

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

***Preparazione di intermedi produttivi solidi a base di
tensioattivi delicati per la formulazione di shampoo per bambini***

Relatore

Prof.ssa Lorella Giovannelli

Candidato

Laura Medves

Anno Accademico 2023-2024

Sessione estiva

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. PRODOTTI COSMETICI TRICOLOGICI.....	2
1.1 SHAMPOO	3
1.1.1 <i>Tensioattivi</i>	5
1.1.2 <i>Modificatori reologici</i>	10
1.1.3 <i>Umettanti</i>	10
1.1.4 <i>Agenti conservanti antimicrobici</i>	10
1.1.5 <i>Agenti sequestranti</i>	11
1.1.6 <i>Regolatori di pH</i>	12
1.1.7 <i>Fragranze</i>	12
1.1.8 <i>Opacizzanti e perlanti</i>	13
1.1.9 <i>Sostanze funzionali</i>	13
2. DIFFERENZE TRA LA PELLE DI NEONATI E BAMBINI E QUELLA ADULTA .	14
3. FORMULAZIONE DI SHAMPOO DESTINATI AI NEONATI	19
4. SENSIBILIZZAZIONE CUTANEA E CONSERVANTI PRESENTI NEGLI SHAMPOO.....	24
5. ALTERNATIVE COSMETICHE AI CONSERVANTI DEGLI SHAMPOO	27
PARTE SPERIMENTALE	29
SCOPO DEL LAVORO	30
MATERIALI	32
STRUMENTI E APPARECCHIATURE	39
METODI	40
1. SVILUPPO FORMULATIVO	40
2. <i>SPRAY DRYING</i> DELLE DISPERSIONI DI TENSIOATTIVI.....	45
2.1 <i>Resa del processo di spray drying</i>	46
3. RICOSTITUZIONE DELLE POLVERI OTTENUTE PER <i>SPRAY DRYING</i> ..	47
4. CARATTERIZZAZIONE CHIMICO-FISICA DELLE DISPERSIONI DI TENSIOATTIVI	49
4.1 <i>Caratteristiche organolettiche</i>	49
4.2 <i>Determinazione del pH</i>	49
4.3 <i>Determinazione della viscosità</i>	49
5. CARATTERIZZAZIONE CHIMICO-FISICA DELLE POLVERI	50

5.1	Caratteristiche organolettiche	50
5.2	Analisi termogravimetrica.....	50
5.3	Misura dell'angolo di riposo dinamico	51
6.	PREPARAZIONE DI COMPRESSE COSMETICHE DI TENSIOATTIVI	53
6.1	Resistenza alla rottura delle compresse	54
	RISULTATI E DISCUSSIONE	55
1.	CARATTERISTICHE ORGANOLETTICHE DI DISPERSIONI E POLVERI DI TENSIOATTIVI	55
2.	DETERMINAZIONE DEL pH	58
3.	DETERMINAZIONE DELLA VISCOSITÀ.....	59
4.	RESA DEL PROCESSO DI <i>SPRAY DRYING</i>	60
5.	ANALISI TERMOGRAVIMETRICA	63
6.	ANGOLO DI RIPOSO DINAMICO	67
7.	CARATTERIZZAZIONE DELLE COMPRESSE.....	68
	CONCLUSIONI	71
	BIBLIOGRAFIA	72
	SITOGRAFIA	83

INTRODUZIONE

1. PRODOTTI COSMETICI TRICOLOGICI

In Italia e nell'Unione Europea (UE) i prodotti cosmetici sono disciplinati dal Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio. Questo documento stabilisce le normative relative alla produzione, alla commercializzazione e alla sicurezza dei prodotti cosmetici nell'UE, garantendo standard uniformi in tutta l'area.

In base a questo Regolamento si definisce prodotto cosmetico “qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei” [Regolamento (CE) 1223/2009]. Un prodotto cosmetico si differenzia quindi da un medicinale poiché non può vantare proprietà terapeutiche e, di conseguenza, non può contenere principi attivi ma sostanze funzionali [Celleno, 2008]. La sua composizione è una combinazione di ingredienti che definiscono innanzitutto la sua forma cosmetica, nonché le proprietà della formulazione che includono sia le caratteristiche organolettiche che le funzionalità desiderate.

La tricologia rappresenta una disciplina specializzata all'interno della medicina, in particolare della dermatologia, dedicata al trattamento e alla cura delle affezioni che coinvolgono peli, capelli e cuoio capelluto. Il trattamento di tali tessuti spesso implica anche il coinvolgimento della cosmetica. Ad oggi, infatti, la cura e l'estetica dei capelli rivestono un ruolo di rilievo nella vita di uomini e donne, pertanto la conoscenza dei prodotti per capelli, delle loro azioni, dell'efficacia e degli ingredienti è diventata cruciale per i dermatologi [D'Agostinis *et al*, 2014; Alessandrini *et al*, 2016].

I cosmetici per capelli possono essere descritti come “preparati destinati ad essere messi a contatto con i capelli e il cuoio capelluto, con lo scopo di detergerli, promuoverne l'attrattiva, alterarne l'aspetto e/o proteggerli per mantenerli in buono stato” [Trüeb, 2005].

I prodotti cosmetici utilizzati nel campo della tricologia possono essere classificati in:

- prodotti per la detergenza dei capelli;
- prodotti per la cura di anomalie estetiche dello scalpo (cuoio capelluto);
- prodotti condizionanti destinati all'estetica e alla messa in piega dei capelli.

Le preparazioni cosmetiche per il trattamento delle anomalie del cuoio capelluto includono principalmente lozioni a base acquosa o idroalcolica: vengono impiegati per coadiuvare i prodotti anticaduta dei capelli e quelli destinati al trattamento di diverse condizioni, tra cui la forfora, la seborrea, l'alopecia [Bouillon *et al*, 2005]. I condizionanti, che comprendono diverse formule a risciacquo come balsami e maschere, sono progettati per fornire ai capelli idratazione, nutrimento e per migliorarne la gestibilità [Marsh *et al*, 2015].

1.1 SHAMPOO

Lo shampoo è un prodotto cosmetico destinato alla detersione di capelli e cuoio capelluto dall'eccesso di secrezioni, come sebo, sudore e corneociti desquamati, così come da impurità provenienti da inquinanti ambientali e da residui di prodotti per la cura dei capelli precedentemente applicati. Oltre ad avere funzione detergente primaria, lo shampoo può offrire benefici aggiuntivi, quali il condizionamento dei capelli, il miglioramento della lucentezza e allo stesso tempo il sollievo e l'idratazione della pelle del cuoio capelluto [D'Souza *et al*, 2015; Cornwell, 2018; Gubitosa *et al*, 2019].

Gli shampoo possono essere formulati per soddisfare esigenze d'uso specifiche: è infatti possibile trovare shampoo per bambini (baby shampoo), per capelli danneggiati, per capelli normali, secchi o grassi, shampoo coloranti, per capelli colorati e medicati (per esempio gli shampoo pediculicidi) [Draelos, 2010; Baki *et al*, 2015].

Il capello è una fibra naturale composta principalmente da cheratina, una proteina elicoidale ricca di cisteina e caratterizzata da un elevato contenuto di zolfo [Velasco *et al*, 2009; Yang *et al*, 2014; Marsh *et al*, 2015]. Per quanto riguarda la struttura, il capello è composto da tre parti principali: la cuticola, la corteccia e il midollo. La cuticola, che costituisce lo strato esterno, è formata da una matrice proteica e lipidica ed ha la funzione principale di proteggere la corteccia sottostante. Poiché costituisce l'involucro

esterno del capello, la cuticola è particolarmente vulnerabile ad agenti come shampoo aggressivi, trattamenti chimici e stress fisici. La corteccia, ricca di cheratina, conferisce al capello le sue proprietà meccaniche, come la resistenza alla trazione e l'elasticità [Velasco *et al*, 2009]. Le catene polipeptidiche di cheratina nella corteccia interagiscono principalmente attraverso ponti disolfuro, determinando la struttura liscia, riccia o ondulata del capello [Yu *et al*, 2017]. Tra le cellule della corteccia, è inoltre presente la melanina, proteina responsabile della colorazione dei capelli [Roldan-Kalil *et al*, 2023]. Il midollo, che rappresenta la parte centrale del capello, contiene un'elevata concentrazione di lipidi ed è composto da cellule arrotondate separate da spazi intracellulari costituiti da aria [Velasco *et al*, 2009].

