerazione cutanea, e melanociti, responsabili della sintesi di melanina.

Spostandosi man mano verso la superficie, i cheratinociti perdono vitalità e cambiano forma. A livello dello strato spinoso si appiattiscono e si collegano grazie a degli elementi proteici a forma di spina (da qui il nome dello strato) ovvero i tonofilamenti. Tra gli elementi cellulari dello strato spinoso si ritrovano anche le cellule di Langherans, cellule immunocompetenti, responsabili a questo livello, del riconoscimento degli allergeni da contatto.

Successivamente, si trova lo strato granuloso, all'interno del quale i cheratinociti risultano ancora essere vitali ma non si riproducono più. All'interno dei cheratinociti si trovano dei granuli chiamati "Corpi di Odland", nei quali sono contenuti cheratoialina, filaggrina, precursori dei lipidi epidermici e pro-enzimi necessari alla trasformazione nella loro forma finale.

Dopo lo strato granuloso vi è lo strato lucido, ricco di eleidina. L'eleidina è responsabile dell'aspetto traslucido di palmi delle mani e piante dei piedi, zone in cui, infatti, lo strato è particolarmente sviluppato.

Lo strato più superficiale è chiamato corneo, questo rappresenta la vera e propria barriera del nostro corpo, grazie alla presenza di una popolazione cellulare estremamente resistente. Per questo motivo l'integrità dello strato corneo è fondamentale per proteggerci da insulti fisici e chimici. A questo livello i cheratinociti si trasformano definitivamente in corneociti, i quali non sono vitali. Nei corneociti la membrana plasmatica è stata sostituita da un involucro proteico, spesso circa 15-20 nm,

costituito da *involucrina* e *locrinina*, e il citoplasma riempito da *cheratina*, un derivato della cheratoialina. La cheratina è una proteina estremamente resistente sia a livello chimico che fisico, grazie alla presenza di legami a ponti disolfuro tra gli aminoacidi.

Lo strato corneo risulta essere più compatto in profondità, mentre verso la superficie diventa più lasso, in modo da permettere ai corneociti di staccarsi: la pelle, infatti, desquama in modo asincrono, più o meno ogni 28 giorni.

I corneociti sono immersi in una struttura lipidica multilamellare a doppio strato, composta da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi, in proporzioni definite e intoccabili di 3:1:1. Questi sono definiti *lipidi epidermici* e derivano dai precursori contenuti nei Corpi di Odland. Il tutto contribuisce a formare una struttura solida, fondamentale per la salute della barriera cutanea.

A livello corneo è anche presente il *Natural Moisturizing Factor* (NMF), essenziale per la funzionalità degli enzimi che si attivano a livello corneo. L'NMF è un insieme di componenti idrofili come acidi carbossilici liberi, acido carbossilpirrolidone, urea, sali di sodio, potassio, calcio e magnesio, acido lattico, acido citrico e altri acidi organici che richiamano acqua e creano delle zone idrofile all'interno della matla lipidica. L'NMF contribuisce all'idratazione della pelle, richiamando acqua per osmosi, e alla funzionalità degli enzimi che trasformano i precursori in lipidi epidermici, i quali esplicano la loro attività in ambiente acquoso.

Tutti questi elementi sono essenziali per la funzionalità e l'integrità di barriera; mancando uno di questi l'integrità viene meno e si corre il rischio di sviluppare patologie cutanee. La funzionalità della barriera è misurata grazie alla *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL), ovvero la quantità di acqua giornaliera che diffonde dallo strato corneo fisiologicamente; una variazione della TEWL è un campanello d'allarme per indagare la presenza di patologie come dermatiti o rosacea e, in generale, per indagare un danno di barriera da cui può derivare precoce secrezione dei corpi lamellari preformati, accelerata produzione di nuovi corpi lamellari, proliferazione epidermica, aumentata attività di tutti gli enzimi coinvolti nella sintesi di acidi grassi, colesterolo e ceramidi.

L'acqua è presente in due forme: libera e legata. L'acqua legata è connessa alle proteine di membrana e ai lipidi interlamellari tramite legami covalenti e legami idrogeno,

mentre l'acqua libera diffonde verso l'ambiente esterno. Il contenuto di acqua dovrebbe essere intorno al 15-20%; sotto il 10% la pelle diventa secca e si osserva desquamazione.

A ricoprire lo strato corneo è presente il *film idrolipidico*, composto dall'emulsione tra il sebo e l'acqua di traspirazione. Il film idrolipidico, per la sua natura lipidica, ha un ruolo prettamente emolliente e quindi contribuisce alla salute e all'idratazione della cute. Non è, però, sempre presente durante la vita di un individuo, poiché il sebo viene prodotto dalle ghiandole sebacee, le quali, regolate dall'attività ormonale, sono inattive nei bambini e negli anziani.

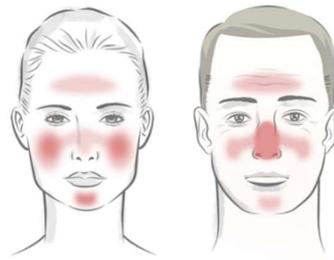
La pelle si può dividere in quattro tipologie: normale, grassa, secca, sensibile [5].

- Grassa: appare traslucida, con sbocchi follicolari evidenti e talvolta si possono osservare comedoni aperti e/o chiusi e iperplasia delle ghiandole sebacee che si presenta sotto forma di papule giallastre, centralmente depresse;
- Secca: la cute appare sottile, ruvida al tatto, tendente alla desquamazione, con sbocchi follicolari scarsamente visibili. I soggetti con pelle secca riferiscono sensazione di tensione e talvolta prurito;
- Normale: la pelle normale ha difficile definizione dal punto di vista dermatologico, non ci sono caratteristiche particolari e non si osservano alterazioni proprie delle precedenti categorie;
- Sensibile: la pelle sensibile è un'entità nuova. È caratterizzata da uno stato di iperattività nei confronti di stimoli ambientali di diversa natura, da sensazione di prurito, bruciore, pizzicore, formicolio, tensione, in occasione del contatto con prodotti cosmetici e peggioramento della sintomatologia nel periodo invernale. La maggior parte delle persone affette da pelle sensibile ha sofferto di dermatite atopica da bambino o di altre patologie che coinvolgono difetti di barriera [6] [7].

## **1.2 ROSACEA: FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO**

La rosacea è una condizione cronica della pelle del volto. Alla base della rosacea c'è un problema vascolare, ma le cause restano ancora sconosciute. Si manifesta, in una fase iniziale, con un rossore temporaneo dovuto alla dilatazione dei vasi del volto, i quali

recuperano, in un secondo momento, il loro calibro originale. In fase avanzata, invece, la dilatazione, e quindi anche i rossori, diventano persistenti. La pelle dei pazienti affetti da rosacea risulta arrossata, sensibile e la loro barriera cutanea danneggiata (Figura 1.3). Ad oggi la problematica influisce anche sulla la qualità di vita dei pazienti, i quali riportano avere una scarsa autostima [8].



*Figura 1.3: Rappresentazione grafica delle zone del viso colpite da Rosacea [9]*

L'incidenza varia dall' 1 al 22%, risulta essere più alta nei fenotipi molto chiari, di origine Nord- Europea. Questa maggiore presenza nella popolazione Nord-Europea fa pensare come la patologia abbia una base genetica, nonostante non sia ancora stato identificato un gene specifico [10]. Le donne, rispetto agli uomini, sono più suscettibili e hanno quindi una più alta probabilità di soffrire di rosacea, ma il sesso maschile, se affetto, è più predisposto a sviluppare rinofima, cambiamenti fitomatosi nell'area del naso [11].

I criteri diagnostici [12] per riconoscere un caso di rosacea si basano sulla presenza di:

- *Flushing* (eritemi transienti), ovvero arrossamenti temporanei al centro del volto, spesso accompagnati da sensazione di calore;
- *Eritemi persistenti*, localizzati soprattutto nella zona di guance, zigomi e fianchi del naso, disposizione chiamata tipicamente '*ad ali di farfalla*';
- *Teleangectasie*, dilatazione cronica di capillari e venule superficiali al centro della faccia;
- *Papule e pustole infiammatorie*;
- *Cambiamenti fitomatosi*, ispessimenti dovuti a fibrosi e/o iperplasia ghiandolare (sebacee) localizzati soprattutto nella zona del naso;
- *Sensazione di calore e pizzicore* di durata ed intensità variabile;
- *Sensazione di pelle secca*;

- *Edema*, di durata variabile;
- *Manifestazioni oculari*, come infiammazioni della palpebra, iperemia della congiuntiva, bruciore, prurito, fotosensibilità, visione offuscata, rigonfiamenti.



Figura 1.4: Pazienti affetti da Rosacea dimostrativo dei sintomi caratteristici [13]

La *National Rosacea Society* (NRS) ha sviluppato un sistema di classificazione dei vari tipi di rosacea, definendo 4 sottotipi e 1 variante [14].

I 4 sottotipi sono:

- 1) *Eritomatoteleangectatico*: caratterizzato da flushing e/o eritemi persistenti con eventuali teleangectasie;
- 2) *Papulopustolare*: caratterizzato da eritemi persistenti con papule e/o pustole transienti;
- 3) *Fitomatoso*: caratterizzato da ispessimento della pelle, noduli su naso, mento, fronte, guance e orecchie;
- 4) *Oculare*: caratterizzato da fotosensibilità oculare, visione offuscata, bruciore o pizzicore, prurito, secchezza oculare, teleangectasia della sclera o edema periorbitale.

La variante, invece, è *granulomatosa*, variante non infiammatoria, caratterizzata da papule dure, di colore giallo, marrone o rosso o noduli di dimensione più o meno simile.

L'eziologia della rosacea è, ad oggi, sconosciuta; si conoscono però alcuni fattori, chiamati "*triggers*", i quali stimolano una reazione infiammatoria spropositata, che contribuisce al manifestarsi dei sintomi. Tra i principali *triggers* troviamo l'esposizione

ai raggi ultravioletti e lo squilibrio del microbiota cutaneo, soprattutto in relazione alla presenza del batterio '*Demodex Follicolorum*'. Altri potenziali *triggers* possono essere lo stress, il vento, l'esercizio fisico estremo, cibi piccanti contenenti capsaicina, cibi e bevande calde, alimenti contenenti cinnamaldeide e istamina [15], alcuni medicinali come gli steroidi topici, la niacina e i beta bloccanti, latticini, alcol, il quale induce vasodilatazione periferica e modula il sistema immunitario [14].

Quindi, nonostante le cause dietro i casi di rosacea non siano ancora del tutto chiare, si immagina che le motivazioni associate allo scatenarsi e alla persistenza della patologia, consistano in una disregolazione e disfunzione sia del sistema immunitario cutaneo, sia del sistema neurovascolare. Le pelli affette da rosacea sono, infatti, affette da una infiammazione spropositata e cronica e da una alterata vasculogenesi [16].

Le motivazioni di questa infiammazione perenne sono ricondotte, a livello cellulare, ad una sovraespressione di *Toll-like Receptors 2* (TLR<sub>2</sub>) nei cheratinociti; l'iperattivazione di questi TLR<sub>2</sub> porta ad una produzione eccessiva e perenne di citochine pro-infiammatorie, chemochine e all'attivazione dell'enzima proteolitico Kallikreina 5 (KLK5), normalmente attivato da tagli o infezioni, il quale, partendo del pro-peptide hCAP18, porta alla produzione del peptide antimicrobico **LL-37** [16]. LL-37 è responsabile dell'aumento dell'infiammazione, attivando cellule come i leucociti, e dell'angiogenesi, inducendo il *Vascular Epidermal Growth Factor* (VEGF) [17] [18]. In questo contesto è stata anche riscontrata una disbiosi del microbiota cutaneo, nell'unità pilosebacea diventa preponderante il *Desmodex Follicolorum*, il quale contribuisce ad aumentare i mediatori dell'infiammazione per la presenza di PAMPs (*patterns* molecolari associati a patogeni, espressi da microbi patogeni) e DAMPs (*patterns* molecolari associati al danno, espressi dalle cellule come conseguenza di un danno cellulare), i quali vengono riconosciuti da i PRRs (*Patterns Recognition Receptors*, recettori dell'immunità innata) [14].

Il *D. Follicolorum* e i raggi UVB, tramite l'attivazione della vitamina D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), sembrerebbero up-regolare l'espressione dei TLR<sub>2</sub> e, di conseguenza, la produzione di LL-37, andando quindi ad aumentare i mediatori dell'infiammazione [19]. I raggi UV, inoltre, inducono la produzione di specie reattive dell'ossigeno ROS [20], che

contribuiscono all'attivazione della produzione di citochine e mediatori dell'infiammazione (si nota, infatti, come i livelli di ROS siano più alti nei pazienti con rosacea rispetto a quelli con una pelle non affetta) e agiscono sull'angiogenesi favorendo l'aumento dell'espressione di VEGF [21]. Visti questi motivi, i raggi UV rappresentano uno dei più importanti trigger per i *flare ups* di rosacea, per cui è estremamente importante proteggere la pelle da questi insulti con filtri solari ad ampio spettro.

Ad oggi si agisce sulla patologia in diversi modi e con diverse tipologie di trattamenti, a livello topico, orale e fisico [14]. A livello topico si agisce con metronidazolo, acido azelaico, sulfacetamide, brimonidina, ivermectina e con terapia non ancora del tutto approvate come benzil perossido, retinoidi e clindamicina. La terapia a livello fisico, invece, consiste in sedute di terapia laser, particolarmente indicata nel trattare eritemi e teleangectesie molto evidenti. La terapia orale è, invece, più appropriata per la rosacea papulopustolare, oculare e, in generale, per i casi più gravi. Consiste nell'uso di tetracicline come la doxyciclina a rilascio modificato, a dosi sub-antimicrobiche, per il loro ruolo antiinfiammatorio [22].

Accanto alle terapie farmacologiche ci sono quelle cosmetiche, molto valide nella prevenzione dei flare ups. Il cosmetico può, infatti, aiutare nella protezione dai raggi UV e, tramite specifici sistemi occlusivi, nella creazione di una barriera di isolamento dai *triggers* esterni. Una *skin care* mirata può aiutare nella protezione dello strato corneo, nell'isolamento da *triggers* esterni e nella protezione da raggi UV, andando a contribuire anche alla salute della barriera cutanea e a ridurre quindi la sensibilità della pelle. Ad oggi le linee guida cosmetiche raccomandano di seguire il concetto '*less is more*': nel caso di pelli sensibili e/o problematiche è meglio utilizzare prodotti che contengano i soli ingredienti essenziali; ad esempio, detergenti senza profumi con un pH dal neutro o leggermente acido, nel rispetto del pH cutaneo e idratanti con emollienti e occlusivi [23], solari per proteggere dai raggi UV, con filtri ad ampio spettro [22]. Sono, invece, da evitare tonici, astringenti, stimolanti sensoriali, ingredienti possibilmente irritanti, scrub, oli essenziali e alcol.

I cosmetici usati devono dunque:

- essere non irritanti e delicati sulla cute;
- contenere emollienti senza risultare untuosi e occlusivi;
- contenere attivi che contrastino *triggers* ambientali

### 1.3 EMULSIONI

Le emulsioni sono dei *sistemi a dispersione grossolana*, costituiti da due liquidi immiscibili, chiamati fasi, dispersi l'uno nell'altro sottoforma di goccioline [24]. Queste goccioline hanno, generalmente, un diametro tra gli 0,5 e 100  $\mu\text{m}$  [24].

Le due fasi vengono chiamate:

- *Esterna, disperdente o continua*: la fase che si pone come film esterno e che, quindi, entra in contatto con l'ambiente;
- *Interna, dispersa o discontinua*: la fase che viene dispersa sottoforma di goccioline e che non entra in contatto con l'ambiente esterno.

I due liquidi o fasi immiscibili sono generalmente acqua e olio e, insieme, possono formare emulsioni acqua in olio (A/O) o olio in acqua (O/A). Oltre ad acqua e olio le fasi possono essere costituite in generale da liquidi idromiscibili, come alcoli o polietilenglicoli, e lipofili, come idrocarburi e siliconi.

Le emulsioni O/A sono molto gradevoli da applicare sulla pelle, facilmente spalmabili e poco untuose poiché al momento dell'applicazione la fase acquosa esterna evapora. Devono però essere protette dalla contaminazione microbica e il loro potere idratante è blando e poco duraturo.

Le emulsioni A/O, al contrario, hanno un effetto emolliente più potente e duraturo, conferendo occlusività e lasciando una sensazione untuosa spesso poco gradevole dal punto di vista sensoriale ma molto utile dal punto di vista dermatologico [25] per isolare la pelle dall'ambiente esterno; inoltre, non essendo la fase acquosa a contatto con l'ambiente esterno, sono meno inquinabili rispetto alle emulsioni O/A (Figura 1.5).

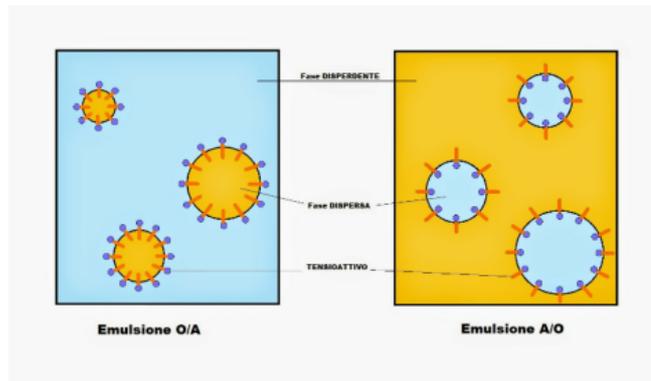


Figura 1.5: Emulsioni O/A e A/O [26]

Le emulsioni possono essere classificate in diversi modi, in base alla natura delle fasi, appunto olio in acqua o acqua in olio, alle dimensioni dei droplets (macroemulsioni, microemulsioni, nanoemulsioni), alla natura degli agenti stabilizzanti, ai rapporti tra le fasi (emulsioni concentrate o diluite) o al numero delle fasi (emulsioni multiple, emulsioni multifasiche). Le emulsioni multiple sono emulsioni O/A o A/O ulteriormente disperse in una terza fase acquosa o oleosa, formando così sistemi O/A/O o A/O/A.

Le emulsioni multiple A/O/A presentano caratteristiche applicative e sensoriali molto interessanti per l'uso cosmetico perché uniscono la gradevolezza tipica delle emulsioni a fase esterna acquosa alla funzionalità delle emulsioni A/O.

A livello fisico, le emulsioni sono un sistema polidisperso, le goccioline di fase interna possono quindi avere dimensioni diverse. La dimensione e la quantità di fase interna dispersa influenzano la viscosità dell'intero sistema: all'aumentare del volume di fase interna, aumenta anche il numero di goccioline, mentre diminuisce la loro mobilità e aumenta la viscosità del sistema. La fase interna arriva a formare delle "strutture a maglie" all'interno delle quali è intrappolata la fase esterna, che viene immobilizzata [27]. Nella pratica, vista la capacità di deformarsi dei liquidi, si può arrivare ad avere sistemi costituiti fino al 90% di fase interna e 10% di fase esterna [27]

### 1.3.1 STABILITÀ DELLE EMULSIONI

Le emulsioni sono dei sistemi termodinamicamente instabili. Tra le due fasi, infatti, esiste una tensione interfacciale che porta le due fasi ad esporsi l'una all'altra con la minore superficie possibile e quindi a separarsi.

Per poter formare le goccioline, quindi estendere la superficie di contatto, è necessario vincere questa tensione interfacciale applicando un lavoro, proporzionale alla tensione interfacciale e all'incremento dell'area di contatto desiderato, secondo l'equazione 1.1:

$$L = \gamma \cdot \Delta S$$

Equazione 1.1: energia libera del sistema

Dove:

$L$  = energia libera del sistema

$\gamma$  = tensione interfacciale tra le fasi

$\Delta S$  = area superficiale

Questo lavoro viene applicato sotto forma di agitazione meccanica: quando due liquidi immiscibili vengono agitati insieme, ciascuno tende a frantumarsi in goccioline. Inizialmente, si formano sia goccioline di fase oleosa in acqua che acquosa in olio; successivamente, le goccioline di acqua riescono a fondere e riunirsi più velocemente di quelle oleose, formano una fase continua attorno ad esse e quindi una emulsione O/A. Così facendo aumenta l'area di contatto tra i due liquidi. Cessata l'agitazione, però, il sistema tende al minimo valore di energia superficiale libera; quindi, le goccioline sono portate a riunirsi col proprio simile e le due fasi a separarsi [24].

Affinché l'emulsione risulti più stabile, c'è bisogno di un terzo componente, l'emulsionante, che, collocandosi all'interfaccia tra fase interna ed esterna, ne abbassa l'energia interfacciale e conferisce all'emulsione sufficiente stabilità (Figura 1.6).

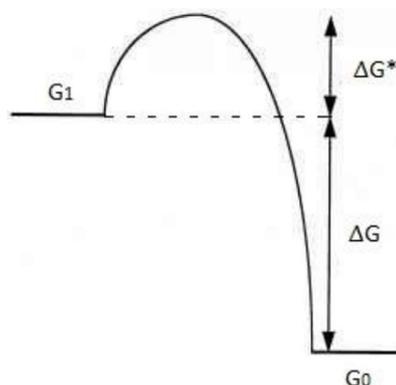


Figura 1.6: Rappresentazione grafica dell'Energia Libera di un'emulsione [28]

All'interno della fase continua, le goccioline possono comunque muoversi e lo fanno con una velocità dettata dalla legge di Stokes (Equazione 1.2), la quale descrive il movimento in un corpo sferico in un fluido:

$$v = \frac{2 r^2 (\rho_i - \rho_e) g}{9 \eta}$$

Equazione 1.2: Legge di Stokes

dove:

r = raggio sferico del corpo sferico (cm)

$\rho_i$  = peso specifico del corpo sferico ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

$\rho_e$  = peso specifico del fluido ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

$\eta$  = viscosità del fluido

g = accelerazione di gravità

Dunque, la velocità con cui le goccioline si muovono sarà dettata da tre fattori principali:

- la grandezza delle goccioline disperse;
- la differenza di peso specifico tra le fasi;
- la viscosità della fase disperdente

Essa, infatti, è direttamente proporzionale al diametro del corpo e alla differenza di peso specifico tra le fasi e inversamente proporzionale alla viscosità del fluido.

Questo movimento può portare a varie tipologie di instabilità, come mostrato in figura 1.7:



Figura 1.7: Fenomeni di instabilità delle emulsioni [29]

- Cremificazione e sedimentazione: se la fase disperdente non è abbastanza viscosa, le goccioline sono sollecitate a spostarsi in senso verticale in direzione diversa in base al loro peso specifico. La cremificazione e la sedimentazione sono due fenomeni di instabilità dovuti a forze esterne gravitazionali. Quando le forze gravitazionali superano i moti browniani delle goccioline si crea, nel sistema, un gradiente di concentrazione che porta le goccioline a risalire o a sedimentare. Risalgono, quindi cremificano, nel caso in cui abbiano un peso specifico minore di quello della fase disperdente, per esempio nel caso delle emulsioni O/A, mentre sedimentano se hanno peso specifico maggiore, caso delle emulsioni A/O [27].
- Flocculazione e coalescenza: la flocculazione e la coalescenza riguardano invece le interazioni che si possono verificare tra le goccioline. La flocculazione consiste nell'aggregazione dei droplets in unità più grandi, senza che perdano la dimensione originaria, rimanendo comunque separate da un film di fase disperdente, per cui il fenomeno è reversibile. È dovuta ad interazioni tra cariche superficiali delle goccioline in relazione alla natura dell'emulsionante e alla concentrazione di sostanze in soluzione. La coalescenza è, invece, un fenomeno irreversibile. Consiste nella fusione di due o più goccioline in gocce più grandi. Può essere spiegato dalla discontinuità del film emulsionante, per cui a livello delle zone scoperte le gocce entrano in contatto e fondono [27]. Le gocce più grosse che si formano in entrambi i casi hanno un diametro più grande rispetto alle goccioline di partenza e questo,

secondo la legge di Stokes, rende il sistema più soggetto a cremificazione o sedimentazione.

- Ostwald ripening: è dovuto alla differenza di solubilità tra gocce più piccole e gocce più grandi. Le gocce più piccole hanno una solubilità maggiore, per questo tendono, nel tempo, a disciogliersi più velocemente nella fase continua e a congiungersi con le gocce più grandi. Progressivamente quindi, le dimensioni delle gocce diventano sempre maggiori. [30]
- Inversione di fase: L'inversione di fase consiste nell'inversione di fase interna ed esterna, per cui una emulsione O/A può, per esempio, diventare A/O. Nella maggior parte dei casi si passa attraverso una fase intermedia in cui si forma un'emulsione multipla. [31]

Per migliorare la stabilità delle emulsioni si agisce su diversi fattori:

- *Dimensione delle goccioline di fase interna*: più sono piccole e disperse in modo uniforme, più tempo ci vorrà loro per unirsi e portare ad una rottura dell'emulsione;
- *Carica delle gocce*: particelle con stessa carica si respingono, quindi più uniformemente è distribuita la carica o è il film emulsionante disposto sulla superficie, minore sarà la tendenza delle particelle a scontrarsi, quindi ricongiungersi e dare coalescenza o cremificazione;
- *Viscosità*: le proprietà reologiche sono molto importanti per la stabilizzazione. Più il fluido è viscoso, più viene ostacolato il movimento delle particelle;
- *Temperatura*: sono importanti ai fini della stabilità di una emulsione sia la temperatura durante la fase di produzione, la quale influenza la dimensione delle goccioline, che la variazione di temperatura durante la fase di stoccaggio;

- *Composizione delle fasi*: maggiore è la differenza di densità tra le fasi, maggiore è la tendenza di queste a separare. Se acqua e olio avessero stessa densità la separazione dovuta alla forza di gravità non avverrebbe mai e le goccioline rimarrebbero sospese;
- *Qualità delle materie prime usate*: un elevato grado di durezza dell'acqua può influenzare la stabilità di una emulsione, l'emulsionante potrebbe andare incontro a reazioni chimiche e l'elevato contenuto salino potrebbe stressare e rompere l'emulsione;
- *pH*: se si usa un emulsionante ionico, il variare del pH influenza il potere emulsionante e di conseguenza la stabilità dell'emulsione poiché condiziona sia la porzione di acidi grassi liberi sia la porzione salificata; [32]

Le emulsioni A/O, in maggior modo rispetto alle O/A, presentano numerosi problemi di stabilizzazione, poiché, in queste, la fase interna manca di forze elettrostatiche repulsive a lungo raggio e di un efficace strato solvente; quindi, la stabilità del sistema sarà condizionata esclusivamente dall'emulsionante. Per questo motivo, solitamente, la quantità di emulsionante impiegato nelle emulsioni A/O è maggiore rispetto alle emulsioni O/A [33].