I capelli sono sottoposti quotidianamente a diversi fattori di stress, tra cui l'esposizione ad agenti atmosferici, calore, polvere, attrito della pettinatura, lavaggi frequenti e trattamenti chimici, come tinture e permanenti. Questi fattori possono causare destrutturazione e alterazione della cheratina, portando alla perdita di lipidi e minerali essenziali [Ali *et al*, 2015]. Uno shampoo deve quindi essere in grado di rimuovere efficacemente sporco e sebo senza tuttavia risultare aggressivo o irritante nei confronti di capelli e cuoio capelluto [Trüeb, 2007; Alessandrini *et al*, 2016; Gubitosa *et al*, 2019; Sonawane *et al*, 2021].

Le formulazioni vengono spesso personalizzate per rispondere alle esigenze individuali dei consumatori, come la tipologia del capello, le abitudini di cura e i problemi specifici relativi alla salute del cuoio capelluto [Trüeb, 2005]. Per questo motivo, gli shampoo sono in genere composti da una base detergente e da una varietà di additivi funzionali [D'Agostinis *et al*, 2014].

Uno shampoo è in genere costituito da ingredienti appartenenti alle seguenti categorie, per ognuna delle quali viene riportata la comune percentuale di impiego [Klein *et al*, 2007]:

- tensioattivo primario [9-15%];
- tensioattivo secondario [0-5%];
- modificatore reologico [1-5%];
- stabilizzatore della schiuma [0-2%];
- agente condizionante [0-1%];

- opacizzante/perlante [0-2%];
- umettante [0-2%];
- regolatore del pH [0-1%];
- agente conservante [0,05-1%];
- fragranza [0,1-2%];
- sostanze funzionali [0-1%].

I componenti della formulazione vengono accuratamente selezionati tenendo conto delle possibili reciproche interazioni chimico-fisiche che possono influenzarne le prestazioni, specialmente in condizioni variabili di temperatura, umidità e pH. Di conseguenza, la composizione quali-quantitativa dello shampoo deve essere attentamente valutata per garantire un'azione efficace durante tutte le fasi del processo di lavaggio [Thompson *et al*, 2023].

1.1.1 Tensioattivi

I tensioattivi sono molecole anfipatiche costituite da due porzioni distinte: una idrofila, quindi affine all'acqua, e una lipofila, la quale svolge un ruolo fondamentale nel rimuovere il sebo e lo sporco oleoso durante il processo di lavaggio con acqua [Draelos, 2010; Sakamoto *et al*, 2017; Thompson *et al*, 2023]. Grazie alla loro struttura, i tensioattivi sono in grado di ridurre sia la tensione superficiale, che è la forza di coesione delle particelle presente al contatto tra acqua e aria, sia quella interfacciale, che si manifesta tra due liquidi non miscibili come acqua e olio [Thompson *et al*, 2023].

I tensioattivi sono caratterizzati dai numeri della scala HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*), i cui valori quantificano il rapporto tra la porzione idrofila e quella lipofila del tensioattivo. La scala di questo sistema si estende da 1 a 20 in base all'affinità del tensioattivo per l'olio e per l'acqua: un valore HLB più basso suggerisce una maggiore affinità con le sostanze oleose, mentre un valore più alto indica una maggiore affinità con l'acqua [Baki *et al*, 2015; Sakamoto *et al*, 2017; Cheng *et al*, 2020].

A basse concentrazioni, i tensioattivi si dispongono sulla superficie dell'acqua sotto forma di monomeri, esponendo le parti idrofobiche all'aria. Tuttavia, al di sopra di una determinata concentrazione, chiamata concentrazione micellare critica (CMC), le

molecole si aggregano formando strutture sferiche, nelle quali le teste idrofile sono rivolte verso l'esterno e le code idrofobe verso l'interno. Queste strutture sono dispersioni di aggregati colloidali denominate micelle [Sakamoto *et al*, 2017; Thompson *et al*, 2023]. Al raggiungimento della CMC, qualsiasi aggiunta supplementare di tensioattivi comporta unicamente un incremento del numero di micelle presenti nel sistema [Corazza *et al*, 2010].

I tensioattivi sono caratterizzati da numerose proprietà, di seguito riportate [Corazza *et al*, 2010; Beerling *et al*, 2013; Tadros, 2014]:

- potere detergente: grazie alla configurazione micellare assunta dalle molecole di tensioattivo in acqua, il materiale che costituisce lo sporco, di natura lipofila, migra al centro della micella. Durante il risciacquo le micelle, che trattengono lo sporco al loro interno, vengono rimosse con l'acqua, lasciando la superficie pulita;
- potere solubilizzante: capacità di migliorare la solubilità di sostanze insolubili in un determinato mezzo, grazie al posizionamento dei tensioattivi all'interfaccia tra le due fasi immiscibili;
- potere bagnante: capacità di ridurre la tensione superficiale tra una fase liquida e una superficie solida, migliorando la capacità della prima di aderire alla seconda;
- potere schiumogeno: capacità dei tensioattivi di generare schiuma quando sono dispersi in acqua. Durante la formazione della schiuma, la parte idrofila del tensioattivo si orienta verso l'acqua, mentre la parte lipofila si orienta verso l'aria, intrappolando le bolle d'aria all'interno della soluzione. Sebbene la capacità di formare schiuma non influisca sull'efficacia detergente del prodotto, essa può influenzare la percezione del prodotto da parte dei consumatori. Spesso, infatti, i consumatori associano una maggiore schiumosità a prestazioni migliori e a una sensazione più piacevole durante l'uso del prodotto [Prud'homme, 2017; Cornwell, 2018]. È auspicabile che il detergente abbia un potere schiumogeno equilibrato, ottenuto attraverso la scelta adeguata dei tensioattivi e la loro corretta combinazione e proporzione. È importante che i tensioattivi selezionati siano in grado di generare una schiuma fine, corposa e sufficientemente stabile, facilitando al contempo un completo risciacquo. Infatti, un risciacquo inefficiente

rappresenta la causa principale di irritazioni al cuoio capelluto, prurito e intolleranze ai prodotti applicati [D'Agostinis *et al*, 2014];

- potere emulsionante: capacità di generare un'emulsione, cioè una miscela eterogenea di due o più liquidi immiscibili tra loro;
- potere condizionante: i tensioattivi cationici, grazie alla loro carica positiva, sono in grado di aderire alla superficie negativa dei capelli e creare uno strato protettivo, riducendone l'elettrostaticità.

I detergenti cosmetici possono essere classificati in base alla loro Sostanza Attiva Lavante (SAL), un parametro espresso in valore percentuale che caratterizza l'efficacia detergente di ciascun tensioattivo e che influisce anche sull'aggressività del prodotto che lo contiene. Per ogni prodotto detergente è essenziale calcolare il valore complessivo di SAL, sommando il contributo SAL di ogni tensioattivo presente nella formulazione. Per fare ciò, è necessario considerare la concentrazione dei tensioattivi utilizzati, che viene riportata sulle schede tecniche fornite dal produttore. I tensioattivi sono infatti solitamente distribuiti sotto forma di soluzioni, quindi la loro concentrazione nel prodotto finale è inferiore rispetto a quella delle soluzioni utilizzate in fase di formulazione. Ogni prodotto detergente ha un valore di SAL che lo rende adatto all'uso su specifiche aree da detergere [Dall'Oglio *et al*, 2011]. La SAL complessiva raccomandata per gli shampoo si attesta tra il 10% e il 15%, mentre per i baby shampoo si consiglia un intervallo tra il 10% e il 13%. Altri valori suggeriti per la SAL dei detergenti più comuni sono: 20-25% per i bagnoschiuma, 15-20% per i bagnodoccia e 2-10% per i detergenti intimi [Crescentini *et al*, 2023].

I tensioattivi possono inoltre essere classificati, a seconda della natura della loro porzione polare e della loro tendenza a ionizzarsi in acqua, in anionici, cationici, anfoteri, non ionici.

La porzione polare dei **tensioattivi anionici** acquisisce una carica negativa in soluzione acquosa. I tensioattivi anionici possono essere suddivisi in due sottogruppi: primari e delicati. I *tensioattivi anionici primari* sono molto diffusi nell'ambito della detergenza, poiché sono noti per l'elevato potere detergente, la capacità di formare una schiuma abbondante e il costo ridotto. La carica negativa dei tensioattivi anionici conferisce loro un'elevata efficacia nel lavaggio, poiché facilita l'interazione con le

cariche positive presenti sulle particelle di sporco, agevolandone la rimozione [Corazza *et al*, 2010]. Tuttavia, l'uso esclusivo di questi tensioattivi può causare problematiche dermatologiche e irritazioni cutanee. Infatti, i tensioattivi anionici primari possono interagire con le proteine e i lipidi essenziali presenti sulla cute, solubilizzandoli all'interno delle micelle formatesi durante il processo di pulizia. Ciò può comportare la rimozione del sebo, che è presente naturalmente sulla pelle e svolge un ruolo importante nella sua protezione e idratazione [Thompson *et al*, 2023].