Oltre all'emulsionante è possibile inserire anche un gelificante (costruttori di struttura che addensano una fase liquida o formano dei gel) che, andando a viscosizzare la fase esterna, diminuisce la velocità di movimento delle goccioline e quindi ne impedisce l'incontro.

### **1.3.2 EMULSIONI ACQUA IN OLIO**

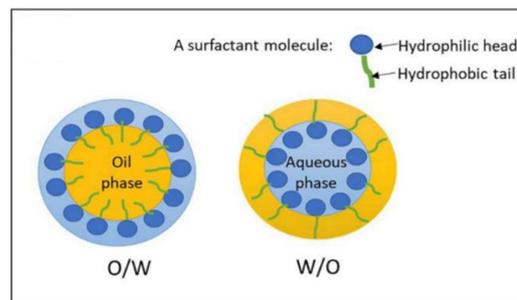
Nelle emulsioni acqua in olio (A/O), l'acqua rappresenta la fase dispersa o interna, mentre l'olio la fase disperdente o esterna.

Le emulsioni A/O sono usate tipicamente per formulare solari *water-resistant*, creme notte e creme per pelli molto secche [33]. La loro struttura risulta, infatti, molto efficiente nel proteggere la cute e nel ridurre la *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL), ma limitante per la loro gradevolezza applicativa: se non adeguatamente formulate possono risultare eccessivamente untuose e poco gradevoli da spalmare. Per migliorare le loro

caratteristiche sensoriali è necessario selezionare accuratamente gli emollienti da utilizzare sulla base della loro polarità.

L'emulsionante è l'ingrediente fondamentale e caratteristico delle emulsioni. Esso si localizza all'interfaccia, quindi alla superficie di contatto tra le goccioline e la fase continua, diminuendo la tensione interfacciale e impedendo la fusione delle goccioline.

Gli emulsionanti, o tensioattivi, sono molecole di natura anfifilica, che presentano una frazione polare e una apolare, sono in grado di ridurre la tensione interfacciale tra acqua e olio (Figura 1.8).



*Figura 1.8: Rappresentazione schematica del comportamento dei tensioattivi all'interfaccia tra le due fasi dell'emulsione [34]*

L'emulsionante è il fondamentale fattore di orientamento del tipo di emulsione, se O/A o A/O, e si orienta verso una o l'altra in base al loro carattere idrofilo o lipofilo. Nel 1949 Griffin elabora un sistema per scegliere l'emulsionante più adatto per l'emulsione che si vuole ottenere, chiamato *Hydrophilic Lipophilic Balance* (HLB), letteralmente equilibrio idro-lipofilico [24].

Questo sistema prevede l'attribuzione a ciascun tensioattivo di un valore di HLB, il quale rappresenta numericamente la tendenza verso l'idrofilia o la lipofilia della molecola.

Il valore di HLB di una sostanza viene calcolato con la seguente equazione:

$$HLB = \Sigma (\text{n}^\circ \text{ gruppi idrofili}) - \Sigma (\text{n}^\circ \text{ gruppi lipofili}) + 7$$

Equazione 1.3.4.1: *Calcolo teorico del valore di HLB*

Il valore di HLB varia da 0 a 20: quando ha un valore di 10 i caratteri idrofili e lipofili di equivalgono; un valore inferiore a 10, invece, rappresenta la maggior presenza della frazione lipofila e quindi la maggior liposolubilità della molecola; quando il valore è superiore a 10 prevale la frazione idrofila e quindi aumenta l'idrosolubilità del tensioattivo.

Il valore di HLB è molto utile perché, oltre ad indicare la tendenza del tensioattivo, su di esso si basano i vari impieghi che i tensioattivi possono avere (Tabella 1.1).

*Tabella 1.1 Applicazione in base al valore di HLB [35]*

<b>HLB value/range*</b>	<b>APPLICAZIONE</b>
15-18	stabilizzanti della torbidità
13-15	detergenti
8-18	emulsionanti O/W
7-9	umettanti
4-6	emulsionanti W/O
0-3	antischiuma

Per le emulsioni A/O sono generalmente indicato surfattanti con un valore di HLB compreso tra 4 e 6.

Oltre al valore di HLB, gli emulsionanti possono essere classificati anche in base alla carica dei gruppi idrofili in acqua, suddividendoli in ionici e non ionici. A loro volta gli emulsionanti ionici possono essere suddivisi in anionici, cationici e anfoteri.

In questo lavoro di tesi sono stati utilizzati emulsionanti A/O di tipo polimerico appartenente alla classe dei poliglicerici. Gli emulsionanti polimerici, ovvero formati da più monomeri, sono molto più efficienti rispetto agli emulsionanti tradizionali. Essi sono caratterizzati da dimensioni maggiori e presentano un maggior ingombro sterico che favorisce la loro localizzazione all'interfaccia acqua/olio; è possibile quindi formulare sistemi stabili utilizzando concentrazioni di impiego per ottenere emulsioni facilmente spalmabili anche con una elevata percentuale di fase interna.

Nello specifico sono stati utilizzati:

- Dehymuls® PGPH, INCI: *Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearate*;
- Isolan GI 34, INCI: *Polyglyceryl-4- isostearate*;
- Nikkomulse WO-NS, INCI: *Polyglyceril-6 polyricinoleate, polyglyceryl-2 isostearate, disteardium hectorite*.

### **Fase interna acquosa**

Nelle emulsioni A/O l'acqua rappresenta la fase interna. La percentuale di fase interna, e quindi di acqua, va ad influenzare la viscosità del sistema: all'aumentare della fase dispersa, aumenta la concentrazione dei *droplets* e aumenta quindi la viscosità. Nell'acqua viene dispersa la glicerina, sostanza umettante in grado di prevenire l'evaporazione dell'acqua mantenendo il giusto grado di idratazione.

### **Emollienti**

Gli emollienti rappresentano la fase esterna di una emulsione A/O. Nella scelta degli oli e quindi degli emollienti da utilizzare in formulazione è necessario trovare una miscela che unisca sensorialità e funzionalità, composta perciò da lipidi polari e apolari.

### **Modificatori reologici**

I modificatori reologici sono sostanze in grado di modificare la reologia di sistemi dispersi agendo sulle caratteristiche della fase continua (modificatori reologici polimerici) o a livello del film interfacciale (elettroliti o addensanti non ionici).

La presenza dei polimeri nella fase continua dei sistemi dispersi può determinare, oltre ad un aumento della viscosità, anche variazioni delle proprietà applicative che comportano un miglioramento delle proprietà funzionali del cosmetico, come nel caso dei prodotti solari in cui l'aumento dello spessore del film residuo sulla pelle aumenta il cammino ottico della luce e di conseguenza la capacità assorbente dei filtri (*effetto booster*).

### **Antiossidanti**

Gli antiossidanti servono ad evitare l'ossidazione di composti insaturi. Nelle emulsioni vengono aggiunte alla fase lipidica per evitare l'ossidazione di acidi grassi insaturi. L'ossidazione porta ad un'alterazione organolettica del preparato, il quale cambia colore

e odore. L'ossidazione può essere dovuta alla luce, al calore, alla presenza di metalli (per questo delle volte vengono aggiunte sostanze chelanti) o alla presenza di microrganismi.

### **Sistema conservante**

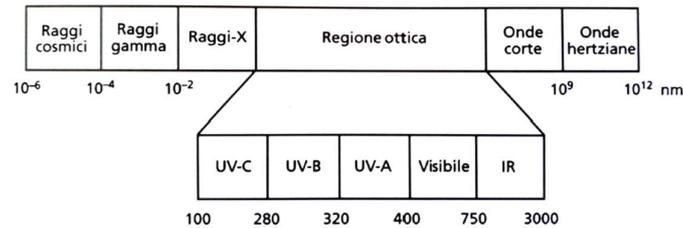
La qualità microbiologica di un cosmetico (assenza di specie patogene e quantità residuali di Gram+, Gram-, funghi e muffe) deve essere garantita dal produttore per tutta la durata di utilizzo del prodotto. Non tutti i prodotti presentano lo stesso rischio di inquinamento che è determinato dalla scelta degli ingredienti, dal pH e dalla presenza di grandi quantità di acqua libera. In linea generale i sistemi dispersi sono tra i più facilmente inquinabili, ma le emulsioni A/O presentano un minor rischio di contaminazione microbica, rispetto alle O/A, poiché l'acqua finemente dispersa non facilita la crescita dei microrganismi. La preservazione del prodotto viene di norma garantita da specifiche sostanze antibatteriche, denominate preservanti/conservanti cosmetici, riportate nell'allegato V del regolamento CE 1223/2009.

## **1.4 FILTRI SOLARI**

Rappresentando i raggi UV uno dei fattori trigger che scatenano i *flare ups* della rosacea, si è deciso di inserire, all'interno dell'emulsione, dei filtri solari, in modo da schermare la pelle da raggi UVA e UVB.

Le radiazioni solari potenzialmente dannose per l'uomo sono di tre tipi (Figura 1.9):

- UVA: hanno una lunghezza d'onda tra i 320 e 400 nm e sono caratterizzate da bassa energia, riuscendo a penetrare fino al derma. Sono i responsabili del fotoinvecchiamento cutaneo e altre patologie come i tumori cutanei;
- UVB: hanno una lunghezza d'onda tra i 290 e 320 nm e sono caratterizzate da alta energia, riescono a penetrare fino alla parte più profonda dell'epidermide. L'esposizione è maggiore durante l'estate; sono, infatti, i responsabili dell'abbronzatura, ma anche di danni acuti post esposizione al sole come eritemi ed ustioni.
- UVC: hanno una lunghezza d'onda tra i 100 e 290 nm, sono le più energetiche tra le tre, ma, fortunatamente, non rappresentano un problema poiché, schermati dallo strato di ozono dell'atmosfera, non riescono a raggiungere la superficie terrestre.



*Figura 1.9: Rappresentazione schematica delle radiazioni elettromagnetiche con relative lunghezze d'onda [36]*

I filtri solari sono normati dall'allegato VI del regolamento CE 1223/2009 [37], che riporta le sostanze autorizzate come filtri e le relative concentrazioni autorizzate.

Un filtro solare per entrare nella lista positiva del regolamento 1223 deve soddisfare diversi requisiti:

- Deve essere fotostabile, a livello ideale al 100%, e deve dissipare l'energia assorbita attraverso vie fotochimiche o fotofisiche, escludendo la formazione di ROS (specie reattive dell'ossigeno) o altri composti nocivi;
- Non deve penetrare rapidamente nella pelle né deve essere trasportato nelle cellule umane per evitare possibili danni al DNA;
- Deve ridurre al minimo la quantità di radiazioni sia UVA che UVB che potrebbero raggiungere il nucleo delle cellule. [38]

I filtri solari possono essere di tipo organico o inorganico:

- **Filtri chimici**, o organici, ovvero composti aromatici caratterizzati dalla presenza di un cromoforo. Questi assorbono la radiazione UV in un determinato range di lunghezza d'onda attraverso il passaggio ad uno stato eccitato e dissipano l'energia sottoforma di radiazione infrarossa (calore). I filtri chimici devono non causare tossicità, riuscire ad assorbire raggi UV a più lunghezze d'onda, non decomporsi alla luce o calore e avere una buona compatibilità.
- **Filtri fisici**, o inorganici, ovvero particelle micronizzate opache. Essi agiscono assorbendo, riflettendo e diffondendo i raggi UV in base alla forma e alla dimensione delle particelle. Essi riescono a coprire una vasta gamma di lunghezze d'onda ma devono essere usati ad alte concentrazioni con conseguente perdita di gradevolezza applicativa e trasparenza [39]. L'uso combinato di filtri chimici e fisici permette di

raggiungere elevati livelli di protezione e di conservare le caratteristiche di “cosmeticità” del prodotto.

Data l'importanza della protezione solare nella prevenzione della salute umana, la ricerca di filtri solari ha visto una progressiva evoluzione nell'arco degli ultimi 50 anni che ci permette di suddividerli in tre distinte generazioni:

- **Generazione 1:** sviluppati tra gli anni '60 e '90, comprendono filtri chimici UVB, come *ethylhexyl methoxy cinnamate*, *ethylhexyl salicylate* o *l'homosalate*, e filtri chimici UVA I ( $\lambda$  340-400 nm), come il *butylmethoxydibenzoylmethane (avobenzene)*, questi presentano problematiche di fotostabilità, la sensibilizzazione e potenziale interferenza endocrina;
- **Generazione 2:** sviluppati tra gli anni '90 e 2000, comprendono filtri fisici, come lo zinco ossido e il titanio biossido, filtri chimici UVA II ( $\lambda$  320-340 nm) e filtri chimici UVAII -UVB, come *l'octocrylene*;
- **Generazione 3:** sviluppati dal 2000 in poi, comprendono filtri *broad spectrum*, e riescono a coprire range di lunghezze d'onda UVA e UVB. Tra questi rientrano, ad esempio, il Tinosorb S (*Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine*), il Tinosorb M (*Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenole*) e il Tinosorb A2B (*Tris-Biphenyl Triazine*), entrambi di tipo nano. I filtri di terza generazione presentano caratteristiche fisiche che garantiscono maggiore sostantività e minor assorbimento rispetto ai filtri chimici tradizionali.

Per misurare l'efficacia di un prodotto solare contro l'esposizione acuta alle radiazioni UVB viene utilizzato il *Fattore di Protezione Solare o Sun Protecting Factor (SPF)*. L'SPF viene calcolato tramite il rapporto tra la minima dose erimatogena su pelle protetta e la minima dose erimatogena su pelle non protetta. Il test è quindi un test in vivo che quantifica la protezione da radiazioni UVB.

Per valutare la protezione dagli UVA (*UVAPF- Fattore di Protezione UVA*), invece, si esegue il test PPD (Persisten Pigment Darkening) in vivo o il test UVA-PF COLIPA in vitro [40]. Se il UVAPF è almeno un terzo rispetto al SPF, il prodotto può vantare una

protezione da radiazioni UVA e può riportare in etichetta la simbologia corretta valida in Europa secondo Regolamento.

Nel grafico in figura 1.10 si nota come ci sia una correlazione tra il fattore di protezione solare e la percentuale di radiazione assorbita dal filtro e si nota come questa correlazione segua un andamento logaritmico. Questo si traduce nel bisogno di avere una quantità di filtri molto alta per raggiungere protezioni molto alte, il che potrebbe intaccare la sensorialità del prodotto finale. La maggior parte dei filtri, infatti, sono lipofili e vengono, quindi, sciolti nella fase oleosa dell'emulsione. Grandi quantità di olio potrebbero rendere il prodotto più unto e più pesante sulla pelle.

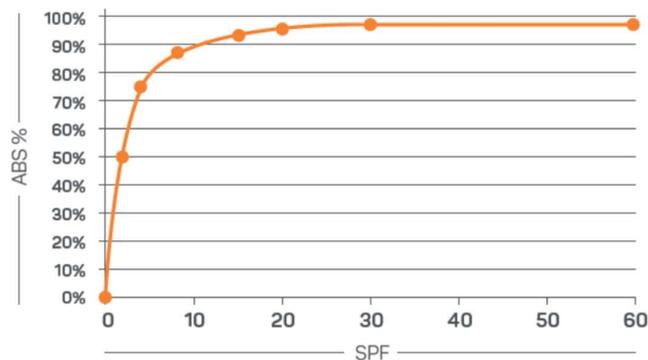


Figura 1.10: Grafico di correlazione tra SPF e percentuale di radiazione assorbita dal filtro solare

Per rendere un prodotto solare ancora più efficace, è possibile ricorrere all'utilizzo di molecole in grado di potenziare la capacità protettiva dei filtri UV inseriti nella formula, consentendo di ridurre le quantità da inserire nella formulazione. Queste molecole, meglio note come *booster* SPF, possono essere sia di natura polimerica sia inorganica e la loro efficacia consiste nell'allungamento del cammino ottico della radiazione attraverso il prodotto applicato sulla cute. Infatti, secondo la legge di Lambert-Beer che descrive la relazione tra capacità di assorbimento, concentrazione dei filtri e cammino ottico della radiazione, l'assorbimento della radiazione è maggiore quanto maggiore è il percorso che essa deve fare passando attraverso lo strato di crema, a parità di filtri utilizzati. L'aumento dello spessore dello strato di prodotto che si forma sulla superficie cutanea è un fattore chiave dell'*effetto booster* ed è reso possibile dall'introduzione nel sistema di polimeri che conferiscono proprietà elastiche in grado di assicurare un

recupero immediato della struttura del prodotto subito dopo la fase di applicazione. Un film di solare più spesso fa sì che le radiazioni debbano attraversare una distanza maggiore all'interno della crema stessa, incontrando ripetutamente i filtri assorbenti, portando a un aumento della capacità protettiva del sistema.

Per lo scopo di questo progetto è stato deciso di utilizzare filtri chimici di terza generazione *broad spectrum* e di ottenere un valore di SPF di 15 e di 30, che include la protezione UVA, determinato utilizzando il software "*Sunscreen Simulator*" prodotto da BASF Care Creations.

Nello specifico sono stati utilizzati:

- UVINUL A PLUS (INCI: *Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate*), è un derivato del benzofenone recentemente introdotto in Europa, è approvato come filtro UVA.
- UVINUL T150 (INCI: *Ethylhexyl Triazone*), è un derivato della triazina, approvato come filtro UVB.
- TINOSORB S (INCI: *Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine*), è un filtro organico oil-based, anch'esso derivato triazinico, molto efficace approvato come filtro UVA e UVB.
- TINOSORB A2B (INCI: *Tris-Biphenyl Triazine nano*), è un filtro altamente efficace e ad ampio spettro contro raggi UVAII e UVB. Ha dimensioni nanoparticellari e viene usato per il suo effetto booster, potenzia infatti i filtri UV liposolubili, consentendo di utilizzarne meno, e viene disperso in fase acquosa, consentendo di utilizzare meno olio nella formulazione e aumentare la gradevolezza sensoriale del prodotto.

## **1.5 OBIETTIVO E PIANO SPERIMENTALE DELLO STUDIO**

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di realizzare una formulazione cosmetica topica coerente con le necessità dermatologiche di pazienti affetti da Rosacea, in grado di soddisfare anche gli aspetti sensoriali ed applicativi, utilizzando una struttura emulsionata A/O. Le sistematiche formulative affrontate possono essere suddivise in più fasi.

La prima fase ha previsto la caratterizzazione e la selezione di materie prime con funzione di gelificanti da fase oleosa da utilizzare nello scheletro di base e si è basata sullo studio di compatibilità con le varie tipologie di fase oleosa e delle proprietà reologiche dei sistemi gelificati creati.

Il lavoro è poi proseguito con la valutazione del sistema emulsionante da utilizzare attraverso lo studio di due sistemi emulsionanti creati rispettivamente con la coppia “DEHYMULS PGPH e ISOLAN G34” e con l’emulsionante “NIKKOMULESE WO-NS”.

Infine, dopo aver studiato un complesso di filtri solari stabile e che potesse garantire un SPF 15, lo si è inserito nella formulazione, in modo tale da formulare, in accordo con l’obiettivo dello studio, un prodotto in grado di proteggere da uno dei più grandi *trigger* della Rosacea, i raggi UV.

Le sistematiche ottenute sono state studiate attraverso test di stabilità meccanica in centrifuga, analisi di invecchiamento in stufa termostata, analisi morfologica al microscopio ottico, analisi reologica e analisi di texture.

## MATERIALI E METODI

In questo capitolo vengono elencati le materie prime, gli strumenti e i materiali utilizzati in questo progetto sperimentale, descrivendo i metodi formulativi e analitici applicati al fine di caratterizzare le formulazioni ottenute.

### 2.1 MATERIE PRIME

Di seguito vengono riportate le materie prime utilizzate suddivise per classe di appartenenza e indicate attraverso il loro nome commerciale, il produttore tra parentesi, se indicato, e la denominazione INCI.

Modificatori reologici:

- CUTINA HR FLAKES (BASF), INCI: *Hydrogenated castor oil*;
- ESTOGEL GREEN (Polymerexpert), INCI: *Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*;
- LIPONATE SPS (Vantage), INCI: *Mysistyl Stearate*;
- OLIFEEL PEARLS (Roelmi-HPC), INCI: *Palmitic/Stearic Triglyceride*;
- OLIWAX (Hallstar), INCI: *Hydrogenated Olive Oil, Olea Europaea (Olive) Fruit Oil, Olea Europaea (Olive) Oil Unsaponifiables*;
- CASID HSA (Vertellus): *Hydroxystearic acid*.

Emulsionanti:

- ISOLAN GI 34 (Evonik), INCI: *Polyglyceryl-4 isostearate*;
- DEHYMULS PGPH (BASF), INCI: *Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate*;
- NIKKOMULESE WO-NS, INCI: *Polyglyceryl-6 polyricinoleate polyglyceryl-2 isostearate disteardimonium hectorite*;
- HEXAGLYN PR-15, INCI: *Polyglyceryl-6 LPolyricinoleate*.

Stabilizzanti:

- MAGNESIO SOLFATO, INCI: *Magnesium Sulfate*;
- MAGNESIO STEARATO, INCI: *Magnesium Stearate*.

Emollienti:

- CETIOL CC (BASF), INCI: *Dicaprylyl carbonate*;
- CETIOL C5 (BASF), INCI: *Coco-Caprylate*;
- NIKKOL MACADAMIA NUT OIL (Nikkol), INCI: *Macadamia ternifolia seed oil*;
- DUB MCT, INCI: *Caprylic/Capric Triglyceride*;
- DUB DIS (Biophil - Stearinerie Doubois), INCI: *Diisopropyl sebacate*;
- DUB ININ, INCI: *Isononyl isonanoate*;
- SILKFLO 366 (Vantage), INCI: *Hydrogenated polydecene*;
- XIAMETER PMX-200 (Dow), INCI: *Dimethicone*.

Umettanti:

- GLICERINA PH EUR, INCI: *Glycerin*.

Filtri Solari:

- TINOSORB S, INCI: *Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine*;
- TINOSORB A2B, INCI: *Tris-Biphenyl Triazine (nano)*;
- UVINUL A PLUS, INCI: *Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate*;
- UVINUL T150, INCI: *Ethylhexyl triazone*,

## 2.2 STRUMENTI, MATERIALI E METODI FORMULATIVI

Lo studio è iniziato dalla caratterizzazione e dalla scelta dei gelificanti tramite la formulazione di lipogel. Per la realizzazione dei lipogel sono stati utilizzati becher dalla capacità di 50 ml. Intendendo per lipogel il composto formato da un solo gelificante e una sola tipologia di olio, la loro modalità di preparazione ha previsto l'inserimento del gelificante in olio, il riscaldamento fino alla dissoluzione e il raffreddamento sotto agitazione con ancoretta magnetica.

Calcolata su un peso finale di 25g, la quantità di gelificante utilizzata è stata del 5% e del 10%. Essendo uno studio preliminare, per ognuno è stato osservato ed annotato l'intervallo di fusione, parametro importante per l'effettivo utilizzo in emulsione.

Per quanto riguarda le emulsioni, per la loro realizzazione sono stati utilizzati dei becher dalla capacità di 250 ml per la fase oleosa, la fase acquosa ed il conseguente emulsione.

Le sostanze utilizzate sono state pesate con una bilancia tecnica *PS4500.R2* con sensibilità 0,01g e una bilancia analitica *AS220.R2* con sensibilità 0,0001g, prodotte entrambe da *RADWAG*.

Salvo indicazioni diverse, le masse riportate durante il progetto sperimentale sono espresse in grammi (g), le percentuali sono, invece, espresse come peso su peso (%p/p). Poiché il procedimento richiede il riscaldamento delle due fasi e il controllo della temperatura di queste fino all'emulsione, sono stati utilizzati, a questo scopo, dei termometri a sonda per alimenti.

L'operazione di emulsione è stata effettuata tramite l'utilizzo di un turboemulsore da laboratorio *Silverson-L5T*, dotato di un setaccio emulsionante adatto a diversi tipi di emulsione e un motore da 250W (Figura 2.1).



*Figura 2.1: Turboemulsore Silverson-L5T con ingrandimento del setaccio emulsionante*

A pieno carico, lo strumento raggiunge una velocità massima nominale di 6000 giri al minuto. Il quantitativo fissato, per ogni emulsione, è di 200g, in quanto si ritiene una quantità idonea all'utilizzo dello strumento sopra descritto.

Le concentrazioni e le modalità con cui le materie prime sono state inserite in formula derivano dalle schede di sicurezza delle materie prime.

Le formulazioni considerate come punto di partenza, denominate *formula di base 1 e 2*, sono riportate in *Tabella 2.1*.

Tabella 2.1 Formula di base 1 e 2

Fase	NOME COMMERCIALE	INCI	Formula	Formula
			1	2
A	ACQUA	<i>Deionazed water</i>	q.b. a 100	
	GLICERINA	<i>Glycerin</i>	2	
	MAGNESIO SOLFATO	<i>Magnesium Sulfate</i>	0,5	
B	DEHYMULS PGPH	<i>Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate</i>	1-4	-
	ISOLAN GI 34	<i>Polyglyceryl-4 Isostearate</i>	1-4	-
	NIKKOMULESE WO NS		-	3-5
	CASID HSA	<i>Hydroxystearic Acid</i>	0-3	
	ESTOGEL GREEN	<i>Hydrogenated Castor Oil/ Sebaci Acid Copolymer</i>	0-3	
	MAGNESIO STEARATO	<i>Magnesium Stearate</i>	2	
	CETIOL C5	<i>Coco Caprylate</i>	10	
	CETIOL CC	<i>Dicaprylyl Carbonate</i>	10	

La formula di base 1 prevede un binomio di oli in quantità pari al 10% di CETIOL CC (*Dicaprylyl carbonate*) e CETIOL C5 (*Coco Caprylate*) in rapporto 1:1. È poi presente la coppia di emulsionanti DEHYMULS PGPH (*Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate*) e ISOLAN GI 34 (*Polyglyceryl-4 Isostearate*) in quantità totale del 5%. Rimanendo inalterata la concentrazione totale, è stata, poi, portata avanti una sistematica in cui i rapporti tra i due emulsionanti sono stati variati. L'emulsione di presenta poco viscosa e di colore bianco. I gelificanti di fase oleosa selezionati CASID HSA (*Hydroxystearic Acid*) ed ESTOGEL GREEN (*Hydrogenated Castor Oil/Sebaci Acid Copolymer*) sono stati inseriti nella fase oleosa da soli e in associazione tra loro in diverse concentrazioni e rapporti, per valutare il loro contributo alle proprietà strutturali e di stabilità del sistema.