Oltre ad irritare la cute, l'impiego esclusivo di questi tensioattivi rende i capelli più opachi, secchi e soggetti all'elettricità statica. Per mitigare questi effetti negativi, i tensioattivi anionici vengono spesso utilizzati in combinazione con tensioattivi secondari più delicati, al pari di quelli non ionici o anfoteri. Questa associazione mira a migliorare la tollerabilità cutanea, oltre a potenziare le proprietà schiumogene e la viscosità delle formulazioni [Draelos, 2010; Dall'Oglio *et al*, 2011; Thompson *et al*, 2023].

I *tensioattivi anionici delicati* sono molecole composte dalla combinazione di proteine e acidi grassi, conosciute come lipoamminoacidi, una classe di tensioattivi noti per la loro delicatezza: sono infatti caratterizzati da capacità detergente inferiore rispetto a quelli primari ma potere irritante ridotto. Queste proprietà rendono i lipoamminoacidi particolarmente adatti per l'uso sulla pelle sensibile dei neonati. A differenza dei tensioattivi anionici primari, i lipoamminoacidi hanno minori proprietà viscosizzanti, mentre possiedono eccellenti proprietà schiumogene [Penazzi, 2020].

I **tensioattivi cationici** sono molecole che contengono nella porzione polare idrofila un gruppo ammonico quaternario, il quale conferisce loro una carica positiva. Questi tensioattivi sono spesso impiegati come agenti condizionanti con proprietà antistatiche, poiché la carica positiva permette loro di legarsi alla struttura cheratinica presente nei capelli, la quale contiene gruppi carichi negativamente a pH fisiologico: sono quindi in grado di conferire ai capelli morbidezza, facilitandone la pettinabilità. Tuttavia, a causa della loro limitata capacità di rimuovere il sebo, risultano meno efficaci come detergenti e non producono una schiuma abbondante. Inoltre, possono essere altamente irritanti, pertanto vengono utilizzati esclusivamente in combinazione con tensioattivi non ionici meno irritanti. Un'altra limitazione dei tensioattivi cationici che ne limita ulteriormente

l'applicazione come tali è la loro incompatibilità, a determinate concentrazioni, con i tensioattivi anionici [Trüeb, 2007; D'Souza *et al*, 2015; Myers, 2020].

La porzione polare di un **tensioattivo anfotero** può manifestare sia carica positiva che negativa, a seconda del pH della soluzione in cui viene disperso. La carica negativa deriva da gruppi carbossilici o solfonici, mentre la carica positiva proviene da ammonio quaternario. A pH acido agisce come un detergente cationico, mentre a pH basico si comporta come un detergente anionico. A valori di pH intermedio, noto come punto isoelettrico, questi tensioattivi presentano contemporaneamente cariche negative e positive, formando uno zwitterione [Uphues, 1998; Bouillon *et al*, 2005].

Gli anfoteri sono compatibili con tutte le classi di tensioattivi, ma sono spesso utilizzati in combinazione con i tensioattivi anionici. Sono infatti ampiamente impiegati come tensioattivi secondari, in quanto la loro caratteristica principale risiede nel mitigare l'aggressività dei tensioattivi primari [D'Agostinis *et al*, 2014; Baki *et al*, 2015]. Gli anfoteri sono infatti sostanze dermocompatibili che manifestano ridotta irritazione a carico di pelle e occhi: queste caratteristiche li rendono particolarmente adatti per l'utilizzo negli shampoo per bambini [Corazza *et al*, 2010; Penazzi, 2020]. Oltre ad attenuare la potenza aggressiva dei tensioattivi primari, gli anfoteri sono in grado di ottimizzare la consistenza della schiuma e agire come viscosizzanti: ciò è possibile per la loro capacità di aumentare le dimensioni delle micelle [D'Agostinis *et al*, 2014].

A differenza dei tensioattivi appartenenti alle precedenti categorie, i **tensioattivi non ionici** non presentano un gruppo polare carico, caratteristica che li rende compatibili con tutti gli altri tensioattivi. Pertanto, possono essere utilizzati nei detergenti per pelli sensibili in combinazione con gli anionici per attenuarne l'aggressività e migliorare la tollerabilità. I tensioattivi non ionici possono quindi essere impiegati anche come agenti emollienti per conferire morbidezza e idratazione del cuoio capelluto [Trüeb, 2007; Draelos, 2010; Myers, 2020]. Inoltre, tali tensioattivi sono ottimi agenti stabilizzanti che agiscono aumentando la densità della schiuma e la viscosità della formulazione [Cornwell, 2018; Thompson *et al*, 2023].

1.1.2 Modificatori reologici

I modificatori reologici sono ingredienti capaci di formare una struttura tridimensionale che intrappola le molecole di solvente e per questo vengono utilizzati nella formulazione degli shampoo per aumentarne la viscosità [Zheng *et al*, 2016]. Uno shampoo ben formulato, oltre ad assicurare una pulizia efficace e una schiumosità adeguata, deve avere una consistenza reologica ben bilanciata per soddisfare diversi requisiti durante le varie fasi di utilizzo del prodotto: per esempio, la formulazione deve poter essere facilmente e omogeneamente erogata dal flacone. Inoltre, è importante che l'aspetto del prodotto sia gradevole e che la consistenza risulti piacevole al tatto. Infine, lo shampoo deve poter essere distribuito in modo uniforme ed omogeneo durante l'applicazione sui capelli [Cornwell, 2018].

1.1.3 Umettanti

Gli umettanti sono sostanze igroscopiche ed idrosolubili. Appartengono a questa categoria i polioli, come la glicerina, i glicoli come il glicole propilenico e i polietilenglicoli come il PEG-6 e il PEG-20 [Klein *et al*, 2007]. La loro principale funzione nella formulazione di uno shampoo è quella di fornire idratazione: gli umettanti hanno infatti la capacità di legare e trattenere l'acqua [Crowther, 2021]. Inoltre, tali ingredienti sono in grado di contribuire alla stabilità del detergente, prevenendone la separazione fisica e preservandone la chiarezza anche a basse temperature, garantendone un aspetto visivamente gradevole. È importante considerare che l'eccessivo utilizzo di umettanti può causare riduzione della viscosità dello shampoo e, per questo motivo, essi vengono utilizzati in concentrazioni relativamente basse, tipicamente fino al 2% [Klein *et al*, 2007].

1.1.4 Agenti conservanti antimicrobici

I conservanti antimicrobici vengono addizionati alle preparazioni cosmetiche per prevenire la crescita e la proliferazione di batteri, funghi e altri microrganismi indesiderati, la cui presenza può compromettere l'efficacia del prodotto, alterarne l'aspetto e causare potenziali reazioni allergiche e irritazioni cutanee [Uzdrowska *et al*, 2023; Poddębniak *et al*, 2024].

I cosmetici possono rappresentare un ambiente favorevole alla proliferazione dei microrganismi soprattutto se contengono acqua, elemento essenziale per la loro sopravvivenza. I conservanti antimicrobici sono quindi responsabili di garantire qualità al prodotto e sicurezza al consumatore, proteggendo la formulazione sia durante lo stoccaggio che durante l'impiego [Klein *et al*, 2007; Halla *et al*, 2018].

La selezione del conservante deve tenere conto di diversi parametri, tra cui l'ampio spettro d'azione nei confronti dei vari microrganismi, la compatibilità con gli altri componenti del prodotto cosmetico, la stabilità al pH e alla temperatura, nonché la compatibilità con il materiale del contenitore [Uzdrowska *et al*, 2023; Poddębniak *et al*, 2024]. Inoltre, il conservante non deve provocare irritazioni o tossicità alle concentrazioni di utilizzo e deve essere impiegato nella quantità minima necessaria per garantire l'efficacia, rispettando le concentrazioni massime consentite dal Regolamento (CE) 1223/2009 [Halla *et al*, 2018].

Il Regolamento (CE) 1223/2009 non solo stabilisce le concentrazioni massime consentite, ma determina anche quali conservanti sono ammessi nei prodotti cosmetici. Tra le categorie di conservanti più comuni autorizzate per l'impiego nei cosmetici ci sono i parabeni, il fenossietanolo, l'imidazolidinil urea, il benzoato di sodio, il sorbato di potassio e l'alcol benzilico [Baki *et al*, 2015; Panico *et al*, 2019; Poddębniak *et al*, 2024]. Gli shampoo e altri prodotti *rinse-off* spesso contengono anche conservanti come la DMDM idantoina o soluzioni di metilcloroisotiazolinone e metilisotiazolinone, che tuttavia possono potenzialmente causare irritazione sulla pelle e sul cuoio capelluto. Pertanto, al fine di ridurre tale rischio, la concentrazione di queste sostanze viene mantenuta a livelli bassi ed è soggetta a regolamentazioni specifiche [Klein *et al*, 2007; Baki *et al*, 2015].