Nella formula di base 2 la coppia di emulsionanti della formula di base 1 è stata sostituita con l'emulsionante NIKKOMULESE WO-NS (*Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Distardimonium hectorite*), aggiunto in una concentrazione del 3-5%, il

resto dei componenti rimane invariato. L'emulsione risulta essere molto fluida e di colore bianco.

L'allestimento dell'emulsione inizia con la preparazione della fase oleosa (FASE B): i due oli vengono miscelati insieme e, in questi, vengono dispersi i due emulsionanti. La miscela viene portata ad una temperatura di circa 50-55°C e, grazie all'aiuto del calore e sotto agitazione, viene disperso il magnesio stearato e i gelificanti. Successivamente si procede con la preparazione della fase acquosa (FASE A): viene utilizzata acqua deionizzata e microfiltrata, in cui viene dispersa la glicerina. Come ultimo passaggio si aggiunge alla miscela di acqua e glicerina il magnesio solfato ed il tutto viene portato sulla piastra riscaldante per raggiungere una temperatura di circa 50°C.

Servendosi del turboemulsore, si procede con l'inserimento della FASE A in FASE B a 600 rpm e, una volta completato, si continua con l'emulsione delle due fasi per 5 minuti a 4500 rpm.

Dopo la formulazione di queste due formule base si è andati a studiare la compatibilità dei filtri solari con diverse tipologie e combinazioni oleose. Per ogni combinazione il processo formulativo ha previsto l'allestimento della sola fase oleosa B. Una volta aggiunta la tripletta di filtri (TINOSORB S, UVINUL A PLUS, UVINUL T150), la fase è stata portata ad una temperatura di 80°C e lasciata in agitazione con ancoretta magnetica fino a completa dissoluzione dei filtri. Riportata la soluzione a temperatura ambiente, è stata divisa in due aliquote, di cui una lasciata a temperatura ambiente e l'altra riposta in frigo ad una temperatura controllata di 4°C. Dopo 6 giorni le aliquote vengono riesaminate otticamente per vedere eventuali fenomeni di precipitazione. Le prove risultate più stabili sono state successivamente inserite in formula.

La formulazione riportata in tabella 2.2 presenta un SPF calcolato pari a 15.

Tabella 2.2: Combinazione stabile di oli e filtri solari

	NOME COMMERCIALE	INCI	%p/p
<b>OLI</b>	CETIOL C5	<i>Coco caprylate</i>	4,4
	DUB MCT	<i>Caprylic/capric triglyceride</i>	4,3
	DUB DIS	<i>Diisopropyl sebacate</i>	4,3
<b>FILTRI</b>	TINOSORB S	<i>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</i>	2,8
	UVINUL A PLUS	<i>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate</i>	2,7
	UVINUL T150	<i>Ethylhexyl Triazone</i>	1,5

Le formule in cui i filtri sono stati inseriti, qui chiamate *formula base con filtri 1* e *formula base con filtri 2*, derivano rispettivamente dalla formula di base 1 e dalla formula di base 2, vengono riportate in tabella 2.3.

La *formula base con filtri 1* ha, al suo interno, tre oli CETIOL C5 (*Coco caprylate*), DUB MCT (*Caprylic/capric triglyceride*) e DUB DIS (*Diisopropyl sebacate*), in concentrazione totale del 13% e una concentrazione totale di filtri solari del 7%, i filtri presenti sono TINOSORB S (*Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine*), UVINUL A PLUS (*Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate*) e UVINUL T150 (*Ethylhexyl Triazone*). I modificatori reologici presenti sono CASID HSA (*Hydroxystearic acid*) e ESTOGEL GREEN (*Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*), in una concentrazione totale del 3%, studiata tramite una sistematica affrontata nel capitolo “Risultati e discussione”. In FASE A, come nei casi precedenti, sono inseriti acqua, glicerina e magnesio solfato.

L'emulsione risulta essere molto viscosa e di colore tendente al giallino.

La *formula base con filtri 2* presenta al suo interno gli stessi ingredienti della *formula base con filtri 1* ad eccezione dell'emulsionante, qui sostituito con NIKKOMULESE WONS (*Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Distearidimonium hectorite*). Anche questa risulta essere viscosa e di colore giallo.

Tabella 2.3: Formula base con filtri 1 e 2

Fase	NOME COMMERCIALE	INCI	Formula 1		Formula 2	
			%p/p			
A	ACQUA	<i>Deionized water</i>	q.b. a 100			
	GLICERINA	<i>Glycerin</i>	2			
	MAGNESIO SOLFATO	<i>Magnesium Sulfate</i>	0,5			
B	DEHYMULS PGPH	<i>Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate</i>	2,5	-		
	ISOLAN GI 34	<i>Polyglyceryl-4 Isostearate</i>	2,5	-		
	NIKKOMULESE WO NS	<i>Polyglyceryl-6 Polyricinoleate, Polyglyceryl-2 Isostearate, Disteardimonium Hectorite</i>	-	3		
	MAGNESIO STEARATO	<i>Magnesium Stearate</i>	-			
	CASID HSA	<i>Hydroxystearic acid</i>	1,5			
	ESTOGEL GREEN	<i>Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer</i>	1,5			
	CETIOL C5	<i>Coco caprylate</i>	4,4			
	DUB MCT	<i>Caprylic/capric triglyceride</i>	4,3			
	DUB DIS	<i>Diisopropyl sebacate</i>	4,3			
	TINOSORB S	<i>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</i>	2,8			
	UVINUL A PLUS	<i>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate</i>	2,7			
	UVINUL T150	<i>Ethylhexyl Triazone</i>	1,5			

La metodica di preparazione delle emulsioni ricalca quella della formula da cui deriva. Viene prima preparata la fase oleosa B, agli oli vengono aggiunti gli emulsionanti, i modificatori reologici, il magnesio stearato ed i filtri solari. La miscela viene portata ad una temperatura di 80°C e le polveri vengono disciolte a questa temperatura sotto agitazione. Successivamente la fase B viene fatta raffreddare fino ad una temperatura di 70°C. La fase acquosa A viene allestita e portata ad una temperatura di circa 65-70°C. Successivamente la fase A viene incorporata nella fase B e si emulsiona il tutto a 4500 rpm per 5 minuti.

## 2.3 CARATTERIZZAZIONE DEI CAMPIONI

In seguito all'allestimento dei campioni, sono state effettuate le valutazioni di stabilità, delle proprietà fisico-meccaniche e l'analisi di texture. La stabilità viene controllata già da 24 ore dopo la preparazione, in questo lasso di tempo il campione viene lasciato a riposo e ne si valutano i segni di instabilità rilevabili ad occhio nudo. Trascorso questo tempo, si procede anche con i test in centrifuga. Il test in centrifuga è utile a valutare la stabilità delle formule nel tempo, in quanto amplifica l'effetto che la forza di gravità esercita sul campione. Viene applicato un notevole stress meccanico al fine di accelerare eventuali processi di cremificazione o sedimentazione, in modo da poterli rilevare in un tempo ridotto. I test vengono effettuati ponendo una aliquota del campione da 5g all'interno di provette falcon monouso. La provetta viene successivamente posta in centrifuga a 4800 rpm per 30 minuti. La centrifuga utilizzata è una centrifuga *MPW-56* di *MED INSTRUMENTS* (Figura 2.2). Al termine dei 30 minuti, quindi al termine del test, il campione viene valutato visivamente ed eventuali instabilità vengono annotate sul foglio di lavoro corrispondente.



Figura 2.2: Centrifuga da banco MPW-56

Per valutare la stabilità termica viene, invece, eseguito il test dell'invecchiamento accelerato in stufa termostata. Questo permette di rilevare in tempi brevi instabilità che potrebbero comparire a lungo termine, dovute alle condizioni di stoccaggio dei prodotti. Si basa sul principio secondo il quale il calore aumenta la mobilità delle goccioline in emulsione e, di conseguenza, ne aumenta la possibilità di collisione e quindi i fenomeni di instabilità che ne possono derivare.

Un'aliquota del campione viene posta in un contenitore in vetro Pyrex opportunamente sigillato e collocato in stufa ad una temperatura costante di 40°C. Un'altra aliquota, preparata nel medesimo modo, viene invece inserita in un'altra stufa, ad una temperatura di 50°C. Il test a 40°C procede per un periodo di 3 mesi, durante i quali le proprietà organolettiche del campione vengono esaminate mensilmente. Il test a 50°C, effettuato per porre il campione sotto condizioni più spinte, procede invece per un periodo di un mese, al termine del quale viene effettuato un esame delle condizioni organolettiche e di stabilità.

Le proprietà fisico-meccaniche vengono, invece, studiate attraverso l'analisi morfologica con microscopio ottico e attraverso l'analisi reologica.

Per l'analisi morfologica è stato utilizzato il microscopio ottico *LEICA DM1000* associato ad un software per la visualizzazione e l'acquisizione delle immagini (*Figura 2.3*). Gli obiettivi di cui lo strumento è dotato e che sono stati utilizzati, sono obiettivi con ingrandimento 40x e 100x ad immersione. L'analisi viene eseguita posizionando su un vetrino una quantità minima di campione mediante l'utilizzo di una piccola spatola, coprendo poi l'aliquota con un coprivetrino e comprimendola leggermente per ottenere la visione su un singolo piano d'immagine.

Grazie a questa analisi è possibile individuare l'organizzazione strutturale del campione ed eventuali instabilità morfologiche, individuabili tramite un aumento della dimensione delle goccioline in emulsione.



*Figura 2.3: Microscopio ottico LEICA DM1000*

L'analisi reologica viene effettuata mediante un reometro *MCR 302* di *Anton Paar* (*Figura 2.4*), utilizzando piatti di tipo piatto-piatto zigrinato PP50/P2 con una distanza

fissa tra i piatti di 1mm. Durante il processo viene sempre mantenuta una temperatura di 23°C. L'analisi reologica serve ad analizzare il comportamento al flusso e la struttura interna della formulazione.

Dopo aver caricato una quantità idonea di campione sul piatto inferiore e si procede alle analisi:

- CONTROLLED SHEAR RATE (CSR): è un'analisi in moto continuo utilizzata per individuare cambiamenti della viscosità del sistema al variare costante della velocità di deformazione. Mimando lo stadio di applicazione del prodotto, risulta utile nell'aver una caratterizzazione iniziale del comportamento reologico del campione. Viene applicato uno *shear rate* crescente da 0,001 a 100 s<sup>-1</sup>.
- AMPLITUDE SWEEP (AS): è un'analisi in moto oscillatorio utilizzata per individuare la regione di viscoelasticità lineare (LVER), range entro il quale la deformazione applicata non induce modifiche irreversibili nel sistema, e le proprietà di scorrimento al di fuori di tale intervallo per valori crescenti di *shear strain*. Durante l'analisi, il valore della frequenza viene mantenuto costante e fissato a 1Hz, mentre aumenta l'ampiezza di deformazione progressivamente da 0,01% a 1000%, in modo da poter studiare il comportamento del modulo elastico G' e del modulo viscoso G''.
- FREQUENCY SWEEP (FS): è un'analisi in moto oscillatorio utilizzata per studiare la struttura del sistema in esame e a valutarne la stabilità nel tempo. Viene effettuata scegliendo un valore di ampiezza di deformazione all'interno della regione LVER, individuata tramite l'analisi di amplitude sweep, mentre la frequenza di oscillazione varia in modo decrescente in un range di 10 – 0,1 Hz.
- ANALISI COMBINATA: la procedura di analisi combinata viene utilizzata per valutare le condizioni strutturali del prodotto post-applicazione. Essa consiste nell'imposizione di uno stress di valore variabile, il quale simula lo stress da applicazione, e nella successiva caratterizzazione viscoelastica. L'analisi è composta da 5 fasi:

1. *Oscillation*: analisi in moto oscillatorio a stress e frequenza costante (4 minuti);
2. *Rotation*: analisi a velocità di deformazione costante di  $1000\text{ s}^{-1}$ , che simula la forza di applicazione (5 minuti);
3. *Oscillation*: analisi in moto oscillatorio a stress e frequenza costanti, atto a studiare il recupero strutturale in funzione del tempo (15 minuti);
4. *Frequency sweep*: atto a studiare le caratteristiche strutturali del prodotto dopo lo sforzo applicativo;
5. *Amplitude sweep*: atto a valutare eventuali modifiche della zona di viscoelasticità lineare.



Figura 2.4: Reometro MCR 302

L'analisi di texture viene eseguita per ottenere una serie di parametri correlati alla struttura del sistema, i quali permettono di definire le proprietà sensoriali del campione. Il *Texture Analyzer TMS-PRO* di *Food Technology Corporation* viene utilizzato per l'analisi di texture. Lo strumento è dotato di una cella di carico da 10N e una sonda sferica di nylon con diametro di 2cm (Figura 2.5). L'analisi viene effettuata attraverso un test di immersione e de-immersione ad una velocità fissa di 80 mm/min e una profondità di penetrazione della sonda di 10 mm.

Per evitare che la forma e dimensione del contenitore influenzino le misure rilevate, i campioni devono essere prima inseriti in dei contenitori appositi a misura standard, ovvero 5 cm di profondità, 5,5 cm di larghezza e 50 mL di capacità. Il test viene ripetuto 3 volte per ciascun campione a temperatura ambiente.



Figura 2.5: Texture Analyzer TMS-PRO con ingrandimento sonda in nylon

I parametri ricavati sono:

- **FIRMNESS**: corrisponde alla forza massima per ottenere una deformazione, valori di firmness più alti sono rappresentativi di sistemi più compatti, più difficili da rompere e deformare e meno deformabili;
- **CONSISTENCY**: corrisponde al lavoro che il campione esercita contro la deformazione;
- **COHESIVENESS**: indica le forze intermolecolari del campione, quindi l'entità dei legami che conferiscono struttura al campione, corrisponde visivamente alla quantità di campione che rimane sulla sonda al termine dell'analisi;
- **ADHESIVENESS**: consiste nel lavoro, quindi energia, necessario a superare le forze attrattive tra la superficie del campione e quella di un altro materiale con cui va a contatto, nel nostro caso tra sonda e campione, è quindi sinonimo di maggiore strutturazione del sistema;
- **STRINGINESS**: corrisponde alla distanza fino alla quale il campione è portato prima di rompersi durante la fase di decompressione, è collegato negativamente alla viscosità ma positivamente a  $\tan\delta$ .

In linea generale a *firmness* e *consistency* vengono collegate proprietà di *spreading*, mentre ad *adhesiveness* e *cohesiveness* sono riconducibili le caratteristiche viscoelastiche della struttura dell'emulsione.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

L'obiettivo dello studio è stato quello di formulare un'emulsione acqua in olio stabile e sensorialmente gradevole durante e dopo l'applicazione. Per fare questo sono stati utilizzati tre sistemi emulsionanti diversi:

- Il primo costituito da 'Dehymuls PGPH' e 'Isolan GI 34', due emulsionanti A/O di tipo polimerici;
- Il secondo formato da 'Nikkomulse WO-NS', anch' esso emulsionante A/O polimerico;
- Il terzo sistema composto da 'Nikkomulse WO-NS' combinato con il co-emulsionante polimerico 'Hexaglyn PR-15'.

Il lavoro di tesi ha previsto tre fasi strettamente collegate tra loro.

1° fase: caratterizzazione e scelta di un sistema gelificante adatto a viscosizzare la fase esterna dell'emulsione migliorando le caratteristiche di gradevolezza sensoriale;

2° fase: variazione qualitativa e quantitativa della fase esterna, quindi degli emollienti, degli emulsionanti e dei gelificanti, in modo tale da trovare un sistema stabile, idratante, protettivo e non eccessivamente untuoso.

3° fase: inserimento in formula di filtri solari chimici di nuova generazione.

Le formulazioni sono state sottoposte a:

- Test di centrifugazione per valutare la stabilità sotto stress meccanico simulato;
- valutazioni al microscopio ottico della morfologia del sistema emulsionato;
- caratterizzazione di texture, per studiare le proprietà applicative e sensoriali;
- caratterizzazione reologica, per valutare le proprietà fisico-meccaniche in moto continuo ed oscillatorio.

I campioni più promettenti sono stati sottoposti a test di invecchiamento accelerato in stufa termostata sia a 40°C che a 50°C per 3 mesi, in modo tale da accelerare eventuali fenomeni di instabilità non visibili in tempi brevi a temperature ambiente.

### 3.1 CARATTERIZZAZIONE E STUDIO DELLA COMPATIBILITÀ DI GELIFICANTI DI FASE OLEOSA.

I modificatori reologici rappresentano una componente molto importante delle emulsioni acqua in olio. Essi lavorano viscosizzando la fase esterna dell'emulsione; in questo modo, limitano il movimento delle goccioline di fase interna, aumentano così la stabilità dell'intera emulsione ed influenzano le caratteristiche sensoriali percepite dal consumatore.

La prima fase del lavoro di tesi consiste nella caratterizzazione delle proprietà strutturali e applicative conferite dai gelificanti selezionati e nello studio della compatibilità tra modificatori reologici e fasi oleose di diversa natura chimica.

Questo studio preliminare ha favorito la scelta dei modificatori reologici più adatti alla tipologia di oli utilizzati nei campioni emulsionati, che permettessero il raggiungimento delle caratteristiche sensoriali ricercate.

I gelificanti oggetto di studio sono stati:

- CASID HSA (C) (*Hydroxystearic acid*);
- OLIFEEL Pearls (O) (*Palmitic/Stearic Triglyceride*);
- OLIWAX (W) (*Hydrogenated Olive oil*);
- CUTINA HR (R) (*Hydrogenated Castor oil*);
- LIPONATE SPS (L) (*Cetyl Esters*);
- ESTOGEL GREEN (E) (*Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*).

Ogni modificatore reologico è stato testato in una concentrazione del 5% e del 10%.

Gli emollienti scelti per le prove preliminari di compatibilità sono oli facenti parte di classi chimiche diverse tra loro o, se appartenenti alla stessa classe, aventi catene lipidiche di lunghezza differente, in modo da evidenziare sinergie e interazioni con i modificatori reologici e prevedere il loro contributo all'interno dei sistemi emulsionati:

Le fasi oleose scelte sono:

- Cetiol CC (01) (*Dicaprylyl carbonate*);
- Dub MCT (02) (*Caprylic/capric triglyceride*);

- Nikkol Macadamia nut oil (03) (*Macadamia ternifolia seed oil*);
- SilkFlo 366 (04) (*Hydrogenated polydecene*);
- Xiameter PMX-200 (05) (*Dimethicone*);
- Cetiol C5 (06) (*Coco caprylate*);
- Dub Inin (07) (*Isononyl isonanoate*).

I risultati dei test di compatibilità tra i gelificanti e fasi oleosa sono riportati in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Compatibilità tra gelificanti e oli

	OLIO	CASID (C)		OLIFEEL (F)		OLIWAX (W)		CUTINA (R)		LIPONATE (L)		ESTOGEL (E)	
		5%	10%	5%	10%	5%	10%	5%	10%	5%	10%	5%	10%
01	CETIOL CC	✓	-	X	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓
02	DUB MCT	✓	-	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
03	NIKKOL MACADAMIA	✓	-	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
04	SILKFLO 366	✓	-	✓	✓	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓
05	XIAMTERER PMX-200	X	X	✓	✓	X	X	X	X	✓	✓	X	X
06	CETIOL C5	✓	-	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
07	DUB ININ	✓	-	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Come si evince dai dati in tabella, il gelificante **C** (*Hydroxystearic acid*) riesce a strutturare la maggior parte degli oli testati già alla concentrazione del 5% ad eccezione di Xiameter PMX-200, mostrando l'incompatibilità del gelificante con l'emolliente silconico.

Il gelificante **F** (*Palmitic/Stearyl Triglyceride*) è adatto a gelificare fasi lipidiche ad alta polarità della stessa natura chimica (trigliceridi), ma anche oli apolari, come idrocarburi; presenta, invece, incompatibilità con esteri a media polarità e media catena.

**W** (*Hydrogenated Olive oil*) risulta incompatibile con la maggior parte degli oli selezionati, ad eccezione dell'olio di macadamia quando viene utilizzata una concentrazione del 10%, determinando tuttavia una consistenza molto liquida.

Il gelificante **R** (*Hydrogenated castor oil*) risulta incompatibile con oli silconici, mentre presenta una buona compatibilità, soprattutto a concentrazioni più elevate, con la maggior parte degli oli, in particolare con esteri a catena media come quella isononilica.

**L** (*Cetyl Esters – Myristyl Stearate*) mostra una buona compatibilità con tutti gli emollienti utilizzati, formando sistemi gelificanti ad alta viscosità quando viene inserito alla concentrazione del 10%.

Il modificatore reologico di origine naturale **E** (*Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*), risulta incompatibile solo con l'emolliente siliconico.

In Figura 3.1 i risultati delle analisi di texture condotte sugli oleogel stabili e sufficientemente strutturati sono stati inseriti all'interno di un modello statistico chiamato PCA (*Principal Component Analysis* o *Analisi delle Componenti Principali*).

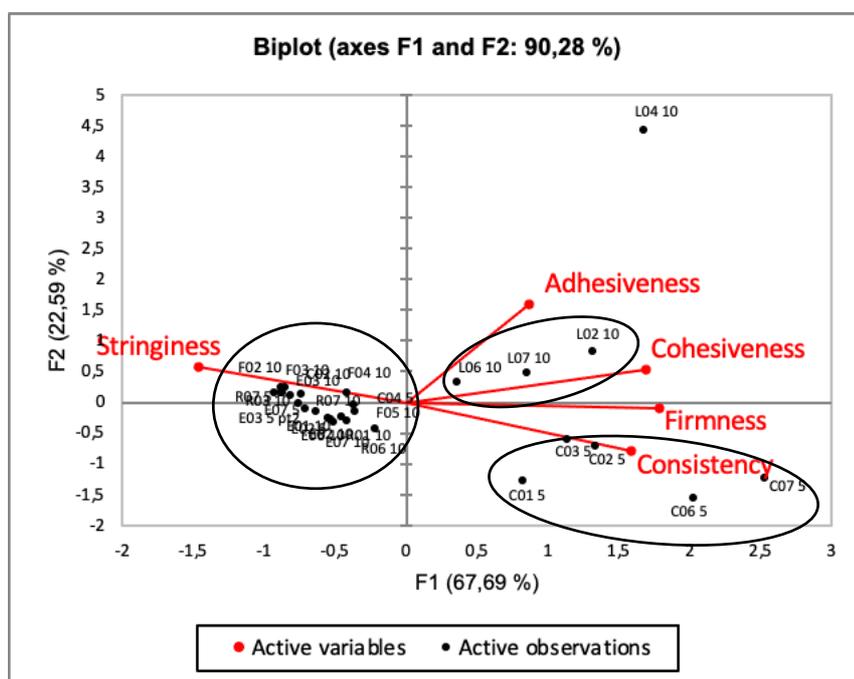


Figura 3.1: Analisi PCA, grafico biplot degli oleogel

Tale analisi ha lo scopo di semplificare la moltitudine di dati reali di partenza riducendoli ad alcune variabili latenti riassuntive in grado di spiegare il maggior numero di informazioni. Queste variabili sono definite componenti principali e graficamente individuano un nuovo sistema di coordinate, che corrisponde all'asse x (F1) e all'asse y (F2), che insieme coprono il 90,28% della varianza totale. I parametri di texture sono stati proiettati in questo sistema cartesiano, individuando dei nuovi assi che si distribuiscono nello spazio sulla base della correlazione tra loro.

È possibile osservare la formazione di tre *clusters* distinti sulla base delle proprietà di texture dei sistemi analizzati e in riferimento alla posizione assunta all'interno del

grafico: il primo da sinistra comprende i sistemi fluidi e poco viscosi, formati dai gelificanti F,C ed E, in cui il parametro con maggior peso è la *stringiness*, che si traduce con elevate scorrevolezza e *pick-up*; il secondo gruppo in alto a destra comprende i campioni a base di gelificante L con componente adesiva e coesiva prevalente, che potrebbe tradursi in un maggior potere filmogeno e sensazione di untuosità dopo l'applicazione; il terzo gruppo in basso a destra, caratterizzato da campioni a base di gelificante C, si caratterizza per alti valori di *firmness* e *consistency* e bassa *stringiness*, proprietà legate a sistemi molto viscosi e strutturati, con basso *pick-up*. In particolare, per il gelificante C si evince come *firmness* e *consistency* siano maggiori quando l'olio testato è un estere a media/lunga catena come *Isononyl isonanoate* (C07) e *Coco Caprylate* (C06).

I campioni preparati con il modificatore reologico L al 10% sono molto strutturati e si collocano nel *cluster* con elevata *adhesiveness* e *cohesiveness*; tra questi il lipogel preparato con l'idrocarburo (L04) si discosta maggiormente rispetto agli altri gel preparati con oli più polari come esteri e trigliceridi, in quanto presenta anche alti valori di *stringiness*, collocandosi nella parte alta del grafico PCA. Questi campioni all'apparenza molto compatti risultano, tuttavia, poco resistenti alle sollecitazioni meccaniche, non riuscendo a ricostruirsi dopo essere stati sottoposti alle analisi di texture di immersione/de-immersione della sonda, e questo potrebbe compromettere la riproducibilità e la stabilità del sistema. Per questo motivo, nonostante la sua compatibilità con varie tipologie di oli, questo gelificante è stato escluso dallo studio.

Tra i gelificanti che si collocano nel primo *cluster* caratterizzato dai sistemi con alta *stringiness*, il gelificante E forma sistemi omogenei, trasparenti e molto lucidi con alto *pick-up*, soprattutto in presenza di oli naturali, quindi ricchi di trigliceridi, come l'olio di macadamia (E03).

All'interno dello stesso gruppo è possibile individuare comportamenti differenti: il gelificante F, ad esempio, in presenza di *Dicaprylyl carbonate* (F01) e *Caprylic/capric triglyceride* (F02) mostra maggiore *stringiness* e maggiori adesività e coesività rispetto ad E, caratteristiche che potrebbero influire negativamente sulle proprietà applicative e sensoriali. Sulla base dei risultati della caratterizzazione delle proprietà di texture dei diversi gelificanti, si è deciso di continuare questo lavoro di tesi selezionando due

gelificanti: E (ESTOGEL GREEN) e C (CASID HSA). I due modificatori reologici vantano, infatti, una grande compatibilità con varie tipologie di olio, in particolare con quelle che verranno inserite in emulsione a/o, e, rispetto ad altri, riescono a conferire proprietà di struttura migliori, in particolare:

- C rende il campione consistente e resistente alle sollecitazioni meccaniche;
- E rende la struttura più morbida e scorrevole, garantendo facile *pick-up* in fase di prelievo e conferendo buone proprietà sensoriali.

Prima di procedere con l'inserimento in emulsione, si è reso necessario approfondire lo studio di questi due gelificanti tramite l'analisi reologica degli oleogel formulati, al fine di prevedere il contributo che essi daranno al sistema emulsionato.

Di seguito in figura 3.2 i risultati dell'analisi di Frequency Sweep (FS) dei campioni formulati con C al 5%. Questa analisi è utile per descrivere le proprietà viscoelastiche di struttura del campione nella zona di deformazione lineare non distruttiva.

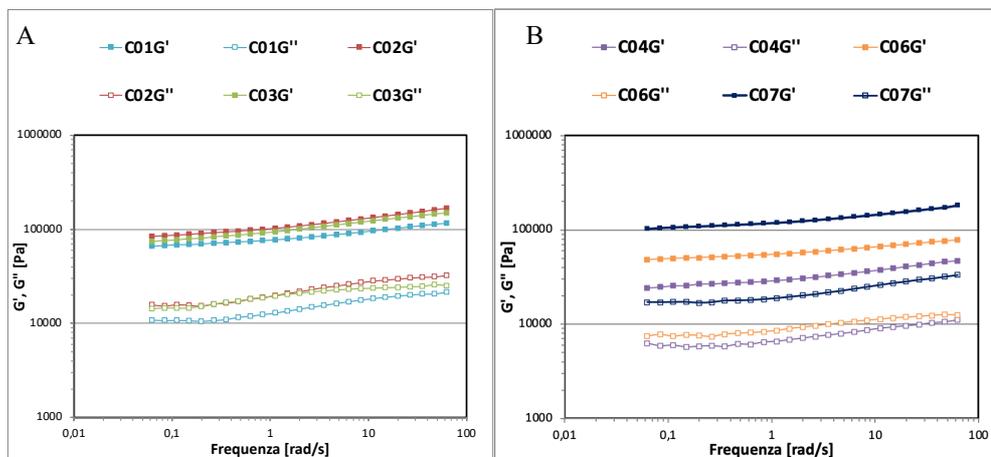


Figura 3.2: Analisi FS dei campioni con il gelificante C al 5%

Tutti i campioni in Figura 3.2 risultano avere modulo elastico  $G'$  maggiore del modulo viscoso  $G''$  in tutto l'intervallo di frequenza analizzato, mantenendo un andamento parallelo tra loro e mostrando un comportamento reologico tipico dei *weak-gel*, in cui le interazioni tra catene polimeriche e mezzo disperdente sono interazioni fisiche.

In figura 3.3 vengono riportati i risultati delle analisi di *Frequency Sweep* (FS) dei campioni formulati con il gelificante E al 10%.

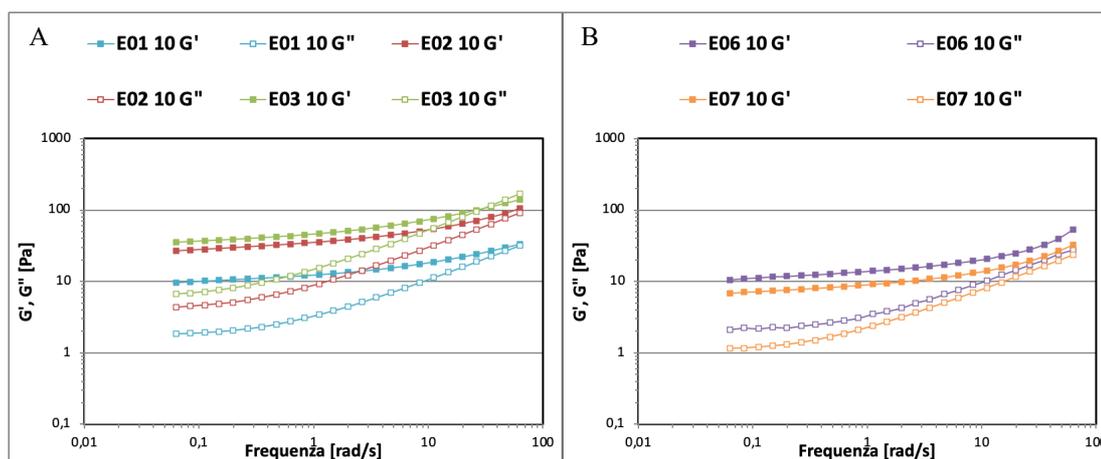


Figura 3.3: Analisi FS dei campioni con il gelificante E al 10%

Dal confronto tra i due grafici in figura 3.2 e 3.3 si nota come i valori dei moduli viscoelastici di sistemi con il gelificante E siano minori rispetto a quelli misurati per i sistemi con il gelificante C. inoltre, indipendentemente dalla tipologia di olio, si verifica un avvicinamento, a frequenze maggiori, del modulo viscoso al modulo elastico, che indica maggiori proprietà liquido-viscose dei sistemi analizzati. Cambiando l'olio, quindi cambiando la polarità della fase esterna e la forza e le tipologie di legami intermolecolari che si formano, si possono ottenere sistemi diversi, dai più liquidi, come nel caso dell'associazione all'estere a media catena DUB ININ (E07), ai più viscosi, come nel caso dell'olio di macadamia (E03).

## 3.2 FORMULAZIONE DI EMULSIONI ACQUA IN OLIO

Dopo aver quindi caratterizzato e scelto i due modificatori reologici, lo studio è proseguito con la formulazione e produzione di sistemi emulsionati acqua in olio, con la funzione specifica di sfruttare la barriera creata dagli emollienti per idratare e proteggere la pelle tendente alla couperose e/o rosacea e che risultino, nello stesso tempo, sensorialmente piacevoli durante l'applicazione e adatti ad un uso quotidiano.

### 3.2.1 SISTEMI A/O EMULSIONATI DA DEHYMULS PGPH E ISOLAN GI34

La sistematica è iniziata dalla formulazione di una emulsione base, priva di gelificanti, volta ad indagare le caratteristiche di due emulsionanti: **DEHYMULS PGPH** (*Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate*) e **ISOLAN GI34** (*Polyglyceryl-4 Isostearate*).

Di seguito, in tabella 3.2, si riporta la formula base 'DI', utilizzata come formula di partenza dello studio, variando i rapporti tra gli emulsionanti per vedere se questo potesse influenzare la stabilità del sistema al test in centrifuga.

Tabella 3.2: Sistematica formulativa dell'emulsione base DI

	NOME COMMERCIALE	INCI	DI 1-4	DI 2-3	DI 1-1	DI 3-2	DI 4-1
			%	%	%	%	%
<b>A</b>	Acqua	<i>Deionized water</i>	70,5	70,5	70,5	70,5	70,5
	Glicerina	<i>Glycerin</i>	2	2	2	2	2
	Magnesio Solfato	<i>Magnesium Sulfate</i>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<b>B</b>	<b>Dehymuls PGPH (D)</b>	<b><i>Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate</i></b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>Isolan GI34 (I)</b>	<b><i>Polyglyceryl-4 Isostearate</i></b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2,5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
	Magnesio Stearato	<i>Magnesium Stearate</i>	2	2	2	2	2
	Cetiol C5	<i>Coco Caprilate</i>	10	10	10	10	10
	Cetiol CC	<i>Dycaprylyl Carbonate</i>	10	10	10	10	10

La formula di partenza contiene quindi:

- il 20% di fase oleosa, costituita da due emollienti appartenenti alla classe degli esteri, ovvero il CETIOL C5 (*Coco Caprilate*) e CETIOL CC (*Dycaprylyl Carbonate*);
- il 2% di Magnesio Stearato, utilizzato come stabilizzante;
- il 5% di sistema emulsionante.

La stabilità delle emulsioni ottenute è stata testata tramite test in centrifuga.

Come si può vedere in tabella 3.3, solo il campione DI 1-1 ha resistito al test in centrifuga, suggerendo come il bilanciamento equo tra Dehymuls PGPH (D) e Isolan GI34 (I), sia la chiave per ottenere una formula stabile.

Tabella 3.3: Stabilità campioni base con D e I

CAMPIONE	DI 1-4	DI 2-3	DI 1-1	DI 3-2	DI 4-1
STABILITÀ	X	X	✓	X	X

Per indagare in che misura gli emulsionanti influenzino le proprietà e caratteristiche del prodotto finito, tutti i campioni sopra riportati sono stati sottoposti ad analisi di texture (Figura 3.4) e di reologia (Figura 3.5).

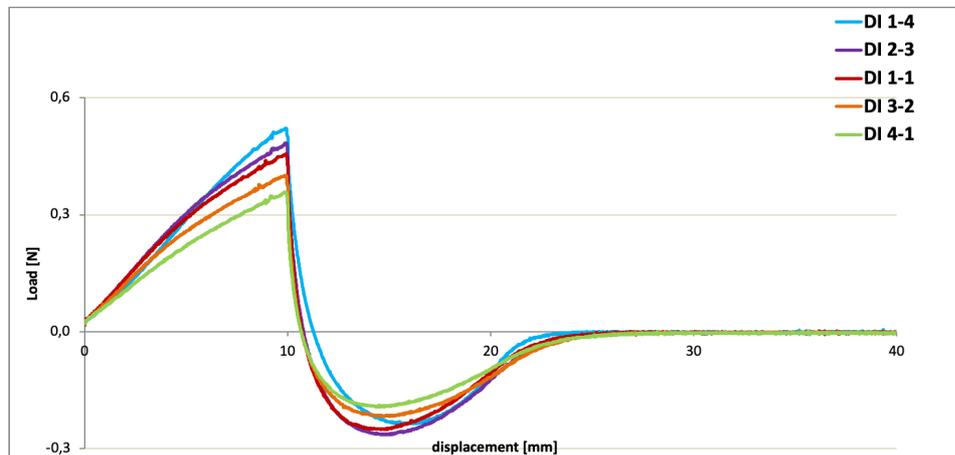


Figura 3.4: Analisi di texture dei campioni base con D e I

Dal grafico in figura 3.4, corrispondente alla curva di texture load-displacement, è possibile notare come il campione con *firmness* e *consistency* maggiori sia DI 1-4, ovvero quello con la più alta concentrazione di Isolan GI34, e come queste proprietà diminuiscano in scala man mano che la sua concentrazione diminuisce. Allo stesso tempo si nota un aumento della *stringiness* all'aumentare di Dehymuls PGPH e alla conseguente diminuzione di Isolan GI34. Questo evidenzia come la struttura esterna dell'emulsione sia influenzata dalla quantità degli emulsionanti e dal loro rapporto. La maggiore flessibilità delle catene idrossi-steariche di Dehymuls PGPH permettono, quando usato in concentrazioni superiori a Isolan GI34, la formazione di emulsioni meno rigide e scorrevoli, dalla struttura più morbida e con facile *pick-up*.

A livello reologico, invece, sono state eseguite analisi in moto continuo e oscillatorio. L'analisi CSR (Controlled Shear Rate), permette di studiare l'andamento della viscosità dell'emulsione in funzione della velocità di deformazione applicata. Si nota come la viscosità dei vari campioni sia simile tra loro e come questa vada, per tutti, a diminuire progressivamente all'aumentare della velocità di deformazione, ovvero la struttura è

sempre meno resistente col crescere dell'energia applicata (Figura 3.5). Questo comportamento è tipico dei fluidi pseudoplastici.

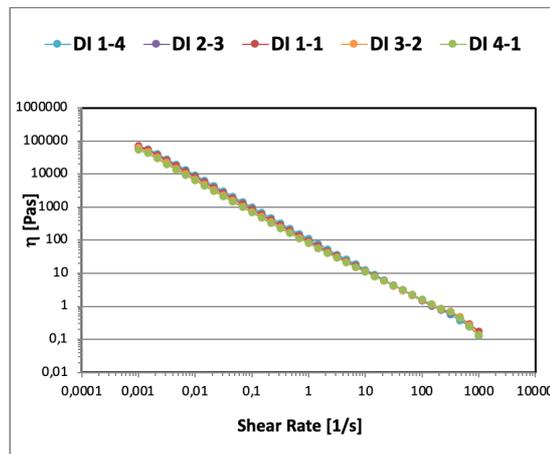


Figura 3.5: Analisi CSR formule base

L'analisi FS (Frequency Sweep) (figura 3.6 A e B) ha messo in evidenza come soprattutto il modulo viscoso  $G''$  vari al variare della concentrazione degli emulsionanti, in particolare il campione DI 1-4 ha un  $G''$  più alto rispetto agli altri campioni, mentre il suo opposto DI 4-1 ha  $G''$  più basso, suggerendo come Isolan GI34 possa influenzare la viscosità del sistema (Figura 3.6 A).

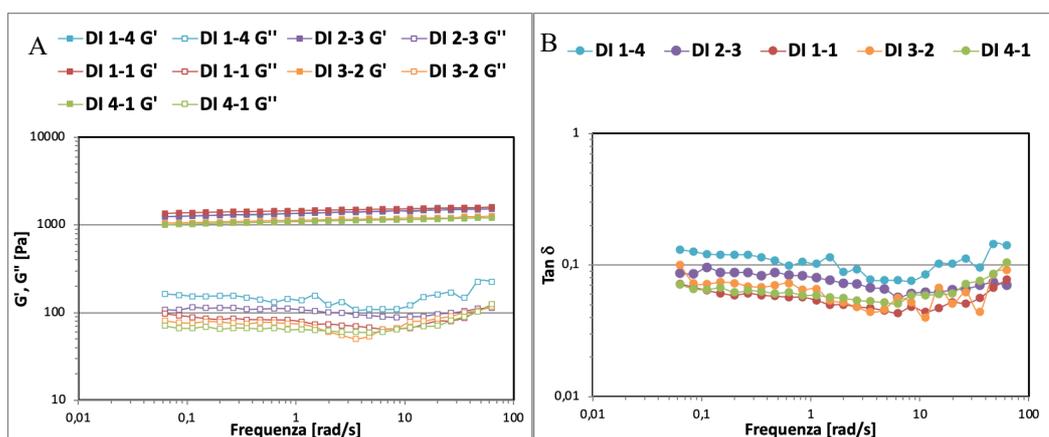


Figura 3.6: Analisi reologica dei campioni base con D e I; andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  (A) e del  $\tan \delta$  (B) in funzione della frequenza di oscillazione

In Figura 3.6 B è possibile osservare l'andamento del fattore di smorzamento  $\tan \delta$ ; esso corrisponde al rapporto tra  $G''$  e  $G'$  e viene utilizzato per evidenziare la prevalenza dell'uno o dell'altro e il loro andamento a frequenze decrescenti, indice di come il profilo

viscoelastico e la struttura del campione possa variare qualitativamente nel tempo; più il  $\tan\delta$  è  $< 1$  prevale il comportamento elastico, più il  $\tan\delta$  è  $> 1$  prevale il comportamento viscoso.

Tramite lo studio del  $\tan\delta$  è possibile capire come, sempre all'aumentare di Isolan GI34 e al diminuire di Dehymuls PGPH, aumentino le proprietà liquido-viscose: i campioni con concentrazioni maggiori di Isolan GI34 hanno  $\tan\delta$  più alti.

Lo studio è proseguito con l'inserimento dei modificatori reologici nell'emulsione stabile al test in centrifuga DI 1-1 con rapporto tra Dehymuls PGPH e Isolan GI34 pari a 1:1, risulta stabile al test in centrifuga e con caratteristiche reologiche e di texture bilanciate, e l'emulsione instabile DI 1-4 con rapporto tra Dehymuls PGPH e Isolan GI34 pari a 1:4 per verificare la possibilità di stabilizzare questo sistema mediante l'inserimento dei gelificanti di fase oleosa.

In primo luogo, è stato inserito il gelificante E-Estogel Green (*Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*) all'1% e al 2%. I sistemi così ottenuti sono stati sottoposti a test in centrifuga (Tabella 3.4).

Tabella 3.4: Confronto formule base con E

<b>CODICE</b>	<b>% E</b>	<b>D:I</b>	<b>% D</b>	<b>% I</b>	<b>STABILITÀ</b>
<b>DI 1-4 E1</b>	1	1:4	1	4	X
<b>DI 1-4 E1,5</b>	1,5	1:4	1	4	✓
<b>DI 1-4 E2</b>	2	1:4	1	4	✓
<b>DI 1-1 E1</b>	1	1:1	2,5	2,5	X
<b>DI 1-1 E1,5</b>	1,5	1:1	2,5	2,5	✓
<b>DI 1-1 E2</b>	2	1:1	2,5	2,5	✓

I campioni contenuti l'1,5% e il 2% di E sono essere stabili dopo test in centrifuga.

Viene eseguita l'analisi delle proprietà di texture e reologiche di questi sistemi (Figure 3.7 e 3.8):

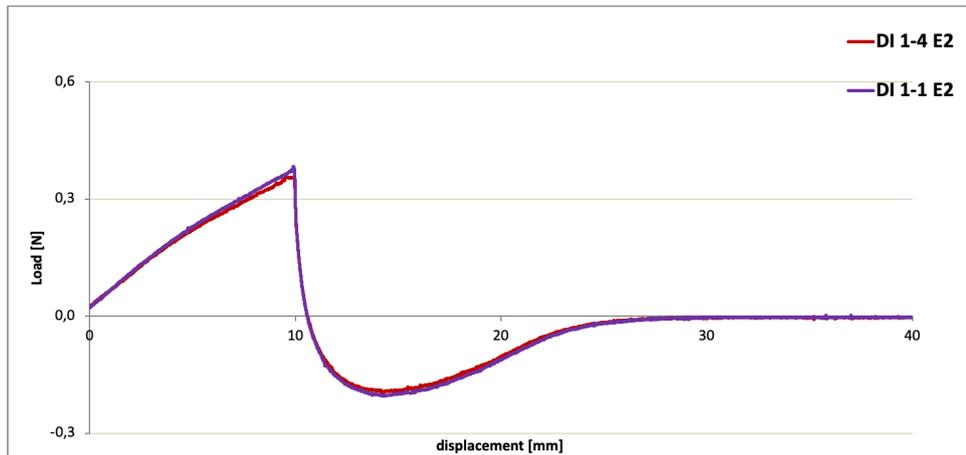


Figura 3.7: Confronto analisi di texture tra DI 1-4 E2 e DI 1-1 E2

A differenza dei grafici visti precedentemente, quando viene utilizzato Estogel Green la differenza tra le due emulsioni, formulate con due diversi rapporti tra emulsionanti, risulta significativamente attenuata. Da questa prima analisi i due campioni sembrerebbero molto simili tra loro a livello di *firmness*, *consistency*, *cohesiveness*, *adhesiveness* e *stringiness*.

L'analisi reologica ha confermato questi risultati, in quanto i moduli elastico  $G'$  e viscoso  $G''$  sono molto simili tra loro (Figura 3.8).

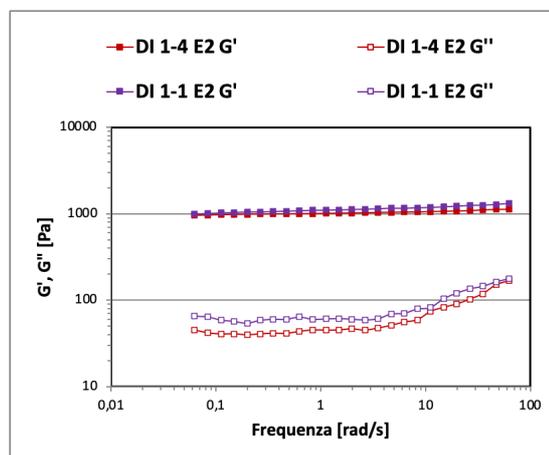


Figura 3.8: Confronto analisi reologica tra DI 1-4 E2 e DI 1-1 E2 andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  in funzione della frequenza di oscillazione.

In Figura 3.9 viene riportato un confronto tra la proprietà di texture delle emulsioni DI 1:1 contenenti concentrazioni crescenti di gelificante E.

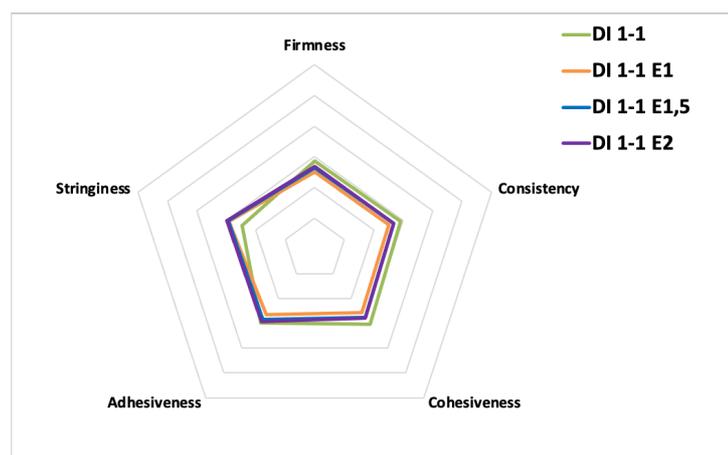


Figura 3.9 Confronto tra i parametri di texture dei campioni base con E

La presenza di E determina una leggera riduzione dei parametri di texture di *firmness*, *consistency* e *cohesiveness* e, al contrario, un aumento della *stringiness*, determinando la formazione di emulsioni più fluide e scorrevoli e dal maggiore *pick-up*.

In ultimo, è stato testato l'inserimento del Casid HSA (*Hydroxystearic acid*) (C), a concentrazioni crescenti.

Dai risultati ottenuti al test in centrifuga si evince come concentrazioni inferiori all'1,5% non siano sufficienti a stabilizzare il sistema (Tabella 3.5).

Tabella 3.5: Confronto formule base con C

CODICE	% C	D:I	% D	% I	STABILITÀ
DI 1-4 C1	1	1:4	1	4	X
DI 1-4 C1,5	1,5	1:4	1	4	✓
DI 1-4 C2	2	1:4	1	4	✓
DI 1-1 C1	1	1:1	2,5	2,5	X
DI 1-1 C1,5	1,5	1:1	2,5	2,5	✓
DI 1-1 C2	2	1:1	2,5	2,5	✓

In Figura 3.10 è presente un confronto tra le curve di texture dei campioni formulati con il 2% di gelificante C e diverso rapporto tra gli emulsionanti. Il rapporto tra emulsionanti di DI 1-4 conferisce proprietà di *firmness*, *consistency*, *cohesiveness* e *adhesiveness* più elevate.

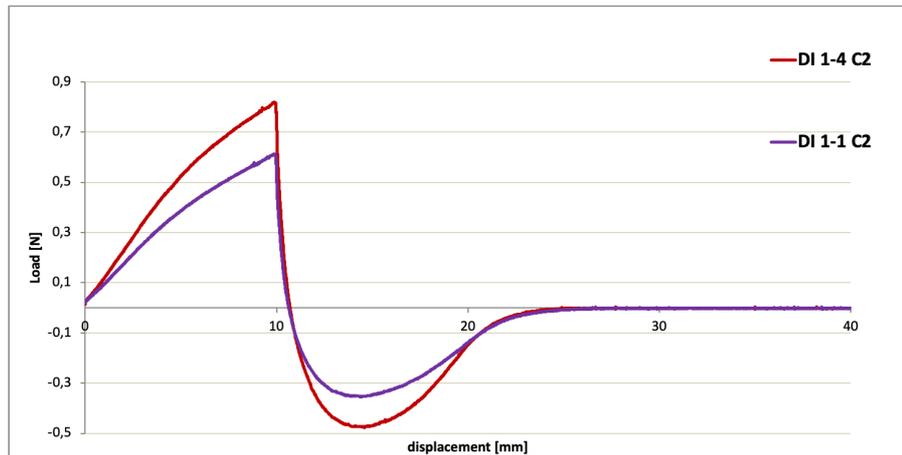


Figura 3.10: Confronto analisi di texture tra DI 1-4 C2 e DI 1-1 C2

Tuttavia, a livello reologico, nei due campioni non si riscontrano differenze significative, né dal punto di vista quantitativo (Figura 3.11 A), né da quello qualitativo (Figura 3.11 B).

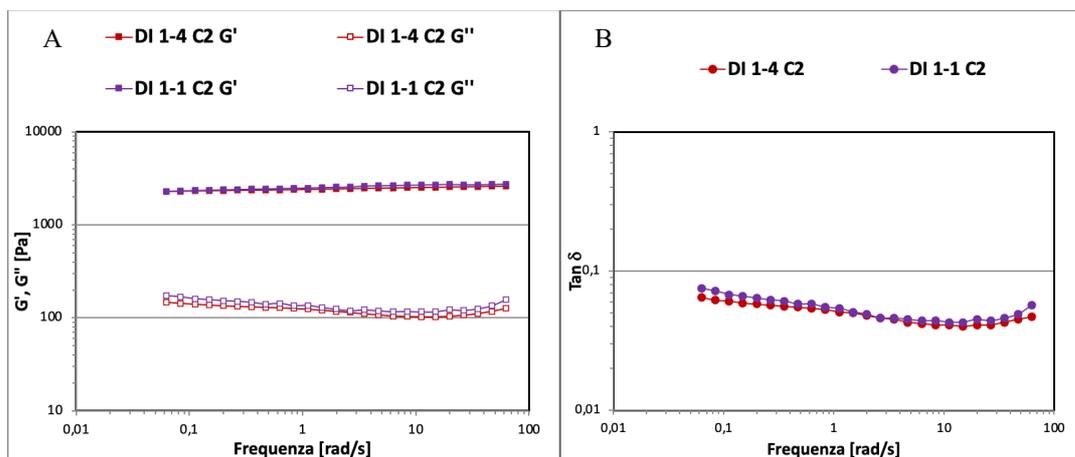


Figura 3.11: Confronto analisi reologiche tra DI 1-4 C2 e DI 1-1 C2; andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  (A) e del  $\tan \delta$  (B) in funzione della frequenza di oscillazione

Per studiare il comportamento meccanico della formula al variare della concentrazione di gelificante C viene riportato in Figura 3.12 un confronto dei diversi campioni.