1.1.5 Agenti sequestranti

I sequestranti, noti anche come agenti chelanti, sono molecole che hanno la capacità di sequestrare e formare complessi stabili con ioni metallici, come Ca^{2+} e Mg^{2+} , presenti nella formulazione e nell'acqua di rubinetto [Klein *et al*, 2007; Baki *et al*, 2015]. Il legame con gli ioni metallici ha diversi scopi, tra cui stabilizzare la formulazione dello shampoo, prevenire la precipitazione di alcune sostanze, contrastare le reazioni di

ossidazione spesso catalizzate dai metalli stessi, ed evitare l'inattivazione dei conservanti. Uno dei chelanti più comuni è il sale sodico dell'EDTA, apprezzato per l'elevata solubilità e la compatibilità con il pH degli shampoo, solitamente compreso tra 5,5 e 7,5 [Klein *et al*, 2007]. L'EDTA ha anche la capacità di legare il ferro, che è un elemento essenziale per il metabolismo e la proliferazione dei microrganismi [Halla *et al*, 2018].

1.1.6 Regolatori di pH

Il pH della cute oscilla intorno al valore di 5,5 perciò, per non compromettere l'equilibrio del cuoio capelluto e non danneggiare la cuticola del capello, è fondamentale che lo shampoo presenti un pH simile a quello dell'epidermide. Per regolare il pH della preparazione, vengono normalmente aggiunti alle preparazioni sostanze acide o basiche, a seconda della necessità di acidificare o alcalinizzare. Se è necessario aumentare il pH, l'idrossido di sodio può essere utilizzato come base. Tuttavia, poiché molti tensioattivi sono alcalini, solitamente per correggere il pH vengono utilizzati gli acidi, tra cui l'acido citrico, l'acido lattico o l'acido glicolico [D'Souza *et al*, 2015; Baki *et al*, 2015].

1.1.7 Fragranze

Le fragranze sono una classe eterogenea di composti organici, sia di origine naturale che sintetica [Botvid *et al*, 2023]. Ogni ingrediente dei prodotti cosmetici ha un proprio odore caratteristico, che in alcuni casi, come per esempio per i tensioattivi, potrebbe risultare sgradevole per il consumatore. Di conseguenza, per valorizzare il profilo organolettico del prodotto e migliorare la percezione sensoriale durante l'uso da parte dell'utilizzatore finale vengono impiegate le fragranze, la cui scelta può incidere significativamente sul successo commerciale dello shampoo [D'Agostinis *et al*, 2014]. Durante la selezione delle fragranze devono essere considerati diversi aspetti: esse possono infatti incidere sulla viscosità, sulla stabilità del colore e sulla trasparenza dello shampoo [Klein *et al*, 2007]. Inoltre, è importante utilizzare questi componenti con moderazione, soprattutto nei prodotti destinati all'uso sui bambini, poiché potrebbero rappresentare dei potenziali allergeni [Schnuch *et al*, 2018; Botvid *et al*, 2023].

1.1.8 Opacizzanti e perlanti

Gli agenti perlanti e opacizzanti presenti in uno shampoo non ne influenzano l'efficacia detergente ma vengono utilizzati per conferire al prodotto un aspetto esteticamente gradevole. L'aggiunta di un agente perlante ai tensioliti conferisce al prodotto un aspetto bianco e lucente: l'intensità dell'effetto perlato dipende dalle caratteristiche dei cristalli presenti, come la loro dimensione, la forma e la capacità di riflessione. L'aggiunta di un opacizzante, invece, attribuisce ai tensioliti un aspetto bianco-latteo, riducendo la riflessione della luce e creando un effetto visivo di cremosità, che conferisce al prodotto una percezione di maggiore ricchezza ed efficacia [Klein *et al*, 2007; Baki *et al*, 2015].

I principali agenti perlanti utilizzati in campo cosmetico sono l'etilenglicole distearato e quello monostearato [Klein *et al*, 2007], mentre gli opacizzanti sono ad oggi principalmente costituiti da polimeri acrilici o acilo-stirenici. Questi ultimi, in ottemperanza al Regolamento (UE) 2023/2055, entrato in vigore il 15 ottobre 2023 e noto come "restrizione sulle microplastiche", sono generatori di microplastiche nell'ambiente e dovranno quindi essere sostituiti con ingredienti alternativi entro il 17 ottobre 2027, quando entreranno in vigore le limitazioni per i prodotti da risciacquo [Regolamento (UE) 2023/2055].

Gli agenti perlanti possono essere costituiti da una combinazione di tensioattivi ai quali vengono aggiunti derivati dell'acido stearico. I cristalli di perlante tendono ad affiorare in superficie a causa del loro diverso peso specifico rispetto al veicolo, quindi è necessario verificare la stabilità nel tempo della dispersione che li contiene [D'Agostinis *et al*, 2014].

1.1.9 Sostanze funzionali

Spesso gli shampoo sono arricchiti con additivi mirati a soddisfare le aspettative dei consumatori [Draelos, 2010]. Gli additivi specifici sono in genere appartenenti a diverse categorie [D'Agostinis *et al*, 2014] riassumibili come segue:

- per il disequilibrio del cuoio capelluto (forfora, seborrea);
- a seconda del consumatore di riferimento (baby shampoo);

- in base alla tipologia di capello (secco, grasso, sfibrato);
- in base alla struttura del capello (riccio, liscio);
- per capelli che hanno subito trattamenti (permanente, tinta).

Ultimamente sono stati introdotti sul mercato shampoo contenenti una vasta gamma di altri ingredienti, tra cui filtri solari chimici, prodotti di origine vegetale e vitamine come il pantenolo. Tuttavia, alcuni autori ritengono che il tempo di contatto degli shampoo con il cuoio capelluto e i capelli sia troppo breve per permettere l'apporto di benefici clinici significativi [D'Souza *et al*, 2015].

2. DIFFERENZE TRA LA PELLE DI NEONATI E BAMBINI E QUELLA ADULTA

La pelle è un organo dinamico in grado di assolvere molteplici funzioni vitali che vanno oltre la semplice funzione di barriera protettiva. Il sistema cutaneo è coinvolto attivamente nella regolazione termica, nello scambio regolato di gas, nella percezione sensoriale e preserva l'idratazione interna e l'equilibrio degli elettroliti. Inoltre, la pelle previene la penetrazione di agenti esterni dannosi come patogeni, tossine e inquinanti [Walters *et al*, 2008; Stamatatos *et al*, 2011a; Dąbrowska *et al*, 2018].

La struttura della pelle è organizzata in diversi livelli. Nella sezione più esterna della cute è presente l'epidermide, a sua volta costituita da diversi strati, che riflettono lo stato di maturazione dei cheratinociti. Questi ultimi sono cellule epiteliali in grado di migrare dallo strato basale verso la superficie della pelle, in un processo di differenziazione noto come cheratinizzazione. Durante questo percorso all'interno dell'epidermide, i cheratinociti subiscono modificazioni morfologiche che consentono di distinguere istologicamente quattro strati: lo strato basale, lo strato spinoso, lo strato granuloso e lo strato corneo [Houben *et al*, 2007].

Il derma, situato tra l'epidermide e il tessuto adiposo sottocutaneo, è un tessuto connettivo costituito da fibroblasti. I fibroblasti sono in grado di produrre il collagene e l'elastina, proteine che costituiscono la matrice extracellulare e che conferiscono alla pelle resistenza e elasticità. Il derma è suddiviso in due strati: il derma papillare, in cui

Le fibre di collagene si dispongono in modo meno compatto, e il derma reticolare, in cui si osserva una maggiore densità di fibre di collagene ed elastina [Wu *et al*, 2022].

Il tessuto sottocutaneo, situato sotto il derma, è costituito da materiale adiposo. All'interno del derma e del tessuto sottocutaneo sono presenti gli annessi cutanei (unghie, peli e capelli), ghiandole sudoripare e sebacee, vasi linfatici, vasi sanguigni che forniscono nutrimento e nervi, che conferiscono sensibilità alla pelle [Hofmann *et al*, 2023].

La pelle umana, benché al momento della nascita possa apparire già sviluppata, subisce notevoli mutamenti sia a livello strutturale che funzionale nel corso del primo anno di vita, continuando ad evolversi nel corso dell'esistenza. Questo processo di maturazione costante richiede una comprensione approfondita della fisiologia cutanea in ogni fase della vita, al fine di sviluppare prodotti per la cura della persona ottimizzati per le specifiche esigenze delle diverse età [Stamatas *et al*, 2011a].

Le pubblicazioni recenti disponibili riguardanti le specifiche differenze fisiologiche della pelle nei neonati e nei bambini sono limitate. Questa carenza di informazioni è stata attribuita alle restrizioni etiche nell'utilizzo di metodi invasivi e non conformi allo studio della pelle delicata dei neonati [Stamatas *et al*, 2011b].

Pertanto, la ricerca più recente si è incentrata sulla valutazione e la documentazione oggettiva delle possibili differenze tra la pelle del neonato e quella dell'adulto. Tutto ciò è stato possibile poiché, specialmente negli ultimi anni, sono state introdotte tecniche di ricerca non invasive e tollerabili che hanno aperto nuove opportunità per approfondire la comprensione della fisiologia della pelle infantile. Inoltre, in contrasto con le metodologie precedenti, condotte *ex vivo*, questi nuovi approcci consentono ai ricercatori di esaminare la struttura microscopica e il funzionamento della pelle direttamente *in vivo* [Stamatas *et al*, 2011a]. Nonostante molti studi siano ancora in corso, sono state raccolte numerose prove scientifiche che confermano importanti differenze tra la pelle adulta e quella infantile, dimostrando che quest'ultima continua a evolversi nel primo anno di vita [Stamatas *et al*, 2011b; Stamatas *et al*, 2013].

La maturazione della pelle inizia dalla fase neonatale, quando si assiste a un processo di adattamento e trasformazione per affrontare l'ambiente extrauterino. Durante i primi giorni di vita, infatti, la pelle del neonato deve adattarsi al passaggio dall'ambiente

umido, caldo e asettico dell'utero a un'atmosfera fresca e secca, caratterizzata dalla presenza di microorganismi [Vischer *et al*, 2015; Pereira Reginatto *et al*, 2016; Darlenski *et al*, 2023]. I principali cambiamenti osservati nella pelle dei bambini, rispetto a quella degli adulti, riguardano variazioni strutturali, composizionali e funzionali che influenzano diverse caratteristiche cutanee.

Per quanto riguarda le differenze strutturali, una delle tecniche *in vivo* non invasive più utilizzate per ottenere sezioni ottiche trasversali della cute dei neonati è la microscopia confocale a scansione laser. Attraverso l'analisi delle immagini ottenute con questa tecnica è emerso che lo strato corneo della pelle neonatale è significativamente più sottile, con una riduzione dello spessore di circa il 30% rispetto a quello della pelle adulta. Questa differenza può influenzare la permeabilità della cute, promuovendo l'assorbimento di agenti esterni, compresi gli ingredienti dei prodotti cosmetici [Stamatas *et al*, 2013; Baki *et al*, 2015; Penazzi, 2020].

Oltre a un ridotto spessore dello strato corneo è necessario considerare anche un altro importante aspetto: i bambini, in relazione al loro peso corporeo, hanno una superficie cutanea maggiore rispetto a quella degli adulti, fattore che incrementa ulteriormente l'assorbimento di sostanze esogene. Pertanto, è importante valutare attentamente i possibili rischi tossicologici in relazione a questo parametro [Penazzi, 2020].

Un'altra tecnica *in vivo* utilizzata per confrontare la pelle dei neonati con quella degli adulti è la video-microscopia. Quest'analisi ha rivelato che la pelle dei neonati presenta una maggiore densità di piccoli canali fisici noti come linee di microrilievo. Sebbene la funzione precisa di queste linee non sia ancora conosciuta, è stato suggerito che l'area superficiale più ampia osservata nei neonati potrebbe contribuire alle differenze nell'assorbimento e nell'evaporazione dell'acqua attraverso la pelle [Stamatas *et al*, 2010].

Le variazioni della pelle infantile rispetto a quella adulta includono anche la composizione cutanea. Successivamente alla nascita, la pelle dei neonati risulta poco idratata, apparendo relativamente secca e ruvida. Tuttavia, nel corso del primo mese di vita, la pelle dei neonati mostra un significativo aumento del contenuto di acqua, raggiungendo livelli di idratazione e turgidità superiori rispetto a quelli della pelle degli adulti [Stamatas *et al*, 2011b; Oranges *et al*, 2015; Baki *et al*, 2015].

Per quanto riguarda l'attività delle ghiandole sebacee, la produzione di sebo, che contribuisce a mantenere l'idratazione e la protezione della pelle, è inferiore nei neonati [Stamatas *et al*, 2013]. I lipidi, come le ceramidi, il colesterolo e gli acidi grassi sono fondamentali per l'integrità della barriera cutanea, formando una matrice lipidica che riduce la perdita di acqua transepidermica (TEWL) e previene la disidratazione della pelle [Coderch *et al*, 2003].

Inoltre, la pelle è influenzata dalla presenza del fattore di idratazione naturale (NMF), costituito da un gruppo di molecole igroscopiche come aminoacidi, urea, glicerolo, saccaridi e acido lattico. L'NMF è naturalmente presente nella pelle e ha la funzione di assorbire e trattenere l'umidità [Björklund *et al*, 2013]. La concentrazione dell'NMF è generalmente inferiore nella pelle dei neonati rispetto a quella degli adulti, caratteristica che può rendere la pelle dei neonati più suscettibile a disidratazione e irritazione [Stamatas *et al*, 2011a; Oranges *et al*, 2015].

Per quanto riguarda le differenze funzionali della cute è emerso che, nonostante la pelle dei neonati abbia un livello di idratazione superiore rispetto a quella degli adulti, essa presenta un valore di TEWL più elevato [Baki *et al*, 2015]. Questo significa che i neonati e i bambini mostrano una maggiore perdita di acqua attraverso l'epidermide e tale differenza può essere attribuita al fatto che la barriera cutanea dei bambini non è completamente sviluppata [Nikolovski *et al*, 2008]. In particolare, è stato evidenziato che i neonati prematuri tendono ad avere valori di TEWL più alti rispetto a quelli nati a termine [Stamatas *et al*, 2011b]. Il TEWL è un parametro comunemente utilizzato per valutare l'integrità della barriera cutanea, in quanto è un indicatore dell'equilibrio idrico nei neonati: valori elevati di TEWL denotano che la barriera cutanea è compromessa e che non è in grado di trattenere adeguatamente l'acqua [Levin *et al*, 2005]. Le misurazioni del TEWL possono essere condizionate da molti fattori, tra cui il sito anatomico in cui viene rilevato, i parametri ambientali e le caratteristiche individuali dei soggetti coinvolti nello studio [Levin *et al*, 2005]. Per questo motivo i dati raccolti possono essere soggetti a una maggiore variabilità, portando alle fluttuazioni e alle discrepanze osservate nella letteratura scientifica [Stamatas *et al*, 2011b].

È interessante notare che le modifiche subite dalla pelle dei neonati coinvolgono anche il pH. Alla nascita, il pH della cute è circa neutro e oscilla tra 6,2 e 7,5. Tuttavia, entro le prime due settimane di vita diventa più acido, avvicinandosi al pH naturale della pelle

degli adulti e attestandosi intorno a un valore di circa 5 [Hoeger *et al*, 2002; Stamatias *et al*, 2011b]. Questa differenza può influenzare l'equilibrio del microbiota cutaneo e rendere i neonati più suscettibili a infezioni [Oranges *et al*, 2015; Penazzi, 2020].

Durante i primi mesi di vita, il corpo dei neonati è coperto da una peluria sottile, fine e morbida chiamata lanugo. Il lanugo si sviluppa in fase prenatale e agisce come una barriera fisica tra la pelle delicata del feto e il liquido amniotico, all'interno del quale sono disciolte alcune sostanze potenzialmente dannose, come enzimi e prodotti di scarto. Il lanugo minimizza il contatto diretto tra la pelle del feto e il liquido amniotico, impedendo che la pelle si danneggi a causa della protratta interazione con il liquido amniotico in cui il feto è immerso [Verhave *et al*, 2022]. Intorno all'ottava settimana di vita, questa fine peluria attraversa una transizione dalla fase di crescita, definita anagen, alla fase di riposo, nota come telogen. A seguito di ciò, il lanugo viene sostituito e il ciclo dei capelli dei neonati diventa simile a quello degli adulti [Furdon *et al* 2003].

Un aspetto di rilievo da sottolineare è che i follicoli piliferi, specie nelle prime settimane di vita, sono più densamente concentrati sulla cute dei neonati rispetto agli adulti, aumentando il pericolo di assorbimento di sostanze esogene attraverso la cute [Baki *et al*, 2015].