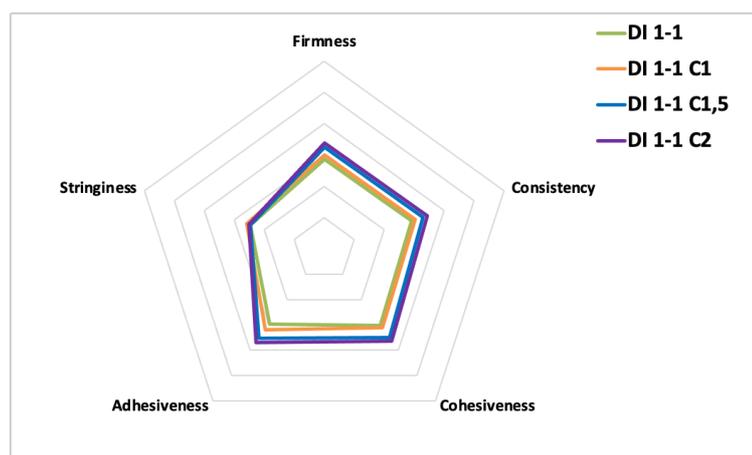


Figura 3.12: Confronto tra i parametri di texture dei campioni base con C

Un aumento delle caratteristiche strutturali in termini di *firmness*, *consistency*, *cohesiveness* e *adhesiveness* si avverte quindi, soprattutto quando la concentrazione passa all'1,5 e 2%, i campioni infatti risultano molto simili tra loro, mentre quando viene utilizzato solo l'1% di Casid HSA le caratteristiche sono molto più simili a quelle della base.

Per evidenziare l'effettiva differenza tra i gelificanti e il loro contributo al sistema si riporta in Figura 3.13 un confronto tra i campioni in cui è stata utilizzata una concentrazione di Estogel Green (E) e Casid HSA (C) del 2% e una concentrazione di emulsionanti pari il 5%, suddivisa in parti uguali tra Dehymuls PGPH (D) e Isolan GI34 (I), quindi con un rapporto di 1:1 tra i due.

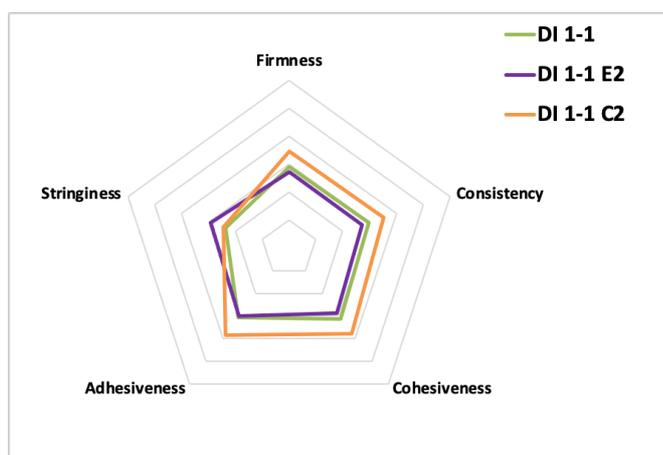


Figura 3.13: Confronto tra i parametri di texture dei campioni base con gelificanti al 2%

Dal grafico radar sopra presente si evince come il campione **DI 1-1 C2**, contenente Casid HSA al 2%, sia quello con *firmness*, *consistency*, *cohesiveness* e *adhesiveness* maggiori. Queste caratteristiche si traducono, dal punto di vista applicativo-sensoriale, in un sistema più viscoso e meno scorrevole.

Il campione **DI 1-1 E2**, contenente Estogel Green al 2%, invece, ha una *stringiness* maggiore, quindi proprietà di pick-up più alte e, rispetto al campione con Casid HSA, risulta meno viscoso e più scorrevole.

I comportamenti prima descritti vengono confermati dall'analisi reologica (Figura 3.14): sia il modulo elastico  $G'$  che quello viscoso  $G''$  del campione contenente E hanno valori inferiori, dimostrando come il campione formulato con C sia più strutturato e consistente.

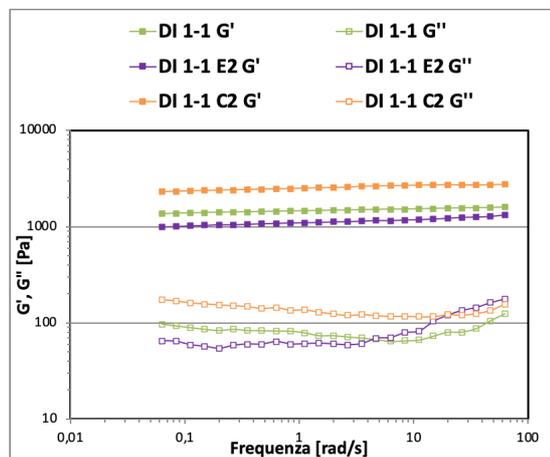


Figura 3.14: Confronto reologia campioni base con gelificanti 2%

Le differenze strutturali evidenziate dalle analisi strumentali trovano riscontro con le immagini acquisite al microscopio ottico, in cui si nota come le goccioline di emulsione formatesi con l'utilizzo del gelificante E siano leggermente più grandi (Figura 3.15 A), rispetto all'emulsione contenente il gelificante C (Figura 3.15 B), il che giustifica l'aumento delle proprietà fisico-meccaniche del sistema.

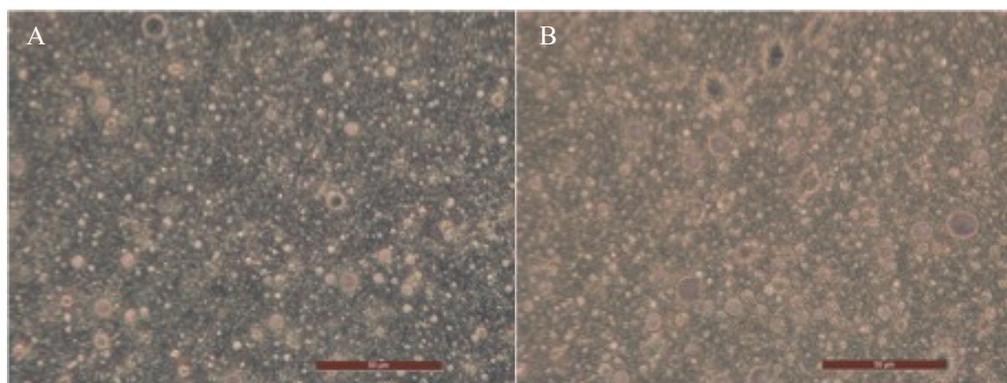


Figura 3.15: Analisi microscopica del campione DI 1-1 E2 (A) e del campione DI 1-1 C2 (B); ingrandimento 40x.

Lo studio è proseguito con la formulazione di emulsioni contenete l'associazione in parti uguali dei gelificanti Estogel Green (E) e Casid HSA (C), come riportato in Tabella 3.6.

Tabella 3.6: Inserimento associazione EC

CODICE	% E	% C	E:C	% D	% I	STABILITÀ
DI 1-1 EC2	1	1	1:1	2,5	2,5	✓

Si riporta di seguito l'analisi di texture (figura 3.16) e reologica (figura 3.17) del campione DI 1-1 EC2 formulato con l'associazione dei gelificanti in rapporto 1:1 a confronto con i campioni che contengono il gelificante singolo.

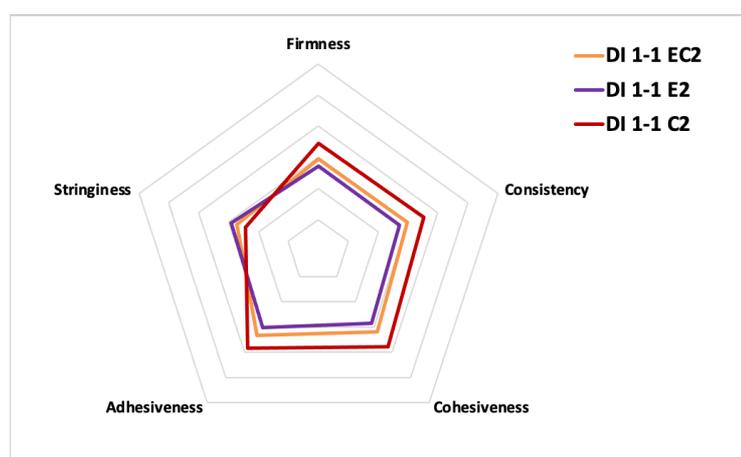


Figura 3.16: Confronto tra i parametri di texture per le emulsioni contenenti i gelificanti E e C da soli e in associazione

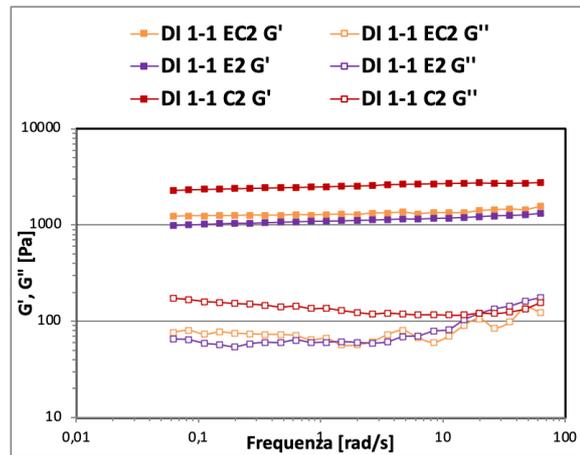


Figura 3.17: Confronto tra i moduli  $G'$  e  $G''$  in funzione della frequenza di oscillazione per le emulsioni contenenti i gelificanti E e C e in associazione

La figura 3.16 e la figura 3.17 mostrano come le caratteristiche di texture e reologiche del campione in cui i due gelificanti sono associati (in concentrazione totale del 2% e con un rapporto di 1:1), siano intermedie a quelle mostrate dai campioni in cui i due gelificanti sono utilizzati da soli. L'associazione potrebbe quindi risultare molto utile per diminuire il filamento che si crea durante il *pick-up* del prodotto (dovuto alla presenza di Estogel Green) e rendere più scorrevole il prodotto diminuendo l'alta viscosità impartita dalla presenza di Casid HSA.

In figura 3.2.18 A e B vengono illustrati i valori di  $\tan\delta$  e del modulo complesso  $G^*$  a due diverse frequenze (1 Hz e 10 Hz), corrispondenti rispettivamente alla fase intermedia e iniziale dell'analisi. Come già menzionato, il  $\tan\delta$  deriva dal rapporto tra i due moduli e in questo caso risulta sempre minore di 1, indicando come in tutte e tre le formulazioni prevalga la componente solido-elastica, il campione contenente entrambi i gelificanti risulta avere valori di  $\tan\delta$  intermedi, confermando il comportamento osservato nel profilo di texture. Il campione più liquido è quello contenente E, quello più viscoso contiene solo C, il campione avente l'associazione EC ha valori intermedi. In tutti e tre i casi a frequenze più alte il modulo del  $\tan\delta$  aumenta, quindi il comportamento dei campioni si avvicina al liquido-viscoso.

Lo stesso andamento si osserva nel profilo del  $G^*$ , ovvero il modulo complesso, il quale, derivando matematicamente dal rapporto tra *shear stress* e *shear strain*, esprime la rigidità e la struttura complessiva del materiale: ad entrambe le frequenze, DI 1-1 C2

risulta essere il campione più rigido, DI 1-1 E2 quello meno e DI 1-1 EC2 ha valori di  $G^*$  intermedi. Leggermente più bassi risultano i valori di  $G^*$  alla frequenza di 1 Hz.

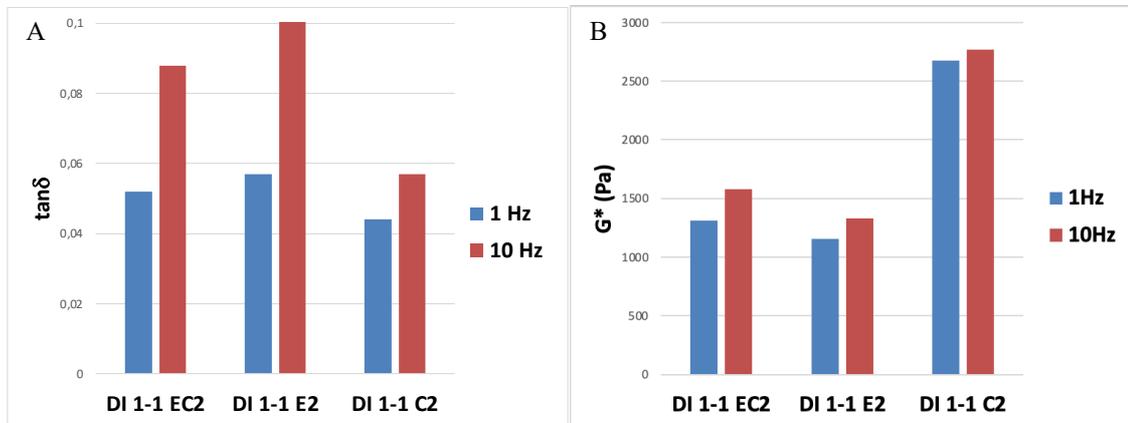


Figura 3.18 Confronto tra i valori del fattore di smorzamento  $\tan\delta$  (A) e del modulo complesso  $G^*$  (B) alla frequenza di 1Hz e 10 Hz per i campioni contenenti i gelificanti E e C da soli e in associazione EC

Risultando quindi l'associazione tra E e C migliore rispetto all'utilizzo di un singolo gelificante, è stata eseguita su questo campione un'analisi combinata, con lo scopo di studiare come cambino le sue caratteristiche viscoelastiche dopo l'applicazione di uno stress meccanico. Come spiegato nel Capitolo 2, l'analisi combinata è utile a studiare il comportamento dell'emulsione post-applicazione e vedere, quindi, se, una volta steso sulla cute, il prodotto riesca a recuperare la propria struttura e a formare un film omogeneo indispensabile per l'efficacia protettiva. In figura 3.19 è riportato un confronto tra il campione DI 1-1 EC2 e il suo rispettivo senza gelificanti (DI 1-1), per evidenziare come questi influenzino il comportamento dell'emulsione dopo lo stress applicativo.

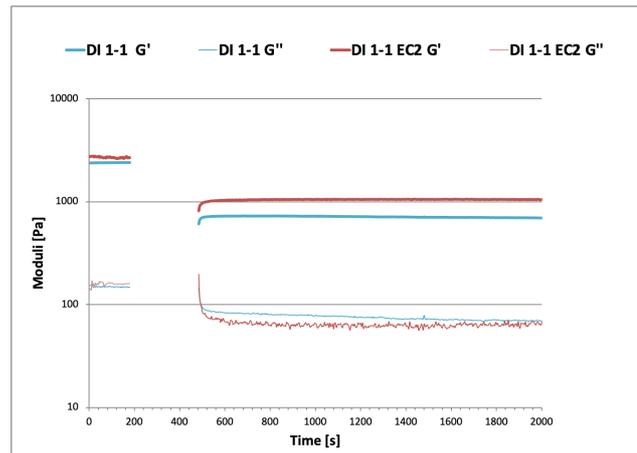


Figura 3.19 Confronto analisi combinata tra i campioni DI 1-1 e DI 1-1 EC2

Nella prima parte del grafico sono evidenziati i moduli prima dello stress in condizioni stazionarie. Nonostante entrambi i campioni risultino avere moduli elastico  $G'$  e viscoso  $G''$  più bassi in seguito l'applicazione dello stress, il campione DI 1-1 EC2 mostra un recupero strutturale superiore rispetto al campione DI 1-1. Si deduce come la presenza dei gelificanti in associazione permetta di incrementare la capacità del sistema di recuperare parzialmente la struttura originale dell'emulsione. Per studiare le capacità stabilizzanti del sistema così formulato, è stata dapprima effettuata una sistematica formulativa aumentando la fase oleosa e mantenendo fissa la concentrazione e il rapporto tra gli emulsionanti (DI 1-1) e la concentrazione di gelificanti al 2%.

Utilizzando una concentrazione di E o C del 2%, solo le emulsioni contenenti il 20% di olio **E2 oil10** e **C2oil10** risultano stabili. Se ne deduce che la stabilità delle emulsioni è inversamente proporzionale alla quantità di olio.

Quando la fase oleosa viene portata al 30%, è necessario aumentare la percentuale di modificatori reologici: è emerso che il Casid HSA, indipendentemente dalla sua concentrazione di utilizzo, non risulta adatto a stabilizzare emulsioni con percentuali di fasi oleose elevate, mentre risulta più efficace l'Estogel Green al 3%.

In tabella 3.7 si ripostano i risultati ai test di stabilità delle formule in cui è stata variata la percentuale di olio e/o gelificante:

Tabella 3.7: Variazione % gelificanti e % olio

CODICE	% E	% olio	STABILITÀ	CODICE	% C	% olio	STABILITÀ
E2 oil10	2	10	✓	C2 oil10	2	10	✓
E2 oil20	2	20	✓	C2oil20	2	20	✓
E2 oil30	2	30	X	C2 oil30	2	30	X
E2 oil40	2	40	X	C2 oil40	2	40	X
E3 oil30	3	30	✓	C3 oil30	3	30	X
E4 oil30	4	30	✓	C4 oil30	4	30	X

Successivamente è stata verificata la possibilità di stabilizzare emulsioni con fase oleosa del 25% attraverso l'utilizzo dei due gelificanti in combinazione (EC), in previsione dell'inserimento in formula di filtri solari, i quali andranno ad aumentare la fase oleosa. La sistematica effettuata a partire dall'emulsione contenente gli emulsionanti D e I in rapporto 1:1 e gelificanti in concentrazioni e rapporti diversi è riportata nella tabella 3.8:

Tabella 3.8: Aumento % olio con associazione EC

CODICE	% E	% C	% EC	% olio	% Mg Stearato	STABILITÀ
EC2	1	1	2	20	2	✓
EC2 oil25	1	1	2	25	2	X
EC3 3-1 oil25	1,5	0,5	2	25	2	X
EC3 1-1 oil25	1,5	1,5	3	25	2	X
EC3 3-1 oil25	2,25	0,75	3	25	2	X
EC3 5-1 oil25	2,5	0,5	3	25	2	X
EC3 1-1 oil25 Mg3	1,5	1,5	3	25	3	✓

Si nota quindi come l'aumento della percentuale di gelificanti (3% totale, in rapporto E:C di 1:1) e l'aumento del Magnesio Stearato al 3% siano essenziali per stabilizzare l'emulsione contenente il 25% di fase oleosa.

Questa sistematica è stata molto utile sia per individuare, a livello preliminare, un sistema capace di reggere percentuali di fase oleosa più alte, sia per individuare il rapporto ottimale tra i gelificanti quando utilizzati in associazione.

### 3.2.2 SISTEMI A/O EMULSIONATI DA NIKKOMULESE WO-NS

Dopo aver approfondito lo studio del sistema emulsionante composto da Dehyuls PGPH e Isolan GI34, si è passati allo sviluppo di formule contenenti un secondo sistema emulsionante, ovvero l'emulsionante **NIKKOMULESE WO-NS (N)** (*Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Disteardimonium hectorite*).

La formula base è stata leggermente modificata sostituendo il Nikkomulese WO-NS al sistema DI (Tabella 3.9).

Tabella 3.9: Formula base con N

FASE	NOME COMMERCIALE	INCI	Range %
A	Acqua	<i>Deionazed water</i>	70,5
	Glicerina	<i>Glycerin</i>	2
	Magnesio Solfato	<i>Magnesium Sulfate</i>	0,5
B	<b>Nikkomulese WO-NS (N)</b>	<b><i>Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Disteardimonium hectorite</i></b>	3-5
	Magnesio Stearato	<i>Magnesium Stearate</i>	2
	Cetiol C5	<i>Coco Caprilate</i>	10
	Cetiol CC	<i>Dycaprylyl Carbonate</i>	10

Come suggerito da scheda tecnica, il Nikkomulese WO-NS viene solitamente utilizzato in concentrazioni che variano dal 3 al 5%, per cui si è deciso di iniziare lo studio su questo emulsionante formulando tre prodotti a concentrazioni crescenti di emulsionante.

Tutte e tre le formule risultano stabili al test in centrifuga.

L'analisi di texture mostra come, in realtà, i tre campioni abbiano proprietà estremamente simili tra loro: l'aumento della concentrazione di emulsionante non impatta significativamente sul profilo di texture del sistema, anche se l'*adhesiveness*, la *cohesiveness* e la *stringiness* risultano essere leggermente più alte nel caso dell'utilizzo della concentrazione più elevata di emulsionante e questo potrebbe portare ad una percezione di *stickiness* del prodotto quando applicato sulla cute. (Figura 3.20).

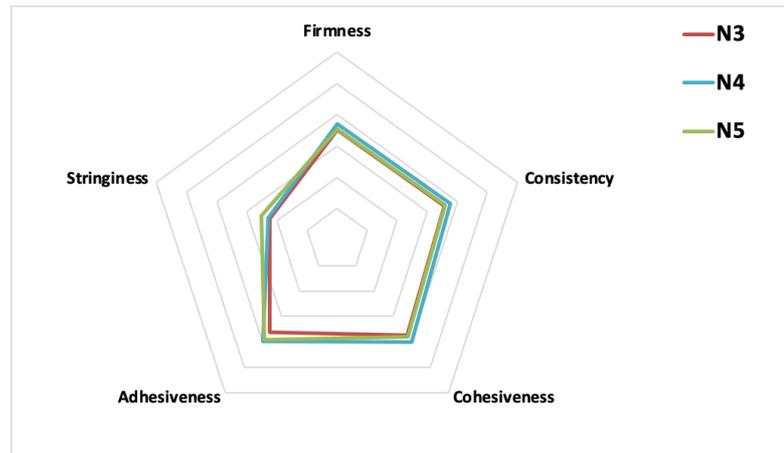


Figura 3.20: Confronto dei parametri di texture delle emulsioni a base di N a concentrazioni crescenti

A livello reologico (Figura 3.21) si conferma il comportamento evidenziato dall'analisi di texture: i tre campioni hanno moduli viscoelastici molto simili.

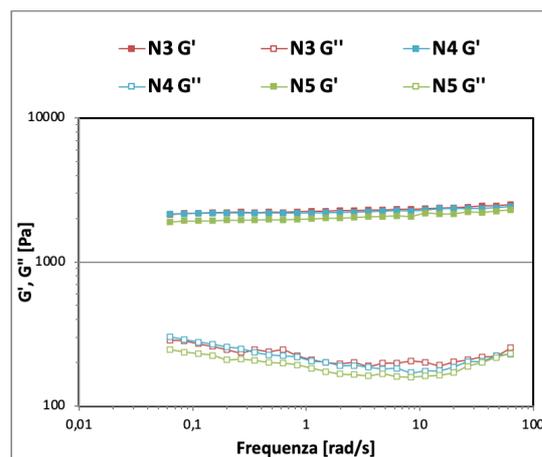


Figura 3.21: Andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  in funzione della frequenza di oscillazione per i campioni contenenti N a concentrazione crescente

Lo studio sulle emulsioni stabilizzate da Nikkomulse WO-NS è continuato inserendo il sistema gelificante costituito da Estogel Green (E) e Casid HSA (C) in rapporto 1:1, per verificare il loro impatto sulle proprietà meccaniche e applicative del sistema. Sono state utilizzate le concentrazioni totali di gelificanti del 2 e del 3% (Tabella 3.10):

Tabella 3.10: Inserimento gelificanti nel sistema con N

CODICE	% E	% C	% N	STABILITÀ
N EC2	1	1	3	✓
N EC3	1,5	1,5	3	✓

Entrambi i campioni risultano stabili al test in centrifuga. Di seguito si riportano i comportamenti all'analisi di texture (Figura 3.22) e reologica (3.23):

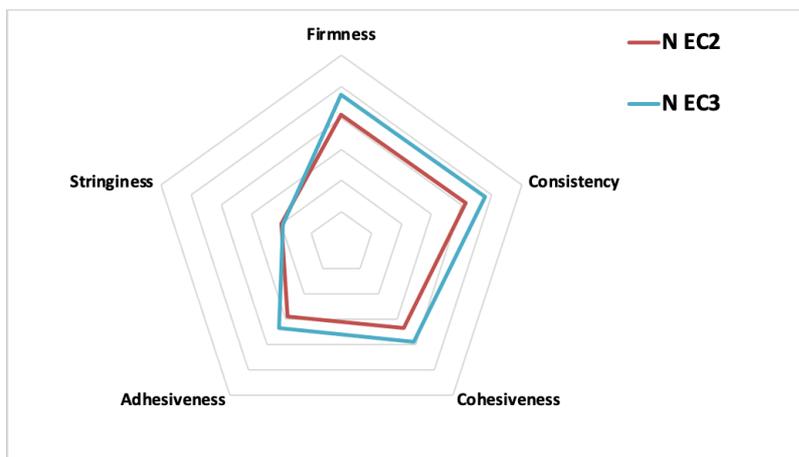


Figura 3.22: Confronto tra i parametri di texture delle emulsioni contenenti N ed i gelificanti E e C in associazione.

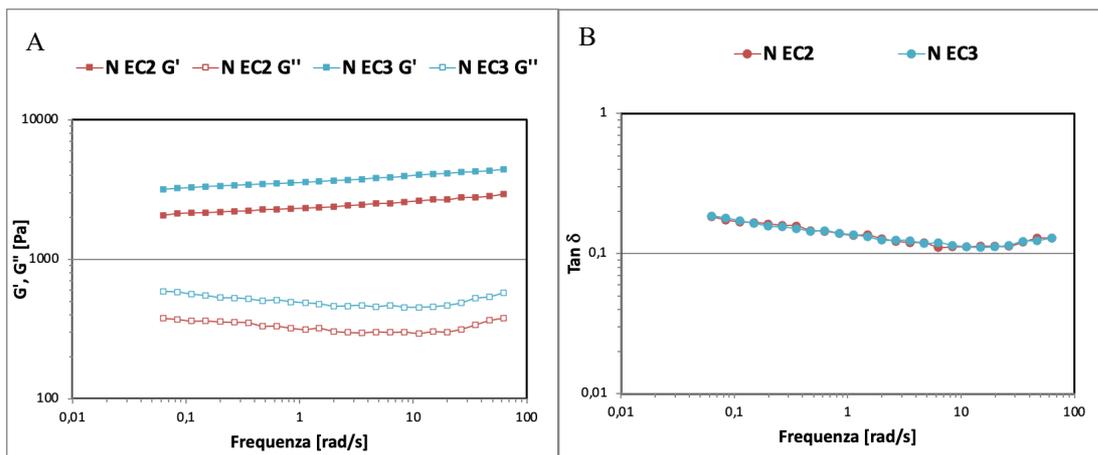


Figura 3.23: Andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  (A) e del fattore di smorzamento  $\tan \delta$  (B) in funzione della frequenza di oscillazione per le emulsioni contenenti N ed i gelificanti E e C in associazione.