In sintesi, nonostante i bambini nati a termine sviluppino una barriera cutanea sufficientemente competente, la pelle dei neonati continua a evolversi nel corso del primo anno di vita. Le peculiarità fisiologiche della pelle infantile la rendono più suscettibile ai fattori di stress ambientali e biologici, nonché alla comparsa di condizioni patologiche, come dermatiti atopiche e irritative da contatto [Stamatias *et al*, 2011b; Baki *et al*, 2015]. L'integrità cutanea e i processi di maturazione della pelle devono quindi essere preservati, limitando l'esposizione a sostanze esogene e optando per ingredienti selezionati per la cura della pelle delicata dei neonati [Wilborn *et al*, 2023]. Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 sottolinea l'importanza di prestare particolare attenzione ai prodotti destinati ai bambini di età inferiore ai 3 anni, richiedendo una valutazione specifica della sicurezza, approfondita e mirata per tali cosmetici [D'Agostinis *et al*, 2014].

3. FORMULAZIONE DI SHAMPOO DESTINATI AI NEONATI

Mantenere la corretta igiene dei neonati è di vitale importanza per il loro benessere. La pratica della pulizia aiuta a rimuovere residui indesiderati dalla superficie cutanea, contribuendo a prevenire infezioni, ingestioni accidentali e trasmissione di microbi. Tuttavia, è cruciale trovare un equilibrio tra la pulizia efficace e il mantenimento dell'integrità della barriera cutanea, specialmente nel caso dei neonati. Pertanto, è consigliabile utilizzare detergenti delicati specificamente formulati per neonati anziché limitarsi a utilizzare solo acqua, poiché quest'ultima offre una pulizia insufficiente e non rimuove completamente i materiali indesiderati, come secrezioni fecali e urinarie [Walters *et al*, 2008; Telofski *et al*, 2012; Blume-Peytavi *et al*, 2012].

Dalla revisione degli studi dermatologici riportati in letteratura sulla cura della pelle dei bambini, emergono evidenti differenze nell'approccio e nella gestione dei trattamenti cutanei. In assenza di regolamentazioni o linee guida chiare sull'uso dei prodotti per la cura della pelle, sussiste il rischio di reazioni avverse, poiché molti di questi prodotti, in particolare i detergenti, potrebbero contenere ingredienti potenzialmente dannosi per la pelle [Wilborn *et al*, 2023].

Per questo motivo, nel 2001 l'Association for Women's Health Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN) e la National Association of Neonatal Nurses (NANN) hanno pubblicato la guida clinica "Cura della pelle neonatale: risultati clinici della linea guida di pratica clinica basata sull'evidenza dell'AWHONN/NANN". La linea guida ha formulato raccomandazioni basate su evidenze scientifiche per l'igiene pediatrica, con particolare enfasi sul bagnetto dei neonati e su vari aspetti della cura della pelle dei bambini [Lund *et al*, 2001].

La valutazione della delicatezza di un tensioattivo, per la quale non esiste una definizione scientifica esaustiva, si basa sulla sua capacità di non causare sintomi negativi sulla pelle, come l'irritazione cutanea, che può manifestarsi con arrossamento, desquamazione e gonfiore [Cornwell *et al*, 2012; Cornwell, 2018]. Quando l'esposizione ai tensioattivi è frequente e prolungata, possono manifestarsi danni subclinici a carico della barriera cutanea in diverse forme.

I tensioattivi, a causa della loro natura anfifilica, sono in grado di interagire coi lipidi dello strato corneo [Walters *et al*, 2008; Corazza *et al*, 2010]. I tensioattivi più aggressivi, superata la concentrazione micellare critica, possono sciogliere all'interno delle micelle i lipidi dallo strato corneo [Imokawa *et al*, 1989]. I lipidi cutanei sono costituiti per il 47% da ceramidi, il 24% da colesterolo, l'11% da acidi grassi e il 18% di esteri del colesterolo: le componenti lipidiche più suscettibili all'azione dei tensioattivi sono gli acidi grassi e il colesterolo. La rimozione di tali fattori da parte dei tensioattivi può alterare l'integrità dello strato corneo, causando irritazione, aumento della permeabilità cutanea ed effetti disidratanti [Ananthapadmanabhan *et al*, 2009; Corazza *et al*, 2010].

I tensioattivi possiedono anche la capacità di legare le proteine presenti nello strato corneo, provocandone alterazione strutturale e la compromissione della funzione protettiva della barriera cutanea [Ananthapadmanabhan *et al*, 2009; Corazza *et al*, 2010; van Amerongen *et al*, 2021].

In uno studio sulla valutazione della delicatezza dei tensioattivi sono stati descritti esperimenti volti al confronto della capacità di solubilizzazione dei lipidi e alla simulazione della degradazione delle proteine nello strato corneo. I risultati ottenuti hanno mostrato una relazione inversa tra la capacità di dissoluzione dei lipidi e la degradazione delle proteine. È stata pertanto dimostrata l'importanza del giusto equilibrio tra questi due effetti al fine di massimizzare le prestazioni complessive dei tensioattivi [Ananthapadmanabhan *et al*, 2009].

È ampiamente riconosciuto che i tensioattivi anionici, ad eccezione di quelli delicati, presentino un potenziale irritante maggiore rispetto ad altri tensioattivi. Gli agenti cationici, d'altra parte, sono generalmente associati a un potenziale irritante leggermente inferiore rispetto agli anionici, ma possono mostrare una citotossicità maggiore [Grant *et al*, 1992]. La citotossicità si manifesta quando i danni alla barriera cutanea sono irreversibili, causando la rottura delle cellule e conseguente alterazione della permeabilità della pelle. Durante tale processo possono verificarsi processi infiammatori in cui i cheratinociti rilasciano citochine che provocano arrossamento e prurito [Corazza *et al*, 2010]. Gli agenti anfoteri e quelli non ionici, al contrario, sono considerati i tensioattivi meno irritanti e citotossici [Corazza *et al*, 2010].

I detergenti convenzionali spesso contengono una quantità significativa di tensioattivi anionici, tra cui i solfati. Tuttavia, l'impiego di questi tensioattivi sui neonati non è necessario ed è addirittura indesiderabile per diversi aspetti. La struttura dei capelli dei neonati è più delicata e morbida rispetto a quella degli adulti e la loro produzione di sebo è inferiore a causa dell'attività ridotta delle ghiandole sebacee [Stamatas *et al*, 2013]. L'utilizzo di tensioattivi anionici aggressivi può ledere la barriera cutanea dei neonati e causare sintomi indesiderati come disidratazione, rossore e desquamazione [Baki *et al*, 2015].

Al contrario, i prodotti per l'igiene dei neonati sono formulati principalmente con miscele di tensioattivi anfoteri, non ionici e anionici delicati. Questa combinazione riduce la densità di carica delle micelle, garantendo una migliore tolleranza per la cute e una concentrazione complessivamente inferiore di tensioattivi [Kuehl *et al*, 2003; Soontravanich *et al*, 2008; Walters *et al*, 2008; Couteau *et al*, 2019; Penazzi, 2020].

Diversi studi hanno infatti dimostrato che la formazione delle micelle avviene a concentrazioni inferiori quando la formulazione dei detergenti è composta da una combinazione di diversi tensioattivi anziché da un singolo tensioattivo. Pertanto, la formulazione degli shampoo solitamente include miscele di tensioattivi al fine di abbassare la CMC di ciascuno di essi [D'Agostinis *et al*, 2015; Zawala *et al*, 2020]. Di conseguenza, l'utilizzo di miscele di tensioattivi con effetto sinergico non solo favorisce una maggiore dermocompatibilità, ma offre anche vantaggi tecnici ed economici come l'aumento della viscosità e la riduzione dei costi di produzione, poiché comporta l'utilizzo di minori quantità complessive di tensioattivo [Zawala *et al*, 2020].

È inoltre noto che i tensioattivi presenti come monomeri in soluzione tendono a causare una maggiore irritazione cutanea rispetto alla loro forma micellare. Data la loro ridotta dimensione, infatti, gli esperti del settore concordano sul fatto che i tensioattivi monomerici siano in grado di penetrare lo strato corneo [O'Lenick, 2005]. In linea con questa teoria, l'approccio è quello di sviluppare detergenti destinati ai neonati caratterizzati da una concentrazione ridotta di molecole tensioattive monomeriche [Walters *et al*, 2008]. Tuttavia, alcune ricerche hanno indicato che anche le micelle tensioattive sono in grado di penetrare nello strato corneo [Moore *et al*, 2003].

Le caratteristiche delle micelle, come la dimensione e la carica superficiale, influenzano le proprietà detergenti e le prestazioni dello shampoo. Per esempio, l'impiego di tensioattivi non ionici nei prodotti per bambini favorisce la formazione di micelle più grandi con una minore carica superficiale, con riduzione dell'aggressività complessiva del detergente. Al contrario, gli shampoo formulati per i soggetti adulti in genere contengono principalmente tensioattivi anionici, dando origine a micelle di dimensioni più ridotte rispetto ai detergenti per bambini: questa differenza aumenta la capacità di penetrazione della micella attraverso l'epidermide [Walters *et al*, 2008; Stamatas *et al*, 2011a; Baki *et al*, 2015].

Per ottenere detergenti più delicati sulla pelle, è necessario trovare un equilibrio tra la capacità di produrre schiuma e la delicatezza del prodotto. Di solito, infatti, l'aggressività dei detergenti è correlata alla quantità di schiuma generata. Gli shampoo per adulti tendono ad essere più aggressivi e a produrre una schiuma abbondante, mentre i detergenti per bambini sono appositamente formulati per essere più delicati e generare meno schiuma. Uno degli obiettivi dei formulatori consiste nello sviluppo di prodotti detergenti per bambini che siano esteticamente attraenti, con una consistenza e una schiumosità piacevoli, senza comprometterne i requisiti essenziali di compatibilità cutanea [Walters *et al*, 2008].

A differenza degli adulti, i neonati non hanno ancora sviluppato completamente il riflesso del battito delle palpebre e hanno una minore produzione di lacrime. Queste caratteristiche li rendono particolarmente vulnerabili all'esposizione ad agenti esterni nella zona degli occhi. Durante il bagnetto, i detergenti possono entrare facilmente in contatto con gli occhi dei neonati, pertanto è essenziale selezionare agenti non irritanti. Anche in questo caso i tensioattivi anionici primari emergono come gli agenti più aggressivi e irritanti sugli occhi [Stamatas *et al*, June 2011]. Gli agenti anfoteri e non ionici, al contrario, hanno una minore propensione a indurre irritazione sia cutanea che oculare, e risultano pertanto più adatti per i detergenti destinati ai neonati [Corazza *et al*, 2010; Penazzi, 2020].

Un'ulteriore strategia per ridurre il bruciore agli occhi causato dallo shampoo consiste nell'aumentarne la viscosità, sfruttando le caratteristiche reologiche dei tensioattivi anfoteri e non ionici presenti nella formula stessa. Aumentare la viscosità del

detergente può aiutare a limitare il contatto diretto con gli occhi durante l'applicazione e ciò può essere particolarmente vantaggioso per i baby shampoo [Baki *et al*, 2015].

La valutazione del pH cutaneo rappresenta un altro aspetto da tenere in considerazione nella formulazione di detergenti destinati ai neonati [Lund *et al*, 2001]. L'utilizzo di un detergente liquido con un pH neutro o leggermente acido (compreso tra 5,5 e 7,0) è fondamentale per preservare l'equilibrio naturale della pelle e non alterare la flora cutanea naturale [Stamatas *et al*, 2011a]. Un pH alcalino non solo è correlato al rischio di irritazione cutanea ma può anche influenzare importanti processi intracellulari, come la degradazione dei lipidi e la desquamazione [Deraison *et al*, 2007].

4. SENSIBILIZZAZIONE CUTANEA E CONSERVANTI PRESENTI NEGLI SHAMPOO

La delicatezza di una formulazione può essere correlata alla capacità di evitare la sensibilizzazione cutanea, comunemente nota come dermatite allergica da contatto [Cornwell, 2018]. L'incidenza di tale problematica causata dagli shampoo è generalmente di entità ridotta. Ciò può essere attribuito al fatto che, durante l'applicazione, gli shampoo vengono diluiti con acqua; inoltre, in quanto prodotti da risciacquo, hanno un periodo di contatto breve con la pelle [Trüeb, 2007; Draelos, 2010]. Tuttavia, è importante considerare che alcuni ingredienti presenti negli shampoo possono essere potenziali allergeni.

Il rischio di sensibilizzazione cutanea è molto basso per i tensioattivi utilizzati negli shampoo, mentre è più comune per le fragranze, i conservanti e altri ingredienti presenti nella formulazione [Cornwell, 2018]. Per questo motivo, è consigliabile preferire shampoo caratterizzati da una minore presenza di ingredienti, quando utilizzati su neonati e bambini [Almis *et al*, 2021].

Numerosi studi hanno sollevato dubbi sulla sicurezza dei conservanti, inclusi i sospetti di potenziali effetti mutageni, eczemi e irritazioni cutanee [Darbre *et al*, 2008; Yu *et al*, 2016; Jackson-Browne *et al*, 2019]. Poiché la maggior parte delle formulazioni per neonati è a base di acqua, l'utilizzo di antimicrobici è essenziale per garantire la sicurezza di tali prodotti. Tuttavia, è importante mantenere la più bassa concentrazione possibile di tali conservanti nelle preparazioni destinate ai neonati [Baki *et al*, 2015].

I parabeni, esteri dell'acido para-idrossibenzoico, sono ampiamente utilizzati come conservanti cosmetici al fine di prevenire la crescita dei microrganismi: la loro efficacia cresce all'aumentare della lunghezza della catena alchilica [Jackson-Browne *et al*, 2019; Iacobelli *et al*, 2023; Poddębniak *et al*, 2024]. Tuttavia, i parabeni con un peso molecolare maggiore sono meno indicati all'uso sui neonati perché risultano più aggressivi rispetto a quelli con un peso molecolare inferiore, come il metilparabene e l'etilparabene [Stamatas *et al*, 2011a].

L'esposizione più comune ai parabeni avviene tramite applicazione sulla pelle, attraverso la quale queste sostanze sono in grado di penetrare facilmente [Darbre *et al*, 2008]. La principale preoccupazione legata all'assorbimento cutaneo dei parabeni riguarda la loro potenziale interferenza con il sistema endocrino. In particolare, il propilparabene e il butilparabene mostrano affinità con i recettori degli ormoni estrogeni, androgeni, progesterone e tiroidei [Panico *et al*, 2019; Nowak *et al*, 2021]. Per questo motivo, l'uso di questi due conservanti è stato vietato nei prodotti cosmetici senza risciacquo destinati ai bambini di età inferiore ai tre anni [Regolamento (UE) n. 1004/2014].

La letteratura epidemiologica disponibile suggerisce che l'esposizione ai parabeni durante i primi anni di vita potrebbe rappresentare un fattore di rischio nello sviluppo di asma ed eczema nei bambini: in particolare, l'uso di antimicrobici durante l'infanzia potrebbe aumentare il rischio di sviluppare malattie allergiche poiché riduce l'esposizione ai microbi, la cui interazione contribuisce a stimolare e sviluppare il sistema immunitario. Inoltre, l'esposizione diretta ai composti antimicrobici attraverso la pelle può alterare la microflora cutanea, aumentando così il rischio di malattie da ipersensibilità [Jackson-Browne *et al*, 2019].

Gli isotiazolinoni, come il metilcloroisotiazolinone e il metilisotiazolinone appartengono a una classe di conservanti che presenta un rischio significativo di sensibilizzazione cutanea, irritazione cutanea e irritazione a carico degli occhi [Berthet *et al*, 2017; Canavez *et al*, 2021]. È di particolare importanza valutare questi effetti quando si considerano popolazioni vulnerabili come quella dei neonati, la cui barriera cutanea è ancora in via di sviluppo e la permeabilità epidermica è più elevata. Gli isotiazolinoni, caratterizzati da un basso peso molecolare, possono attraversare facilmente la cute e causare reazioni allergiche da contatto, come dermatiti [Yu *et al*, 2016; Garcia-Hidalgo *et al*, 2018]. Per quanto riguarda il metilisotiazolinone, l'uso in cosmetici senza risciacquo è vietato a causa del suo potenziale effetto sensibilizzante; tuttavia questa molecola può essere utilizzata in prodotti che richiedono il risciacquo, purché la concentrazione non superi lo 0,0015% [Halla *et al*, 2018; Couteau *et al*, 2019; Nowak *et al*, 2021; Poddębniak *et al*, 2024].

L'uso di formaldeide in quanto tale nei prodotti cosmetici è vietato a causa delle sue proprietà cancerogene e sensibilizzanti [Regolamento (CE) n. 1223/2009]. Tuttavia, è consentito l'impiego di conservanti che rilasciano formaldeide, a condizione che i prodotti contenenti queste sostanze rechino in etichetta la dicitura "Rilascia formaldeide" qualora la concentrazione di formaldeide liberata superi lo 0,001% (10 ppm) [Regolamento (UE) n. 2022/1181]. Tra i conservanti che rilasciano gradualmente formaldeide mediante idrolisi in presenza di acqua si annoverano l'imidazolidinil urea, la diazolidinil urea e la DMDM idantoina [de Groot *et al*, 2010; Halla *et al*, 2018; Nowak *et al*, 2021]. L'utilizzo di tali conservanti può comportare reazioni di ipersensibilità, eczemi e dermatiti allergiche da contatto, pertanto è consigliabile evitare l'uso di shampoo contenenti queste sostanze sui neonati [Panico *et al*, 2019; Nowak *et al*, 2021].