Il campione N EC3 risulta avere proprietà di texture e moduli reologici maggiori, ovviamente per via della maggior concentrazione di gelificante. L'andamento delle curve viscoelastiche, dal punto di vista qualitativo, risulta abbastanza simile tra i due campioni, come si evince dalle curve sovrapposte del  $\tan\delta$ .

Per approfondire lo studio del sistema emulsionante e del suo comportamento con il sistema gelificante, sono stati formulati dei campioni contenenti solo Estogel Green (N E2) e solo Casid HSA (N C2), in una concentrazione pari al 2%, confrontati con il sistema contenente l'associazione tra i due. Il campione contenente solo C è risultato instabile al test in centrifuga (Tabella 3.11).

Tabella 3.11: Approfondimento comportamento sistema emulsionante N con E e C

CODICE	% E	% C	% N	STABILITÀ
N E2	2	-	3	✓
N C2	-	2	3	X

In figura 3.24 il profilo di texture delle emulsioni NE2 e NC2 viene confrontato con quello del campione N EC2. Come già evidenziato nel paragrafo precedente, il gelificante C contribuisce all'aumento delle proprietà di *firmness*, *consistency* e *cohesiveness*, mentre la presenza di Estogel Green è associata ad una maggiore *stringiness* e *adhesiveness*. L'associazione tra i gelificanti EC permette un bilanciamento delle proprietà di texture.

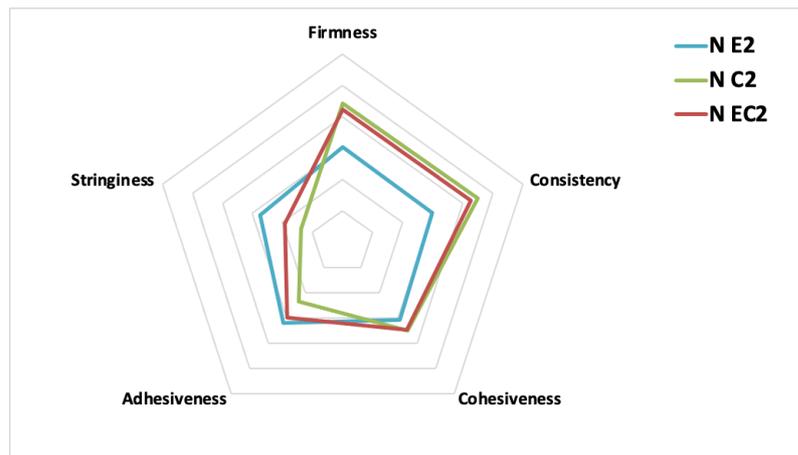


Figura 3.24: Confronto tra i parametri di texture delle emulsioni contenenti N con i gelificanti E e C da soli e in associazione.

In accordo con i parametri di texture, i moduli viscoelastici risultano essere più alti quando in formula è presente C, il quale però, da solo, non riesce a stabilizzare l'emulsione, e significativamente più bassi quando è presente solo E. L'associazione consente di ottenere valori intermedi e proprietà viscoelastiche bilanciate (Figura 3.25).

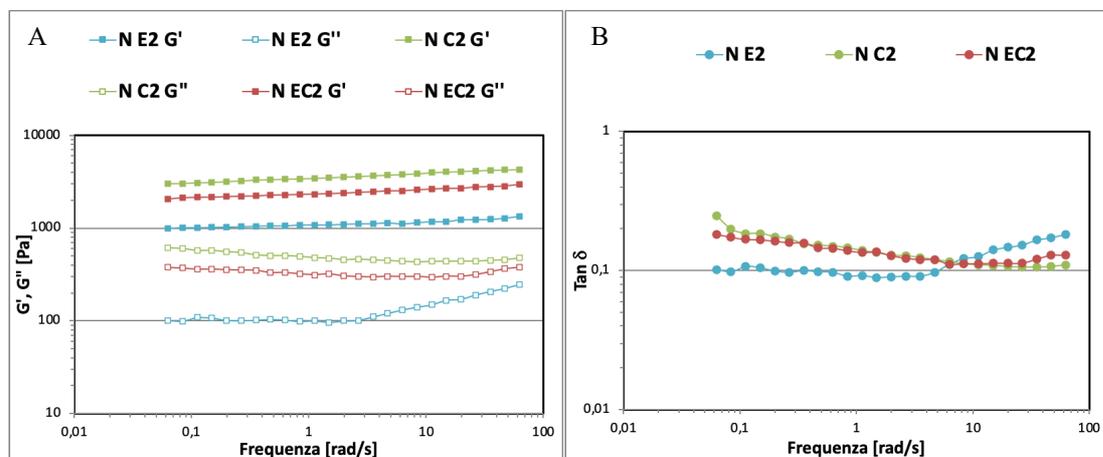


Figura 3.25: Andamento dei moduli  $G'$  e  $G''$  (A) e del fattore di smorzamento  $\tan \delta$  (B) in funzione della frequenza di oscillazione per le emulsioni contenenti N e i gelificanti E e C da soli e in associazione.

A livello microscopico si nota come le goccioline dell'emulsione N C2, in cui è presente solo Casid HSA come gelificante, siano più grandi rispetto a quelle delle altre due emulsioni, predisponendo l'emulsione ad instabilità (Figura 3.26).

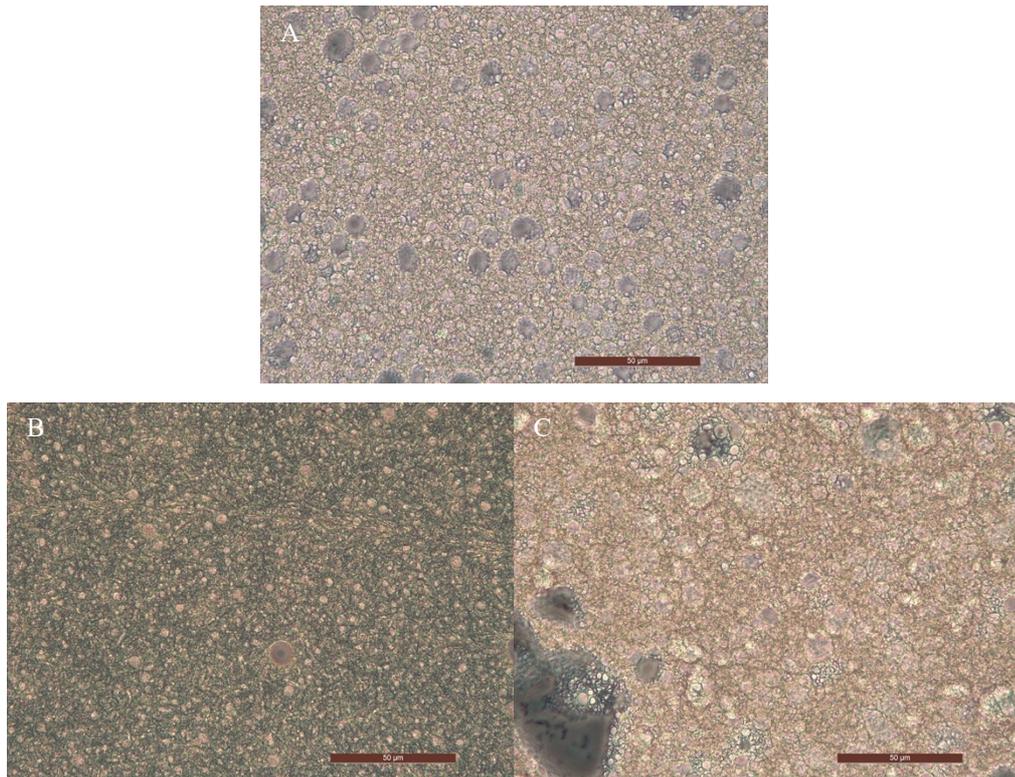


Figura 3.26 Analisi microscopica campione N EC2 (A), N E2 (B), N C2 (C); ingrandimento 40x

### 3.2.3 INSERIMENTO DEL CO-EMULSIONANTE HEXAGLYN PR-15

In ultimo, sono stati formulati dei campioni contenenti un quarto sistema emulsionante, costituito da *Nikkomulse WO-NS* (N) e dal co-emulsionante *Hexaglyn PR-15* (H). Si è pensato di fare ciò per migliorare le proprietà di stabilità e scorrevolezza dell'emulsione. In una prima fase l'aggiunta del co-emulsionante ha sostituito la presenza del Magnesio stearato, la formula base 3 è descritta nella tabella sottostante (Tabella 3.15).

Come suggerito da scheda tecnica, il co-emulsionante è stato inserito in una concentrazione dell'1%.

Tabella 3.12: Formula base 3

FASE	NOME COMMERCIALE	INCI	%
A	Acqua	<i>Deionazed water</i>	73,5
	Glicerina	<i>Glycerin</i>	2
	Magnesio Solfato	<i>Magnesium Sulfate</i>	0,5
B	<b>Nikkomulse WO-NS (N)</b>	<b><i>Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Distearidimonium hectorite</i></b>	3
	<b>Hexaglyn PR-15 (H)</b>	<b><i>Polyglyceryl-6 Poliricinoleate</i></b>	1
	Magnesio Stearato	<i>Magnesium Stearate</i>	0
	Cetiol C5	<i>Coco Caprilate</i>	10
	Cetiol CC	<i>Dycaprylyl Carbonate</i>	10

Come primo step è stato formulato un campione privo di sistema gelificante (NH – formula base 3), il quale non risulta stabile al test centrifuga, per cui si è continuato lo studio aggiungendo un modificatore reologico per aiutare la stabilità dell'emulsione. Come modificatore reologico è stato scelto l'Estogel Green (Tabella 3.16), per via delle sue migliori proprietà applicative e per la maggiore compatibilità con l'emulsionante rispetto al Casid HSA. Aggiungendo, quindi, il modificatore reologico l'emulsione risulta stabile.

Tabella 3.13: Confronto campioni NH e NH E1,5

CODICE	% E	% N	% H	% Mg Stearato	STABILITÀ
NH	-	3	1	-	X
NH E1,5	1,5	3	1	-	✓

Dall'analisi di texture (Figura 3.27) i due campioni mostrano proprietà e caratteristiche molto simili; dunque, l'aggiunta del modificatore reologico contribuisce all'aumento della stabilità senza impattare significativamente sulle proprietà sensoriali. La *stringiness* risulta abbastanza elevata in entrambi i casi, descrivendo sistemi fluidi, scorrevoli e facili da prelevare dal vasetto.

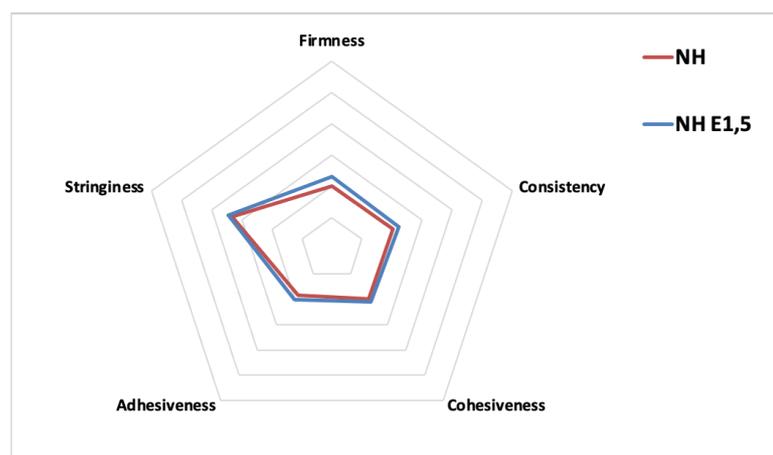


Figura 3.27: Confronto tra i parametri di texture delle emulsioni NH e NH E1,5

Il campione, sebbene sia stato considerato stabile al test in centrifuga, mostrava un sottile bordo lucido in superficie, per cui si è deciso di aggiungere alla formulazione il Magnesio Stearato in basse percentuali per aumentare la stabilità fisica (Tabella 3.14).

Tabella 3.14 Inserimento di Mg Stearato in formula

CODICE	% E	% N	% H	% Mg Stearato	STABILITÀ
NH E1,5 Mg0,5	1,5	3	1	0,5	✓

In figura 3.28 è presente il risultato dell'analisi di texture.

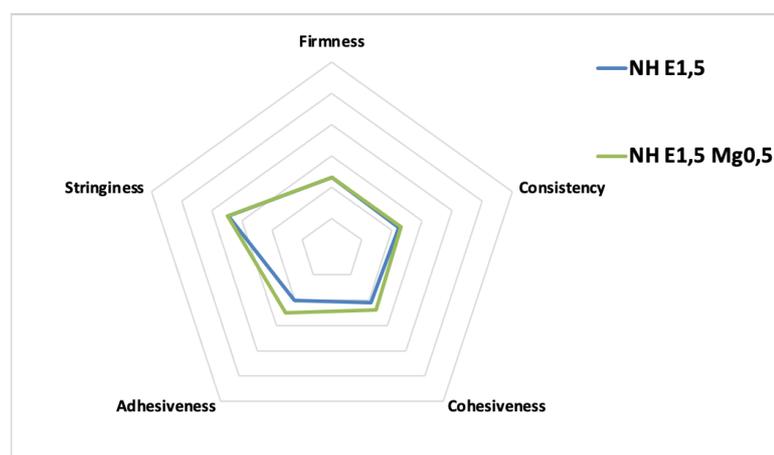
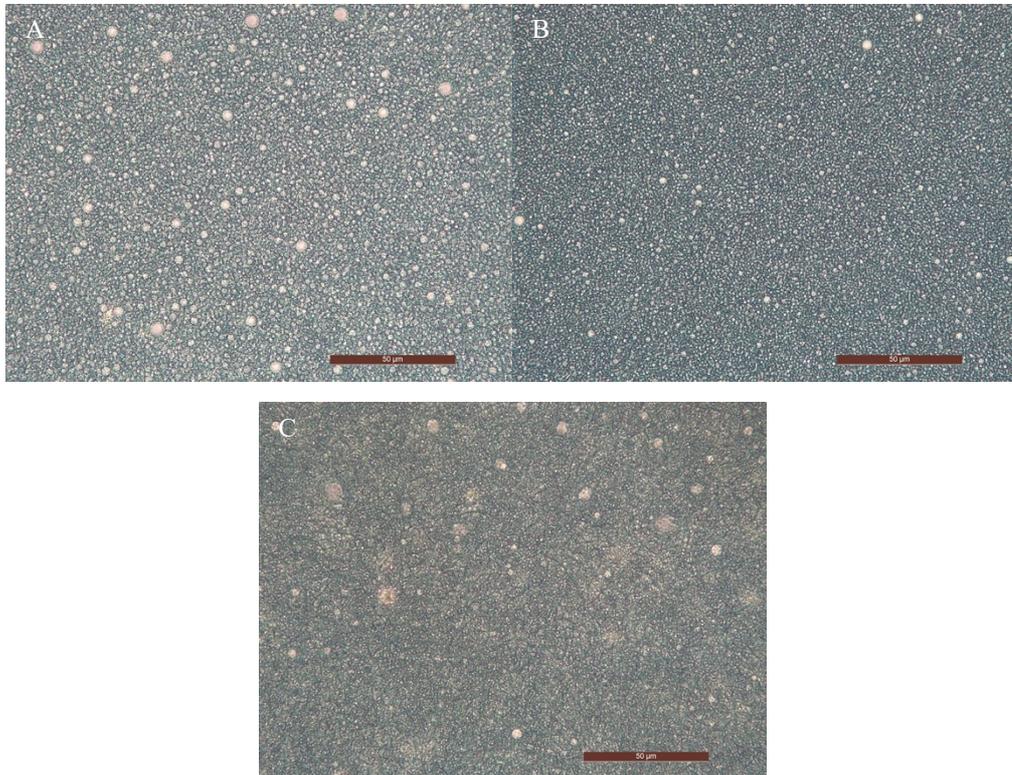


Figura 3.28 Confronto tra i parametri di texture di NH E1,5 e NH E1,5 Mg0,5

L'inserimento del Mg Stearato contribuisce ad aumentare le proprietà di *adhesiveness* e *cohesiveness* e risolve il problema della stabilità lasciando inalterate le caratteristiche

sensoriali. Al microscopio ottico (Figura 3.29) la morfologia dei campioni appare diversa: le goccioline di fase dispersa diventano più piccole man mano che si aggiungono il modificatore reologico E e il Magnesio Stearato. Questo conferma che gli elementi aggiunti contribuiscono alla stabilità dell'emulsione.



*Figura 3.29: Analisi microscopica del campione NH (A), NH E1,5 (B) e NH E1,5 Mg0,5 (C); ingrandimento 40x*

### **3.2.4 INSERIMENTO DI FILTRI SOLARI NEL SISTEMA EMULSIONANTE D-I**

Dopo aver formulato delle emulsioni funzionali e sensorialmente piacevoli, si è deciso di inserire all'interno delle formule base dei sistemi atti a schermare le radiazioni UV provenienti dal sole, in modo da rendere l'uso della crema adatto anche a pazienti affetti da rosacea. Sono stati utilizzati filtri solari di nuova generazione in concentrazioni idonee alla formulazione di prodotti con SPF 15 e SPF 30.

In primo luogo, è stato preparata un'emulsione con SPF teorico pari a 15: il sistema oli-filtri inserito è riportato in Tabella 3.15. Questo sistema è stato selezionato grazie ad uno studio preliminare di compatibilità con gli oli, i quali sono risultati idonei a solubilizzare i filtri e ad evitare la loro ricristallizzazione e precipitazione anche a basse temperature (4°C).

Tabella 3.15: Sistema F1

	<b>NOME COMMERCIALE</b>	<b>INCI</b>	<b>%</b>
<b>FILTRI</b>	Tinosorb S	<i>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</i>	2,8
	Uvinul A Plus	<i>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate</i>	2,7
	Uvinul T150	<i>Ethylhexyl Triazone</i>	1,5
<b>OLI</b>	Cetiol C5	<i>Coco caprylate</i>	4,4
	Dub MCT	<i>Caprylic/capric triglyceride</i>	4,3
	Dub DIS	<i>Diisopropyl sebacate</i>	4,3

Il sistema F1 è stato, quindi, inserito, in emulsione, in sostituzione della fase oleosa utilizzata nelle formule base. Sono state dapprima confrontate le emulsioni con filtri solari con e senza l'aggiunta di gelificanti di fase oleosa E e C in associazione tra loro in un rapporto pari a 1:1, per valutarne il contributo in termini di stendibilità e untuosità del sistema in presenza o meno di Mg Stearato. Le concentrazioni utilizzate di emulsionanti e gelificanti sono riportate in Tabella 3.16. Tutte le formule sono stabili al test in centrifuga.

Tabella 3.16: Confronto formule con sistema F1

<b>CODICE</b>	<b>% E</b>	<b>% C</b>	<b>% D</b>	<b>% I</b>	<b>% Mg Stearato</b>	<b>S. FILTRI</b>	<b>STABILITÀ</b>
<b>F1 DI ECO</b>	-	-	2,5	2,5	-	F1	✓
<b>F1 DI EC3</b>	1,5	1,5	2,5	2,5	-	F1	✓
<b>F1 DI EC3 Mg0,5</b>	1,5	1,5	2,5	2,5	0,5	F1	✓
<b>F1 DI EC3 Mg1</b>	1,5	1,5	2,5	2,5	1	F1	✓

Rispetto alle formulazioni di partenza senza filtri solari caratterizzate nelle sistematiche descritte nei sottocapitoli precedenti, le emulsioni con SPF senza Mg Stearato mostrano all'analisi di texture una stringiness molto elevata (Figura 3.30), la quale determina un aspetto molto filamentoso durante la fase di *pick-up* e un *after-feel sticky* e untuoso. La

presenza di modificatori reologici nella formula F1 DI EC3 non influenza in modo significativo le caratteristiche sensoriali, determinando solo un leggero aumento dell'*adhesiveness*.

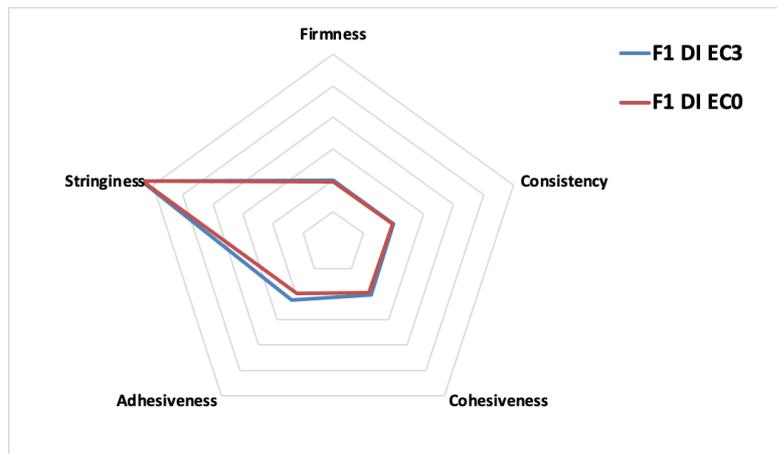


Figura 3.30: Confronto tra i parametri di texture di F1 DI EC3 e F1 DI EC0

Per ridurre la *stringiness* e l'appiccicosità delle formule con SPF, è stato aggiunto alla formulazione il Magnesio Stearato, il quale funge da stabilizzante e modifica il profilo di texture aumentando la compattezza del prodotto, abbassandone l'untuosità. Di seguito sono riportati i risultati delle analisi di texture effettuate sui campioni (Figura 3.31).

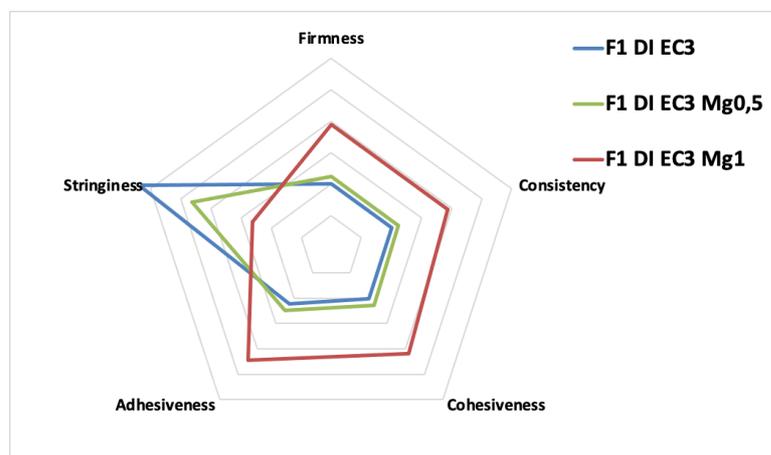


Figura 3.31: Confronto dei parametri di texture dei campioni contenenti filtri solari e diverse % di Mg Stearato

Come previsto, l'aumento della concentrazione di Magnesio Stearato determina una diminuzione significativa della *stringiness*; inoltre, si osserva un aumento progressivo delle proprietà di *firmness*, *adhesiveness*, la *cohesiveness* e l'*adhesiveness* quando la quantità di Magnesio Stearato è dell'1%.

Dal punto di vista reologico, dai risultati delle analisi di *Frequency Sweep* emerge come la presenza di Mg Stearato permetta di aumentare le proprietà elastiche dell'emulsione (Figura 3.32). Il campione con la concentrazione dello 0,5% si colloca, a frequenze più alte, a livello intermedio fra gli altri due campioni, confermando i comportamenti descritti dall'analisi di texture e modulano la consistenza dell'emulsione.

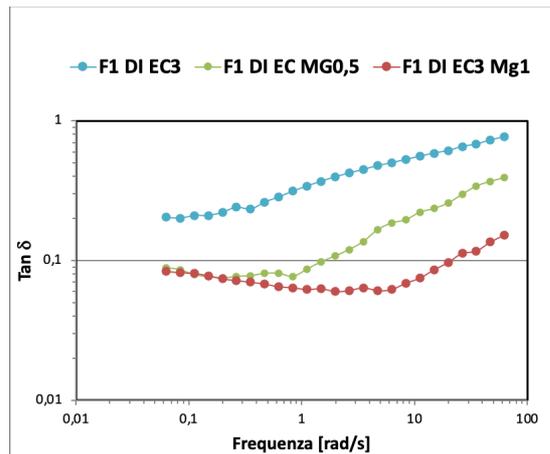


Figura 3.32: Andamento del fattore di smorzamento  $\tan \delta$  in funzione della frequenza di oscillazione per le emulsioni contenenti filtri e % diverse di Mg Stearato.

Dal punto di vista della sensorialità e delle proprietà tattili, la formulazione con il migliore *after feel* risulta quella con una quantità di Magnesio Stearato intermedia, ovvero il campione **F1 DI EC3 Mg0,5**, concentrazione che verrà mantenuta per la formulazione di emulsioni con SPF teorico pari a 30, il cui schema formulativo è riportato nella Tabella 3.17:

Tabella 3.17: Sistema F2

	NOME COMMERCIALE	INCI	%
FILTRI	Tinosorb S	<i>Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine</i>	2,8
	Uvinul A Plus	<i>Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate</i>	2,7
	Uvinul T150	<i>Ethylhexyl Triazone</i>	1,5
	Tinosorb A2B	<i>Tris- Biphenyl Triazine (nano)</i>	2
OLI	Cetiol C5	<i>Coco caprylate</i>	4,4
	Dub MCT	<i>Caprylic/capric triglyceride</i>	4,3
	Dub DIS	<i>Diisopropyl sebacate</i>	4,3

Per la costruzione di questo nuovo sistema (F2) con SPF30 è stato introdotto un nuovo filtro (*Tinosorb A2B*), aggiunto dopo emulsione, che, costituendo una terza fase, consente di lasciare invariata la percentuale di fase oleosa.

Di seguito un confronto tra i parametri di texture delle formule con SPF 15 e SPF 30, entrambe contenenti l'associazione tra gelificanti al 3% e Mg stearato allo 0,5% (Figura 3.33).

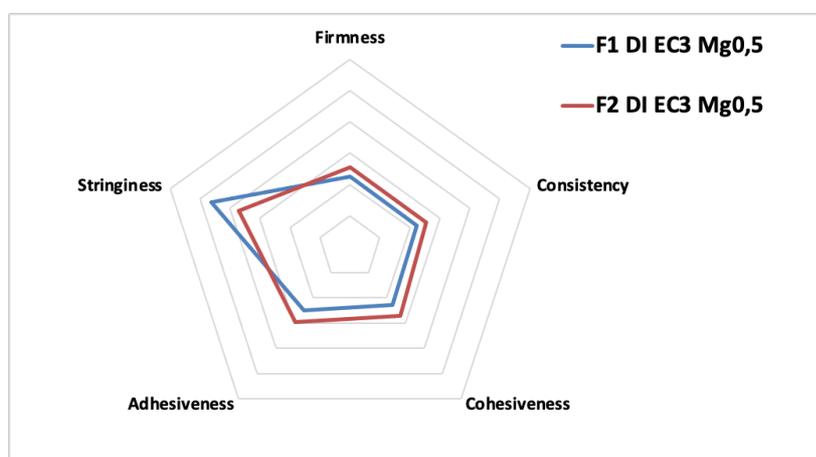


Figura 3.33: Confronto tra i parametri di texture dei campioni con sistema F1 e F2

Il campione con il sistema F2 risulta leggermente più strutturato, in quanto possiede una *stringiness* più bassa, mentre gli altri parametri presentano valori leggermente più alti.

Il campione F2 DI EC3 Mg0,5 è stato sottoposto ad analisi di stabilità in stufa termostata sia a 40 che a 50 °C; dopo un mese circa il campione è ancora stabile. Di seguito (Figura

3.34) si riportano le analisi microscopie effettuate sul campione originale (A) e sul campione tenuto 1 mese a 50°C (B).

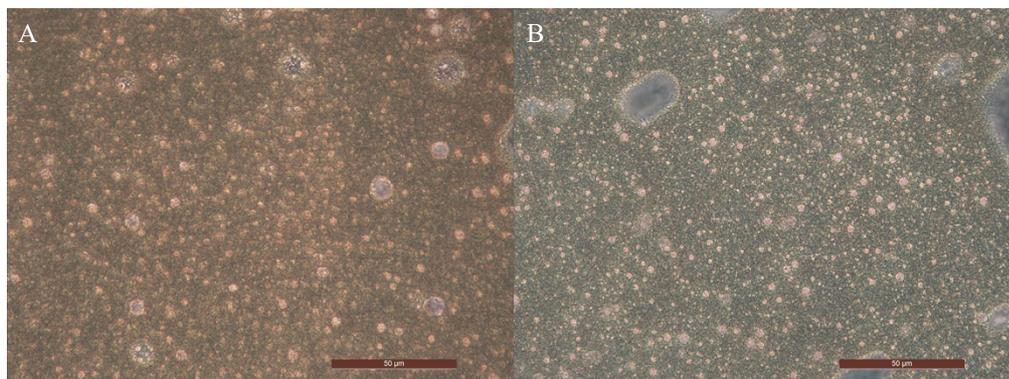


Figura 3.34: Confronto analisi microscopia campione F2 DI EC3 Mg0,5 originale (A) e dopo stufa 50°C (B); ingrandimento 40x

Sia dall'analisi al microscopio sia da un'analisi visiva, il campione risulta invariato in funzione del tempo e della temperatura. I campioni verranno tenuti monitorati anche nei mesi successivi alla conclusione del lavoro di tesi.

### 3.2.5 INSERIMENTO DI FILTRI SOLARI NEL SISTEMA EMULSIONANTE N

L'ultima fase di questo lavoro di tesi ha previsto l'introduzione dei filtri solari nelle formulazioni contenenti l'emulsionante Nikkomulse WO-NS (N) o il complesso emulsionante formato da Nikkomulse WO-NS e Hexaglyn PR-15 (NH). A differenza dei campioni base, nei campioni con i filtri, per una migliore compatibilità osservata tra filtri, emulsionanti e gelificanti, è stato scelto di utilizzare il solo Estogel Green come modificatore reologico.

Come per il sistema emulsionante D-I, per avere un quadro completo del comportamento dei filtri e studiare meglio come interagiscono con l'emulsionante, si è deciso di formulare dapprima un campione privo di Estogel Green in cui è stato inserito il sistema filtrante F1 (Tabella 3.18):

Tabella 3.18 Confronto tra F1 N E1,5 e F1 N E0

CODICE	% E	% N	% Mg Stearato	S. FILTRI	STABILITÀ
F1 N E1,5	1,5	3	1	F1	✓
F1 N E0	-	3	1	F1	✓

I campioni risultano stabili se sottoposto ad un test in centrifuga; come si evince però dall'analisi di texture (figura 3.35) le sue caratteristiche variano in modo significativo, facendo risultare il campione *F1 N E1,5*, contenente il gelificante Estogel Green all'1,5%, più viscoso e compatto, con maggiori caratteristiche filmogene e protettive, come evidenziato dalle maggiori proprietà di *adhesiveness* e *cohesiveness*.

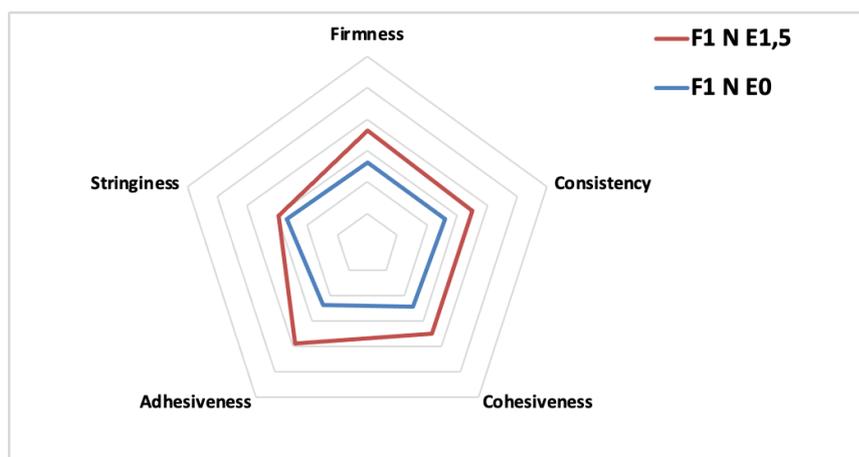


Figura 3.35: Confronto tra i parametri di texture dei campioni *F1 N* e *F1 N E0*

Dopo aver completato lo studio sui campioni contenenti l'emulsionante Nikkomulse WO-NS, si è passati allo studio di quelli contenenti il sistema emulsionante denominato in precedenza 'NH'. La ricerca è continuata con il confronto tra la formulazione *F1 NH E1,5* (presa come riferimento), il suo corrispettivo privo di Estogel Green (E) e una formulazione aggiunta di Magnesio Stearato (Tabella 3.19). Ciò è stato fatto per studiare come cambiassero le caratteristiche di texture del campione.

Tabella 3.19: Confronto formule con complesso emulsionante NH

CODICE	% E	% N	% H	% Mg Stearato	S. FILTRI	STABILITÀ
<b>F1 NH E0</b>	-	3	1	-	F1	✓
<b>F1 NH E1,5</b>	1,5	3	1	-	F1	✓
<b>F1 NH Mg0,5</b>	1,5	3	1	0,5	F1	✓

Come si vede in figura 3.36, quando il gelificante E è assente (F1 NH E0), rispetto al corrispettivo in cui è stato inserito, i parametri di texture risultano essere leggermente più bassi, ad eccezione della *stringiness*. La presenza dello 0,5% di Magnesio Stearato nella formula F1 NH Mg0,5 contribuisce all'aumento delle caratteristiche di *firmness*, *consistency*, *cohesiveness* e *adhesiveness*, rendendo il campione, al tatto, più asciutto e più compatto, e diminuisce, in minima parte, la *stringiness* contribuendo a migliorare il *pick-up*.

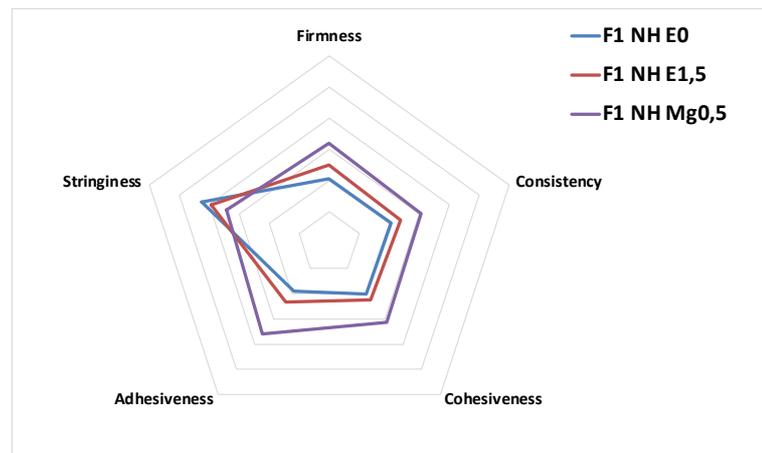


Figura 3.36: Confronto tra i parametri di texture dei campioni F1 NH E0, F1 NH E1,5 e F1 NH Mg0,5



## CONCLUSIONI

La formulazione di emulsioni A/O presentano numerose criticità sia in fase di formulazione e controllo qualità, che in fase di applicazione sulla pelle: possono, infatti, presentare fenomeni di instabilità a lungo termine e, sulla pelle, possono risultare spesso untuose e pesanti, difficili da spalmare e poco piacevoli.

Questo progetto di tesi ha confermato la possibilità di risolvere le criticità di queste formulazioni, garantendo un prodotto finale di alte qualità e *performance* applicative, grazie a una valutazione accurata delle proprietà fisico-meccaniche dei singoli ingredienti e delle loro interazioni. In questo modo è stato possibile formulare delle emulsioni A/O sensorialmente gradevoli, dando così la possibilità ai pazienti affetti da rosacea di avere un prodotto delicato che aiuti a diminuire i *flare ups* cutanei senza rinunciare alla piacevolezza. È stato, infatti, possibile inserire all'interno della formula filtri UV organici in grado di assicurare una protezione solare ad ampio spettro, fondamentale per proteggere il delicato volto del consumatore affetto da rosacea.

Questo lavoro di tesi è stato suddiviso in più fasi, è iniziato dalla caratterizzazione dei modificatori reologici di fase oleosa, volta soprattutto a scoprire come potessero influenzare le proprietà meccaniche e la sensorialità del prodotto finito, è continuato con lo studio di vari sistemi emulsionanti e si è concluso con l'inserimento in formula di filtri solari organici di ultima generazione.

Tra i vari gelificanti esaminati, quelli che hanno dimostrato avere il miglior profilo di stabilità e sensorialità sono il *CASID HSA* (INCI: *Hydroxystearic acid*) e l'*ESTOGEL GREEN* (INCI: *Hydrogenated castor oil/sebacic acid copolymer*). I due sono stati inseriti in emulsione in associazione tra loro e hanno dimostrato dare ottimi risultati a livello meccanico e sensoriale. L'alta *stringiness* impartita da *ESTOGEL GREEN* viene smorzata dall'utilizzo di *CASID HSA* e, viceversa, l'alta *firmness* e *consistency* conferiti da *CASID HSA* vengono migliorate dall'introduzione di *ESTOGEL GREEN*, arrivando così ad ottenere una texture con valori intermedi e ben bilanciati.

Il loro inserimento in emulsione permette inoltre un ispessimento della fase esterna oleosa e un buon recupero strutturale dopo lo stress applicativo, utile a creare un film

omogeneo sulla pelle e ad incrementare il cammino ottico della radiazione solare attraverso lo strato di crema applicato, in modo da aumentare l'efficacia protettiva del prodotto, riducendo eventualmente la quantità di filtri inseriti in formula.

Per quanto riguarda, invece, l'ottimizzazione dei sistemi emulsionanti, tramite sistematiche formulative e analisi strumentali, sono stati individuati due sistemi di emulsionanti polimerici:

- Il primo costituito da *DEHYMULS PGPH* (INCI: *Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate*) e *ISOLAN GI34* (INCI: *Polyglyceryl-4 isostearate*) in rapporto di 1:1 tra loro e utilizzati in una concentrazione totale del 5%;
- Il secondo costituito da *NIKKOMULESE WO-NS* (INCI: *Polyglyceryl-6 polyricinoleate, Polyglyceryl-2 isostearate, Distearidimonium hectorite*) e *HEXAGLYN PR-15* (INCI: *Polyglyceryl-6 Poliricinoleate*) in concentrazione, rispettivamente, del 3 e 1%.

In questi sistemi l'aggiunta di filtri solari è stata una sfida, poiché hanno modificato nettamente l'organizzazione della fase esterna oleosa e, di conseguenza, la sensorialità osservata delle emulsioni base, diminuendo la spalmabilità e le proprietà applicative del prodotto. Questa alterazione della sensorialità del prodotto ha confermato come all'interno di un'emulsione non sia il singolo ingrediente, come il modificatore reologico o il sistema emulsionante, ad impartire le proprietà applicative finali, ma l'interazione di tutti gli ingredienti della formula. Nel mondo cosmetico è fondamentale avere una visione d'insieme ed essere consapevoli di come anche un cambiamento minimo possa rompere il delicato equilibrio creatosi e influire sulle caratteristiche fisiche e di gradevolezza del prodotto. Di estrema importanza diventa, quindi, portare avanti lo studio di un cosmetico tramite delle sistematiche in cui, variando più volte le concentrazioni dei diversi ingredienti (emulsionante, co-emulsionanti, gelificanti di fase oleosa, stabilizzanti) e studiando l'impatto di ogni minima variazione, si riesca a trovare la chiave per ottenere una formulazione bilanciata.

Con questo approccio, in questo lavoro di tesi, è stato possibile ottenere due prodotti solari scorrevoli, non untuosi e dal pick-up medio-alto.

Il campione **F1 DI EC3 Mg0,5** vede al proprio interno gli emulsionanti *Dehymuls PGPH* e *Isolan GI34*, in una concentrazione totale del 5%, i modificatori reologici *Estogel Green* e *Casid HSA*, al 3% in un rapporto di 1:1, e il Magnesio Stearato, allo 0,5%. Il secondo, **F1 NH Mg0,5**, invece, contiene come sistema emulsione quello formato da *Nikkomulse WO-NS* (3%) e *Hexaglyn PR-15* (1%), *Estogel Green* all'1,5% come modificatore reologico e, di nuovo, Magnesio Stearato allo 0,5%.

Così è stato possibile ottenere prodotti gradevoli da stendere, funzionali e stabili, come evidenziato anche dai risultati preliminari del test di invecchiamento accelerato in stufa a 40° e 50°C.

Infine, questo studio, basato sull'utilizzo in combinazione di reologia e analisi di texture, ha dimostrato come tramite queste tecniche strumentali si riescano a ricavare dati fondamentali per la previsione del contributo che ciascun componente darà al prodotto finito in termini di proprietà strutturali e applicative. Tuttavia, il limite di questo approccio strumentale risiede nella difficoltà di valutare le proprietà sensoriali dei sistemi nella fase successiva all'applicazione sulla pelle, per cui il *test in vivo* rimane il modo migliore per valutare l'interazione del prodotto con le varie tipologie di cute.



## APPENDICE

La reologia è la scienza che studia le proprietà di flusso e deformazione della materia sotto l'azione di forze esterne, permettendo così di descrivere, a fini pratici, il comportamento del materiale sotto determinate condizioni.

Gli studi di reologia sono particolarmente utili per caratterizzare le proprietà di struttura di un materiale e, quindi, a prevedere il comportamento di questo durante le varie fasi di manipolazione lungo la filiera industriale.

Nel mondo cosmetico, la reologia ha un ruolo fondamentale nella caratterizzazione e nello sviluppo dei prodotti, permette di ottimizzare la stabilità e le performance applicative, rendendo così possibile l'immissione in commercio di prodotti sufficientemente gradevoli per il consumatore.

### A.1 PRINCIPI DI REOLOGIA

Le misure reologiche descrivono la relazione tra lo sforzo imposto al materiale e la deformazione ottenuta utilizzando intervalli di deformazione prestabiliti e pertanto noti a priori.

Lo sforzo imposto viene chiamato sforzo di taglio ( $\tau$ ), mentre la deformazione ottenuta è chiamata strain ( $\gamma$ ).

Il campione viene posto tra due piatti paralleli, di cui quello inferiore rimane fisso, quello superiore no: viene applicata una forza tangenziale al piatto superiore, la quale induce uno scorrimento grazie al quale il materiale fluisce in maniera laminare.

Scorrendo, il campione viene idealmente suddiviso in strati infinitesimali paralleli tra loro. A livello dello strato più vicino al piatto superiore, la velocità di flusso raggiunta sarà massima, mentre a livello dello strato più lontano, quindi più vicino al piatto fisso, la velocità raggiunta sarà minima. Questa differenza genera un gradiente di velocità decrescente [41].

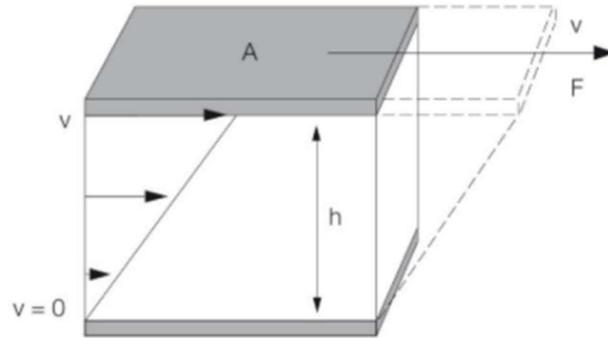


Figura A.1: Flusso laminare di un materiale in seguito all'applicazione di uno stress [41]

Il rapporto tra la forza applicata e la superficie del piatto superiore (in foto indicato con la lettera A), viene definito *shear stress* ( $\tau$ ) e si spiega attraverso la relazione:

$$\tau = \frac{F (N)}{A (m^2)} = Pa$$

Lo *shear strain* ( $\gamma$ ), la deformazione, che ne consegue, viene invece definito come il rapporto tra lo spostamento laterale del campione ( $v$ ) e la distanza tra i due piatti ( $h$ ):

$$\gamma = \frac{v (m)}{h (m)}$$

Il gradiente di velocità che si genera tra i due piatti è chiamato *shear rate* ( $\dot{\gamma}$ ) ed è descritto come la derivata dello *shear strain* rispetto al tempo:

$$(\dot{\gamma}) = \frac{\gamma (1)}{t (s)} = s^{-1}$$

Lo studio del comportamento reologico conseguente ad uno stress si rivela molto utile per classificare i materiali sulla base di modelli ideali che fanno riferimento alla teoria della viscoelasticità.

Ci sono materiali solido-elastici, soggetti a deformazioni reversibili, cioè materiali che immagazzinano l'energia applicata sotto forma di energia potenziale e, una volta che viene rimosso lo stimolo, riescono a tornare alla loro forma originale.

Questo fenomeno è descritto dalla **Legge di Hooke**:

$$\tau = G' \cdot \gamma$$

dove:

$\tau$  = sforzo di taglio [Pa]

$\gamma$  = deformazione [m/m]

$G'$  = modulo elastico [Pa]

In un solido elastico, lo sforzo di taglio ( $\tau$ ) è direttamente proporzionale alla sua deformazione e al modulo elastico ( $G'$ ).

D'altra parte, i materiali liquido-viscosi non hanno una forma definita e dissipano tutta l'energia dello sforzo in calore o in attrito. Le deformazioni a cui sono soggetti sono irreversibili ed il loro comportamento viene descritto dalla **Legge di Newton**:

$$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

dove:

$\tau$  = sforzo di taglio [Pa]

$\eta$  = viscosità [Pa x s]

$\dot{\gamma}$  = velocità di deformazione [ $s^{-1}$ ]

Qui lo sforzo di taglio ( $\tau$ ) è proporzionale alla velocità di deformazione ( $\dot{\gamma}$ ) ed indipendente dall'entità della deformazione. La viscosità ( $\eta$ ) è, invece, una costante caratteristica del materiale, viene definita come la resistenza di un fluido alla variazione della posizione dei suoi elementi di volume.  $\eta$  è intimamente legata alla natura chimico-fisica del materiale e ad altri parametri come la temperatura, la pressione, la velocità ed il tempo di applicazione della forza.

Questi sopra descritti sono, però, sistemi ideali, nella realtà la maggior parte dei fluidi si scosta in maniera più o meno marcata da questo comportamento ideale, presentano infatti proprietà sia elastiche che viscosi, su cui influiscono la durata della sollecitazione e il tempo di osservazione.

Il tempo di osservazione, in reologia, è il tempo necessario ai legami e alle molecole del materiale per rispondere ad uno stimolo esterno, dunque il tempo utile allo stress per generare una deformazione.

Il tempo di osservazione viene definito dal **numero di Deborah (De)**:

$$De = \frac{\lambda}{\Lambda}$$

dove:

$\lambda$  = tempo di rilassamento (caratteristico del materiale)

$\Lambda$  = tempo di osservazione

Sulla base del numero di Deborah, caratteristico per ogni materiale, di suddividono tre categorie di materiali:

- De  $\gg 1$ : il tempo di rilassamento è maggiore rispetto al tempo di osservazione; perciò, il materiale risponde in maniera lenta alla deformazione e viene percepito come solido. Prevale, dunque, la componente solido-elastica ed il materiale è definito come *solid-like*;
- De  $\ll 1$ : il tempo di rilassamento è minore rispetto al tempo di osservazione, il materiale risponde istantaneamente e si deforma. In questo caso prevale la componente liquido-viscosa ed il materiale è definito *liquid-like*;
- De  $\approx 1$ : il tempo di rilassamento e di osservazione sono simili, il materiale ha caratteristiche intermedie ed è definito viscoelastico. Viene percepito solido o liquido in base al tempo di applicazione dello stimolo.

Quasi tutti i sistemi utilizzati nel mondo cosmetico hanno proprietà viscoelastiche. Di seguito si approfondiscono le caratteristiche reologiche dei fluidi reali.

I fluidi reali si suddividono in due macrocategorie: fluidi newtoniani e non newtoniani.

#### *FLUIDI NEWTONIANI*

I fluidi Newtoniani hanno un comportamento liquido-viscoso, descritto dalla legge di Newton. In questo caso, la viscosità è costante e non varia al variare dello *shear rate*.

La curva di flusso che si ottiene mettendo in correlazione lo *shear stress* ( $\gamma$ ) e lo *shear rate* ( $\dot{\gamma}$ ), è rappresentata in figura A.2, la viscosità ( $\eta$ ) rappresenta la pendenza di una retta passante per l'origine:

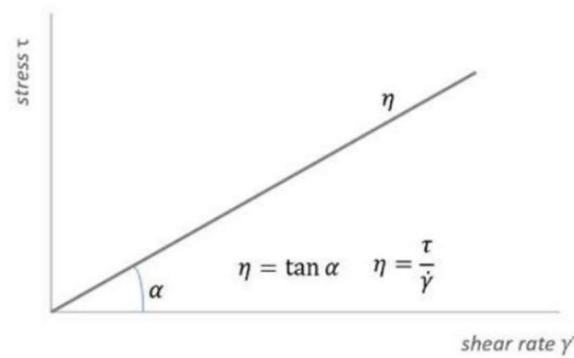


Figura A.2: Curva di flusso caratteristica di fluidi Newtoniani

Nella pratica quotidiana, in realtà, non si usano molti fluidi newtoniani, alcuni sono l'acqua, la glicerina, gli oli vegetali e quelli minerali.

#### FLUIDI NON NEWTONIANI

I fluidi non newtoniani comprendono, invece, materiali il cui comportamento devia dalla legge di Newton, come per esempio emulsioni, gel, unguenti e dispersioni concentrate. Hanno un comportamento viscoelastico e la viscosità dipende dallo *shear rate*.

In base alla relazione tra viscosità ( $\eta$ ) e *shear rate* ( $\dot{\gamma}$ ) si distinguono:

- **Fluidi plastici o di Bingham:** la curva di flusso ha un andamento lineare simili a quella dei fluidi Newtoniani ma la deformazione viene rilevata solo al raggiungimento di un valore soglia, chiamato *yield stress* ( $\tau_y$ ). Al di sotto di questa soglia presentano un comportamento elastico, al di sopra, invece, cominciano a scorrere comportandosi come fluidi. Questo comportamento è descritto dal modello matematico di Bingham:

$$\tau = \tau_y + \eta \cdot \dot{\gamma}$$

Il comportamento plastico è tipico di materiali con strutture reticolate formate da legami intramolecolari o interparticellari, i quali hanno bisogno di una certa energia per essere rotte e fluire. A livello pratico, questo comportamento è tipico di sospensioni concentrate come i dentifrici o le pomate.

- **Fluidi dilatanti o shear thickening:** fluidi per cui la viscosità aumenta proporzionalmente allo sforzo di taglio esercitato. Possono essere anche definiti come reoispessenti. Comprendono, solitamente, sospensioni molto concentrate, in

cui le particelle solide, sotto *shear rate* crescenti, si compattano tra loro generando attrito e portando al non scorrimento del materiale.

- **Fluidi pseudoplastici o shear thinning:** fluidi per cui la viscosità decresce all'aumentare dello *shear rate*. Scorrono in seguito all'applicazione di ridotti sforzi di taglio e comprendono solitamente emulsioni e gel. Sono anche chiamati reofluidificanti.

Osservando la curva di viscosità logaritmica di un fluido pseudoplastico, si nota una zona centrale in cui la viscosità e lo *shear rate* variano in maniera lineare e due zone di plateau, ad alti e bassi *shear rate*, in cui la viscosità rimane costante:

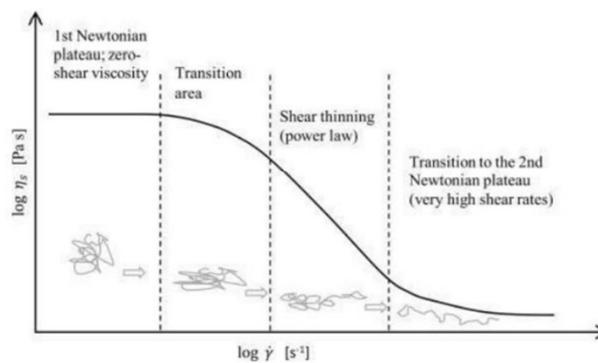


Figura A.3: Curva di viscosità caratteristica di fluidi pseudoplastici

Nella prima zona di plateau, che corrisponde alla fase di quiete, le molecole sono disposte in maniera disordinata e l'ingombro sterico di queste si oppone alla deformazione. Man mano che aumenta la forza applicata sul campione, le molecole si orientano nella direzione del flusso e la viscosità diminuisce, allo stesso momento parte del solvente imbrigliato nel reticolo fuoriesce.

In ultimo, le molecole raggiungono il minor ingombro sterico possibile e, ad elevati *shear rate*, si raggiunge il secondo plateau.

Per caratterizzare questi sistemi in maniera completa si ricorre ad analisi in moto continuo ed in moto oscillatorio.

#### ANALISI IN MOTO CONTINUO

L'analisi in moto continuo è utile per studiare le proprietà di flusso dei materiali, ovvero come scorrono quando sottoposti ad una forza.

Nel mondo cosmetico, sono molto diffusi i sistemi semisolidi, i quali vengono caratterizzati solitamente attraverso un'analisi in moto continuo chiamata *Controlled Shear Rate* (CSR), la quale descrive l'andamento della viscosità del sistema in funzione di velocità di deformazione crescenti.

Il campione, sottoposto ad uno sforzo di taglio, genererà un grafico utile ad ottenere una caratterizzazione iniziale del comportamento reologico del sistema.

Il grafico sottostante riporta una tipica curva dei fluidi pseudoplastici, partendo dal plateau iniziale a bassi *shear rate*, cerchiato in figura A.4. Prolungando graficamente il plateau, si può ricavare il valore di viscosità a riposo del campione (*zero shear viscosity*  $\eta_0$ ), dato utile a stimare la stabilità di un'emulsione o di una sospensione: alti valori di *zero shear viscosity* sono sinonimo di riduzione dell'insorgenza di fenomeni di instabilità.

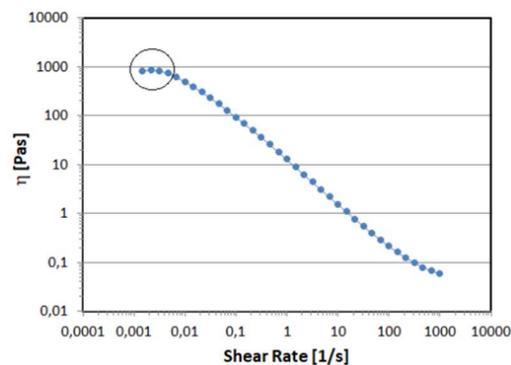


Figura A.4: Grafico dell'analisi reologica di CSR di un fluido pseudoplastico.

#### ANALISI IN MOTO OSCILLATORIO

L'analisi in moto oscillatorio torna utile per valutare le proprietà viscoelastiche e strutturali del materiale in studio, che mantiene le sue caratteristiche meccaniche di partenza, in quanto i test non sono distruttivi e rientrano nell'intervallo di viscoelasticità lineare, zona in cui i parametri reologici sono indipendenti dallo *stress* e dallo *strain*.

Anche in questo caso, il campione viene posto tra due piatti di un reometro rotazionale. Il piatto inferiore è fisso, quello superiore, invece, oscilla ad un'ampiezza di deformazione ( $\gamma$ ) e una frequenza ( $f$ ) fissate.

Lo strumento rileva la deformazione imposta al campione (*shear strain*) e la forza di cui ha bisogno il piatto inferiore per rimanere fermo (misurata come *shear stress*).

In condizioni non distruttive, i parametri di cui sopra sono rappresentati graficamente tramite delle curve sinusoidali.

Per solidi puramente elastici, le curve oscillano alla stessa frequenza e sono, quindi, in fase: indica che la deformazione avviene istantaneamente.

Per i campioni viscoelastici, il grafico presenta uno sfasamento tra la sollecitazione imposta ( $\tau$ ) e la deformazione prodotta ( $\gamma$ ).

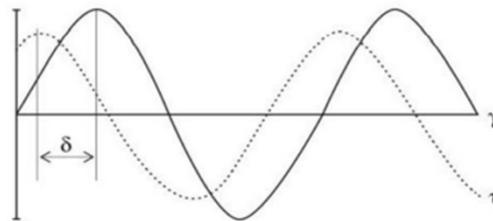


Figura A.5: Angolo di sfasamento ( $\delta$ ) tra sollecitazione imposta ( $\tau$ ) e deformazione prodotta dal materiale ( $\gamma$ ) [42]

In base del valore che l'angolo di sfasamento ( $\delta$ ) ha, vengono determinate le proprietà e la natura del materiale, per cui:

- Se  $\delta = 0^\circ$ , le curve sono in fase tra loro e si tratta di un solido elastico ideale;
- Se  $0^\circ < \delta < 45^\circ$ , i materiali sono viscoelastici con un comportamento prevalentemente solido elastico (*solid-like*);
- Se  $45^\circ < \delta < 90^\circ$ , i materiali sono viscoelastici con un comportamento prevalentemente liquido viscoso (*liquid-like*);
- Se  $\delta = 90^\circ$ , la curva di deformazione è sfasata di  $90^\circ$  rispetto a quella dello sforzo applicato, si tratta di un liquido viscoso ideale.

Il rapporto tra *stress* ( $\tau$ ) e *strain* ( $\gamma$ ) in relazione all'angolo di sfasamento ( $\delta$ ) definisce il "modulo", il quale può essere viscoso, elastico o complesso [42].

Il modulo elastico ( $G'$ ), o *storage modulus*, è la componente che determina le caratteristiche elastiche del campione. A livello matematico si ricava dal rapporto tra lo *stress* in fase e lo *strain*. Rappresenta l'energia immagazzinata dal sistema che viene poi rilasciata quando lo sforzo viene rimosso:

$$G' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos\delta$$

Il modulo viscoso ( $G''$ ), o *loss modulus*, è la componente che determina le caratteristiche viscosi del campione. A livello matematico si calcola come il rapporto tra lo *stress* e lo *strain* sfasati di  $90^\circ$ . Rappresenta l'energia dissipata durante l'applicazione dello sforzo.

$$G'' = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin\delta$$

Il modulo complesso ( $G^*$ ) o *complex shear modulus*, è definito dal rapporto tra *shear stress* e *shear strain*. Viene espresso in percentuale, ad una data frequenza. Descrive la rigidità complessiva del materiale.

$$G^* = \frac{\tau_A}{\gamma_A} = \sqrt{(G')^2 + (G'')^2}$$

Il modulo complesso  $G^*$  è correlato all'angolo di sfasamento come rappresentato in figura A.6. Secondo la trigonometria, infatti,  $G^*$  è l'ipotenusa data dai cateti  $G'$  e  $G''$ .

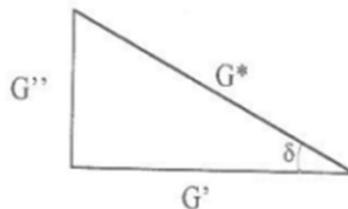


Figura A.6: Rappresentazione trigonometrica dei moduli [42]

Conseguenzialmente, l'aumento della componente elastica porta ad una riduzione dell'angolo di sfasamento, mentre l'aumento della componente viscosa porta ad un aumento dell'angolo  $\delta$ .

L'ultimo parametro da definire è la tangente dell'angolo di sfasamento ( $\tan\delta$ ), detto fattore di smorzamento. È il rapporto tra modulo viscoso e modulo elastico e si rivela molto utile per individuare rapidamente la componente prevalente nel sistema.

Se  $\tan\delta$  è maggiore di 1 prevale la componente liquido viscosa, se  $\tan\delta$  è minore di 1 prevale quella solido elastica.

Le analisi in moto oscillatorio sono effettuate variando alcuni parametri, come ad esempio l'intensità dello stimolo applicato, la temperatura, la frequenza di oscillazione e il tempo di applicazione. Così è possibile caratterizzare il campione sotto più punti di vista ed ottenere un profilo reologico completo.

#### AMPLITUDE SWEEP

L'analisi di *Amplitude Sweep* viene condotta tramite l'applicazione di una deformazione ad intensità crescente mantenendo una frequenza di oscillazione costante nel tempo. L'analisi è utile per individuare la regione di viscoelasticità lineare (LVER) (l'intervallo all'interno del quale la deformazione applicata non causa cambiamenti irreversibili nella struttura interna del campione).

La regione di viscoelasticità lineare viene individuata a livello grafico con un *plateau* in cui i due moduli mantengono un andamento parallelo e costante, corrisponde ad uno specifico range di *shear strain*.

Una volta raggiunto un valore chiamato *yield point* ( $\gamma_L$ ), l'intervallo termina. Lo *yield point* corrisponde al valore di *strain* in cui i moduli decrescono e la deformazione applicata diventa irreversibile.

L'analisi può essere utilizzata anche per valutare le proprietà di scorrimento del campione e il comportamento dei moduli all'interno della zona LVER. Si definiscono:

- *Solid-like*, materiali in cui la componente elastica  $G'$  prevale sulla viscosa  $G''$ ;
- *Liquid-like*, materiali in cui la componente viscosa  $G''$  prevale su quella elastica  $G'$ .

[43]

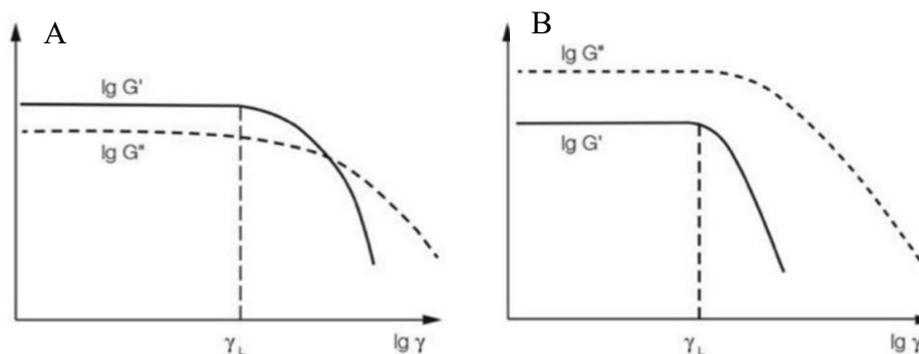


Figura A.7: Grafici di AS per materiali solid-like (A) e liquid-like (B) [43]

### FREQUENCY SWEEP

L'analisi di *Frequency Sweep* viene, invece, condotta tramite l'applicazione di una frequenza di oscillazione variabile all'interno di un range definito. L'ampiezza della deformazione applicata rimane costante e assume un valore all'interno della zona di viscoelasticità lineare.

Alte frequenze simulano una deformazione rapida in tempi brevi, basse frequenze simulano una deformazione lenta in tempi lunghi.

Il test è utile per studiare la struttura interna e per prevedere la stabilità nel tempo del sistema, poiché fornisce dati sul comportamento tempo-dipendente del campione.

Il grafico ottenuto consente di studiare l'andamento dei moduli in funzione di valori di frequenza decrescenti, così facendo è possibile studiare la struttura del materiale e valutare se essa ha maggiore o minore predisposizione ad andare incontro a fenomeni di instabilità.

Quando  $G' > G''$  e i valori dei moduli si trovano tra le prime decadi del grafico e hanno un andamento parallelo tra loro, il campione è considerato un *weak-gel*, le interazioni chimiche o fisiche che costituiscono la struttura sono di blanda intensità (figura A.8). Se i moduli si trovano in decadi maggiori e hanno un andamento indipendente dalla frequenza, la struttura viene considerata come *strong-gel*, i legami chimici e fisici sono più forti. La differenza tra i due è tangibile quando vengono applicati, la spalmabilità dei *weak-gel* risulta migliore.

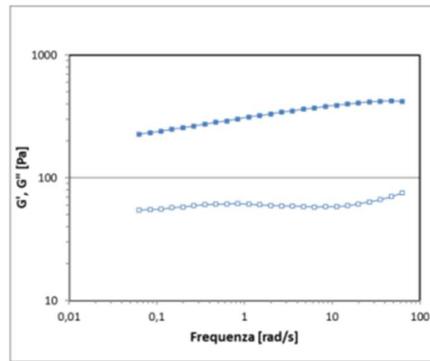


Figura A.8: Grafico di  $F_s$  per una materiale con struttura weak-gel

Se nel grafico si dovesse notare un'inversione del valore dei moduli, il materiale ha comportamento viscoelastico. Se ciò accade verso valori minori di frequenza, questo può essere sinonimo di aumentata propensione del campione ad incorrere in fenomeni di instabilità a lungo termine. Graficamente il punto di incontro dei due moduli è chiamato *crossover point*.

## A.2 ANALISI DI TEXTURE

La texture fa riferimento al modo in cui un oggetto viene percepito al tatto [44]. Per il cosmetico, le caratteristiche tattili rappresentano un elemento fondamentale, considerato sia dalle aziende durante la produzione che dal consumatore durante l'acquisto e l'utilizzo.

Le peculiarità applicative e i risultati dell'applicazione vengono descritti con il termine *afterfeel*.

La *texture* può essere definita tramite una serie di parametri correlabili alle caratteristiche strutturali del sistema, le tecniche utilizzate per misurarli rientrano nella *texture analysis*.

### PRINCIPI DI TEXTURE

Attualmente ci sono due categorie di test per valutare la texture di un prodotto cosmetico: i test sensoriali e i test strumentali.

I test sensoriali sono condotti sull'uomo, attraverso o un gruppo di consumatori (*consumer test*) o di personale esperto (*panel test*).

I test strumentali, invece, si servono di uno strumento chiamato *Texture Analyser* (o texturimetro), il quale è in grado di valutare e misurare in maniera oggettiva le proprietà di *skin feel* dei prodotti.

Lo strumento è dotato di una serie di sonda a geometria variabile ed effettua misurazioni raggruppate sotto di nome di *Texture Profile Analysis* (TPA), in cui i vari parametri di analisi possono essere impostati in modo da ottenere dati accurati e ripetibili.

Il test di immersione e de-immersione è tra i più utilizzati nel settore cosmetico. L'operatore può stabilire la velocità di penetrazione e la profondità raggiungibile da una sonda sferica di nylon con diametro 2 cm, che penetra e fuoriesce dal campione, tornando alla posizione di partenza.

L'analisi simula il *pick-up* del prodotto, ovvero il momento in cui si preleva il campione dal barattolo, infatti la sonda, per forma, superficie e dimensioni, mima l'azione di un dito. Non descrive però l'*afterfeel*.

Il test di immersione e de-immersione si divide in 4 fasi (figura A.9):

- 1) Run down: abbassamento della sonda fino alla superficie del campione;
- 2) Zero: punto di forza minima in cui l'analisi ha inizio;
- 3) Run down: abbassamento della sonda all'interno del campione;
- 4) Run up: de-immersione e ritorno alla posizione iniziale.

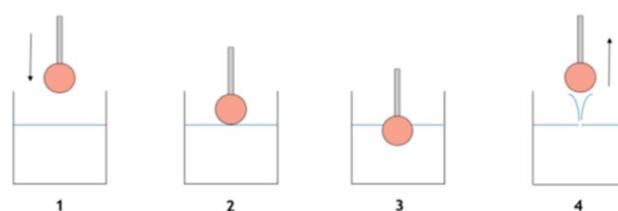


Figura A.9: Movimento della sonda durante il test di immersione e de-immersione

I dati ottenuti vengono riportati all'interno di un grafico che mette in relazione la distanza percorsa dalla sonda (*displacement*) con la forza applicata (*load*). Le curve ottenute possono variare in base alla sonda utilizzata e alle proprietà del campione in analisi. Il grafico ottenuto può essere di tipo cumulativo o non cumulativo, a seconda che si consideri o meno il verso del movimento effettuato dalla sonda (figura A.10).

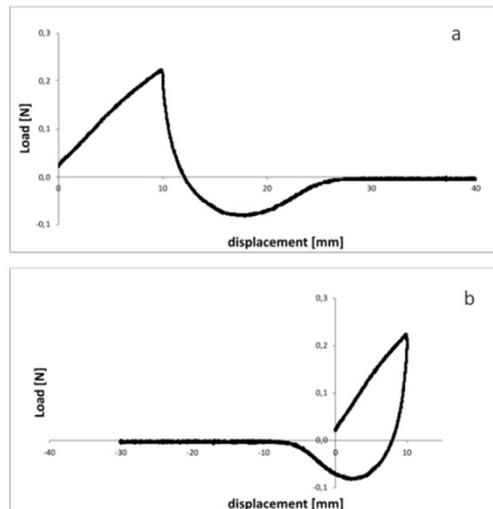


Figura A.10: esempi di grafici con curva cumulativa (a) e non cumulativa (b)

I parametri principali ottenuti sono cinque:

- **Firmness:** indica la forza necessaria per conferire una deformazione al campione. È indice del grado di strutturazione del sistema e nel grafico è rappresentata dal picco massimo positivo della curva;
- **Consistency:** indica la capacità del sistema di resistere alla forza applicata. A livello sensoriale può essere definita come la quantità di prodotto percepito sulla punta delle dita. Nel grafico è rappresentata dall'area positiva della curva;
- **Cohesiveness:** indica la forza negativa massima assunta dal sistema, ovvero la sua capacità di resistere alla fase di sollevamento della sonda. Indica l'entità dei legami interni che conferiscono rigidità al sistema e determina la quantità di prodotto che rimane sulla sonda. Nel grafico è rappresentata dal picco negativo della curva;
- **Adhesiveness:** indica la forza necessaria a superare le forze di attrazione esistenti tra la superficie della sonda e il campione. È rappresentata nel grafico dall'area negativa sottesa alla curva.
- **Stringiness:** indica la lunghezza del filamento che il prodotto forma nel momento in cui la sonda si ritrae. Termina quando il filamento si spezza. È ben evidenziata nel grafico di displacement non cumulativo (figura A.10 b).

I parametri sopra descritti possono essere combinati e utilizzati per ottenere informazioni ulteriori sul profilo sensoriale dei campioni utilizzati.

La *spreadability* (spalmabilità) è inversamente proporzionale ai valori di *firmness* e *consistency* e descrive la propensione di un prodotto ad essere disteso su un'area più o meno ampia.

I valori di *cohesiveness* e *adhesiveness* tornano, invece, utili per descrivere il carattere appiccicoso sul campione (*stickiness*).

Un ultimo parametro ricavabile è quello di *resilience* (resilienza), definito dal rapporto tra le aree sottese alla curva in fase di immersione e de-immersione. La resilienza, essendo un rapporto, assume valori compresi tra 0 e 1 e indica quanto il materiale è in grado di recuperare la sua struttura originale una volta che viene deformato. I valori vicini all'1 indicano ottime capacità di recupero e una forte componente elastica.



**BIBLIOGRAFIA**

- [1] E. Berardesca e M. Carrera, «Dermatologia cosmetica,» in *Manuale del Cosmetologo*, Milano, Tecniche nuove, 2007, p. 10.
- [2] K. Sakamoto, R. Y. Lochhead, H. I. Maibach e Y. Yamashita, «Structure and Function of Skin from a cosmetic aspect,» in *Cosmetic Science and Technology: theoretical principles and application*, Elsevier, 2017, p. 674.
- [3] S. Standring, «Cute e annessi Cutanei,» in *Anatomia del Gray: Le basi anatomiche per la pratica clinica*, Milano, Edra, 2009, pp. 153-174.
- [4] E. Berardesca e M. Carrera, «Dermatologia Cosmetica,» in *Manuale del cosmetologo*, Milano, Tecniche nuove, 2007, pp. 11-13.
- [5] E. Berardesca e M. Carrera, «Dermatologia cosmetica,» in *Manuale del cosmetologo*, Milano, Tecniche nuove, 2007, p. 18.
- [6] L. Misery, K. Loser e S. Ständer, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology: JEADV*, vol. 30, n. 1, pp. 2-8, 2016.
- [7] M. A. Farage, «The Prevalence of Sensitive Skin,» *Frontiers in medicine*, vol. 6, p. 98, 2019.
- [8] M. Gupta, A. Gupta, S. Chen e A. Johnson, «Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey- Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002,» *British Journal of Dermatologists*, pp. 1176-1181, 1 December 2005.
- [9] J. Wilkin, M. Dahl, M. Detmar, L. Drake, A. Feinstein, R. Odom e F. Powell, «Standarda classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and Staging of Rosacea,» *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 46, n. 4, pp. 548-587, April 2002.
- [10] N. Aldrich, M. Gerstenblith, P. Fu e e. al., «Genetic vs Environmental Factors that correlate with Rosacea,» *Jama Dermatology*, November 2015.
- [11] J. Spoenclin, J. Voegel, S. Jick e C. Meier, «A study on the epidemiology of rosacea in the U.K.,» *British Association of Dermatologists*, vol. 167, n. 3, pp. 598-605, 2012.
- [12] M. Schaller, L. Almeida, A. Bewley, B. Cribier, J. Del Rosso, N. Dlova, R. Gallo, R. Granstein e e. al., «Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel,» *British Association of dermatologists*, vol. 182, n. 5, pp. 1269-1276, 2020.
- [13] E. J. Van Zuuren, «Rosacea,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, n. 18, pp. 1754-1764, 2017.
- [14] L. K. Ogè, H. L. Muncie e A. R. Phillipssavoy, «Rosacea: Diagnosis and Treatment,» *American Family Physician*, pp. 187-196, 1 august 2015.
- [15] E. Alia e H. Feng, «Rosacea pathogenesis, common triggers and dietary role: The cause, the trigger and the positive effects of different foods,» *Clinics in Dermatology*, pp. 122-127, march-april 2022.

- [16] A. Margalit, M. J. Kowalczyk, R. Zaba e K. Kavanagh, «The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea,» *Journal of Dermatological Science*, vol. 82, n. 1, pp. 3-8, 2016.
- [17] M. G. Scott, D. J. Davidson, M. R. Gold, D. Bowdish e R. E. W. Hancock, «The human antimicrobial Peptide LL-37 is a Multifunctional Modulator of Innate Immune Response,» *the Journal of immunology*, vol. 169, n. 7, pp. 3883-3891, 2002.
- [18] K. Yamasaki, A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami e e. al., «Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea,» *Naturemedicine*, n. 13, pp. 975-980, august 2007.
- [19] S. Morizane , K. Yamasaki, F. D. Kabigting e R. L. Gallo, «Kallikrein Expression and Cathelicidin Processing are independently controlled in Keratinocytes by Calcium, Vitamin D3 and Retinoic acid,» *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 130, n. 5, pp. 1297-1306, 2010.
- [20] Y. R. Woo, J. Hong Lim, D. Ho Cho e H. Jeong Park, «Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, n. 6, p. 1562, 2016.
- [21] K. Yano, K. Kajiaya, M. Ishiwata, Y.-K. Hong, T. Miyakawa e M. Detmar, «Ultraviolet B-induced skin angiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 espressione,» *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 122, n. 1, pp. 201-208, 2004.
- [22] J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. Gallo, G. Webster, E. Tanghetti, L. F. Eichenfield, L. Stein-Gold, D. Berson e A. Zaenglein, «Consensus recommendation from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies,» *Cutis*, vol. 93, n. 1, pp. 18-28, 2014.
- [23] R. Odom, M. Dahl, D. Jeffrey, Z. Draelos, L. Drake, M. Macsai, F. Powell, D. Thiboutot, G. F. Webster, W. Jonathan e N. R. S. e. C. o. t. C. a. S. o. Rosacea, «Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad sprectrum of care,» *Cutis*, vol. 84, n. 1, pp. 43-47, 2009.
- [24] E. Ragazzi, «Emulsioni,» in *Galenica Pratica*, Padova, Libreria Cortina, 2006, pp. 185-191.
- [25] S. Karlheinz e A. Domsch, «Cosmetology - Theory and Practice: Research, Test Methods, Analysis, Formulas, Volumi 1-3,» in *Cosmetology- Theory and Practice: Research, Test Methods, Analysis, Formulas*, Verlag für chem. Industrie H. Ziolkowsky,, 2005, pp. 73-128.
- [26] C. Emily, «Help Chemistry,» 23 marzo 2017. [Online]. Available: <https://sacrachimicablog.wordpress.com/2017/03/23/emulsioni/>. [Consultato il giorno 28 08 2024].
- [27] E. Ragazzi, «Emulsioni,» in *Galenica pratica*, Padova, Libreria Cortina, 2006, pp. 200-205.
- [28] Y. Yamashita, R. Miyahara e K. Sakamoto, «Emulsion and Emulsification Technology,» in *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Application*, Elsevier, 2017, pp. 489-506.
- [29] LAB WORLD, «Labworld,» maggio 2022. [Online]. Available: <https://www.labworld.it/aziende/qi-srl/>. [Consultato il giorno 28 08 2024].

- [30] H. Tamamura e e. al., in *Handbook of Cosmetic Technologies*, Nikkol Group, 2016, p. 25.
- [31] T. F. Tadros, «Emulsion formation, stability and rheology,» in *emulsion formation and stability*, Wiley-VCH, 2013, pp. 1-75.
- [32] K. Schrader e A. Domsch, in *Cosmetology - Theory and Practice*, Augsburg, Verlag fur chemische Industrie, 2005, pp. 73-128.
- [33] K. F. De polo, in *A short Textbook of Cosmetology*, Augsburg, Verlag fur chemische, 2008, pp. 234-299.
- [34] D. Venkataramani, A. Tsulaia e S. Amin, «Fundamentals and applications of particle stabilized emulsion in cosmetic formulation,» *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 283, p. 102234, 01 09 2020.
- [35] «Food in progress,» 07 11 2013. [Online]. Available: <https://www.foodinprogress.com/easy-food-chemistry-9/>. [Consultato il giorno 09 09 2024].
- [36] V. Malpede, «Ingredienti cosmetici,» in *Manuale del Cosmetologo*, G. D'Agostinis & E. Mignini Eds., Tecniche nuove , 2007, pp. 177-319.
- [37] *REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici, G.L.d. 22.12.2009 1223/2009*, 2009.
- [38] N. Serpone , D. Dondi e A. Albin, «Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products,» *Inorganica Chimica Acta*, vol. 360, n. 3, pp. 794-802, 2007.
- [39] H. Tamamura e e. al., in *Handbook of Cosmetic Technologies*, Nikkol Group, 2016, p. 380.
- [40] COSMETICS EUROPE, *N.22: guidelines for monitoring UV radiation sources*, Brussels, 2007.
- [41] T. Mezger, «Definition of terms: shear stress, shear rate, law of viscosity, kinematic viscosity,» in *Applied Rheology*, Anton Paar, 2014, pp. 21-26.
- [42] T. Mezger, «Oscillatory tests,» in *Applied Rheology*, Antoon Paar, 2014, pp. 89-100.
- [43] T. Mezger, «Amplitude Sweep,» in *Applied Rheology*, Antoon Paar, 2014, pp. 101-112.
- [44] E. Britannica, *The Britannica Dictionary*.
- [45] M. M. Rieger e L. D. Rhein, «Sufactans,» in *Cosmetics*, New York, Marcel Dekker Inc., 1997, pp. 1-28.