Il fenossietanolo, il benzoato di sodio e il sorbato di potassio sono conservanti considerati generalmente sicuri [Canavez *et al*, 2021; Poddębniak *et al*, 2024]. Tuttavia, il fenossietanolo e il sorbato di potassio sono stati classificati come altamente irritanti per gli occhi, mentre il benzoato di sodio è considerato moderatamente irritante. Pertanto, è consigliabile utilizzare con cautela i prodotti cosmetici che contengono tali conservanti. Fenossietanolo, benzoato di sodio e sorbato di potassio sono stati valutati e considerati a basso rischio per quanto riguarda la loro potenziale cancerogenicità, mutagenicità, genotossicità e attività endocrina [Canavez *et al*, 2021; Poddębniak *et al*, 2024]. Nonostante ciò, nel 2012, l'ANSM (Agenzia nazionale francese per la sicurezza dei farmaci) ha evidenziato un potenziale rischio per i bambini al di sotto dei tre anni nell'uso del fenossietanolo come conservante nei prodotti cosmetici. L'ANSM ha concluso che la concentrazione massima consentita di fenossietanolo come conservante dovrebbe essere ridotta dall'attuale 1% allo 0,4% nei prodotti cosmetici destinati ai bambini di età inferiore a tre anni. Tuttavia, sulla base della revisione della letteratura disponibile, è emerso che il fenossietanolo può essere considerato sicuro se utilizzato in concentrazioni non superiori all'1% [Scientific Committee on Consumer Safety, 2016; Dréno *et al*, 2019].

5. ALTERNATIVE COSMETICHE AI CONSERVANTI DEGLI SHAMPOO

Le normative vengono regolarmente aggiornate circa l'utilizzo dei conservanti nei prodotti cosmetici. L'industria cosmetica viene spinta a ricercare alternative efficaci ai conservanti esistenti [Halla *et al*, 2018]. Esiste la possibilità di sostituire totalmente o parzialmente i conservanti sintetici con alternative naturali. Una di queste alternative consiste nel ridurre la quantità di acqua presente nei prodotti cosmetici [Aguiar *et al*, 2022; Martins *et al*, 2023]. Gli shampoo tradizionali contengono una quantità considerevole di acqua, perciò richiedono l'aggiunta di conservanti antimicrobici per prevenire la crescita batterica e garantire la sicurezza. Gli shampoo solidi o quelli estemporanei, invece, non presentando acqua nella loro formulazione non necessitano di conservanti antimicrobici o ne richiedono quantitativi inferiori. Questa caratteristica non solo promuove un minor consumo di acqua ma consente anche una maggiore durata di conservazione rispetto agli shampoo tradizionali [Gubitosa *et al*, 2019; Martins *et al*, 2023]. L'Europa rappresenta uno dei principali mercati in cui i consumatori manifestano un crescente interesse per i cosmetici naturali e privi di acqua, generando un aumento significativo nella ricerca e nello sviluppo di prodotti solidi o estemporanei [Benson *et al*, 2019].

Negli ultimi anni, alcune tendenze emergenti nel settore cosmetico sono i concetti di "Do It Yourself (DIY)" e "Bring Your Own Water (BYOW)". Queste tendenze si riflettono in prodotti come shampoo in polvere o in compresse, privi di fragranze artificiali e conservanti sintetici e progettati per essere ricostituiti dal consumatore a casa. Questi prodotti si presentano sotto forma di polvere, ovvero una base detergente precostituita, che viene ricostituita aggiungendo acqua prima dell'uso. Ciò offre anche la possibilità di personalizzare la formulazione del prodotto cosmetico in base alle esigenze e ai gusti individuali, come la regolazione della consistenza o della concentrazione del prodotto. Inoltre, l'uso di acqua da parte del consumatore è sempre inferiore rispetto a quella utilizzata dall'industria cosmetica per generare un prodotto convenzionale [Céline *et al*, 2023; Martins *et al*, 2023].

I prodotti "*waterless*", rispetto a quelli tradizionali, oltre a ridurre l'impronta idrica, sono più concentrati rispetto ai prodotti convenzionali, occupano meno volume e richiedono meno imballaggi. La minore quantità di imballaggi riduce anche il problema

dell'inquinamento derivante dallo smaltimento e dal trasporto degli stessi. In questo modo, i prodotti anidri si presentano come una scelta più sostenibile dal punto di vista ambientale ed economico [Aguilar *et al*, 2022; Brito *et al*, 2023; Martins *et al*, 2023].

I produttori sono sempre più attenti all'impatto ecologico dei cosmetici, spinti dalla crescente consapevolezza tra i consumatori delle problematiche ambientali [Cornwell, 2018; Sasounian *et al*, 2024]. Oltre a ridurre l'utilizzo di acqua, le aziende si stanno concentrando sull'assicurare un approvvigionamento sostenibile delle materie prime e sulla riduzione della tossicità ambientale. Ciò implica un impegno per ridurre il consumo di energia e le emissioni di anidride carbonica durante la lavorazione e la distribuzione dei materiali utilizzati. L'obiettivo è quello di ideare prodotti cosmetici che siano più ecologici lungo tutto il loro ciclo di vita, dall'estrazione delle materie prime utilizzate alla produzione dei prodotti finiti, alla loro distribuzione e allo smaltimento finale [Beerling *et al*, 2013; Cornwell, 2018].

Negli ultimi anni si è manifestato un crescente interesse anche per i prodotti cosmetici formulati con ingredienti ecologici e biologici. In risposta a questa esigenza, le aziende comunicano che i propri prodotti contengono ingredienti di origine naturale. Al momento non esiste una definizione legale univoca per tale affermazione ma essa può essere avvalorata attraverso l'adesione a diversi standard di certificazione, come per esempio il COSMOS [Cornwell, 2018]. Questo standard, che si occupa in modo dettagliato di tutti gli aspetti legati all'approvvigionamento, alla produzione, alla vendita e al controllo dei prodotti cosmetici, si basa su quattro concetti chiave che ne determinano le linee guida, che includono l'utilizzo di ingredienti biologici e il rispetto per la biodiversità, l'uso responsabile delle risorse naturali, l'adozione di pratiche produttive pulite e l'integrazione di approcci chimici più sostenibili per preservare la salute umana e l'ambiente [Standard COSMOS].

PARTE SPERIMENTALE

SCOPO DEL LAVORO

Negli ultimi anni la sostenibilità e la riduzione dell'impatto ambientale dei prodotti cosmetici sono diventate tematiche di crescente rilevanza, orientando l'attenzione dei consumatori e delle aziende verso soluzioni *environmentally friendly*. L'impronta ecologica dei cosmetici può essere ridotta intervenendo responsabilmente sulla gestione delle diverse fasi del ciclo di vita del prodotto finito, a partire dall'impiego di materie prime biodegradabili fino allo smaltimento degli imballaggi. Oggetto di attenzione da parte delle aziende è anche la riduzione del volume e del peso degli imballaggi utilizzati per introdurre le materie prime nella catena distributiva [Rocca *et al*, 2022; Martins *et al*, 2023; Sasounian *et al*, 2024].

La riduzione dell'acqua nell'intera filiera cosmetica permette di disporre di prodotti altamente concentrati rispetto a quelli tradizionali, di volume ridotto e, di conseguenza, a minor impatto sull'ambiente anche in termini di logistica di distribuzione e smaltimento. Inoltre, la riduzione dell'acqua migliora significativamente la stabilità e la durata di conservazione dei prodotti, con conseguente diminuita necessità di utilizzare ingredienti conservanti come gli antimicrobici.

Nel presente studio sono stati sviluppati intermedi produttivi solidi a base di tensioattivi delicati per la formulazione di shampoo per bambini, sotto forma di polveri e di compattati estemporanei ricostituibili in acqua. A tal fine sono state preparate diverse dispersioni acquose di tensioattivi, selezionando ingredienti non aggressivi e certificati COSMOS per garantire la sicurezza dei prodotti destinati all'uso sui bambini. Successivamente, queste dispersioni sono state sottoposte a processo di essiccazione mediante *spray drying*, per l'ottenimento di polveri caratterizzate da diverse proprietà. Dopo aver selezionato le polveri che hanno fornito i migliori risultati in termini di resa e di efficacia del processo di essiccazione, mediante compressione diretta sono stati allestiti piccoli lotti di compresse.

Delle dispersioni acquose di tensioattivi allestite sono stati valutati il pH e la viscosità. Le polveri ottenute mediante *spray drying* sono state esaminate dal punto di vista tecnologico: oltre alla resa del processo di essiccazione, sono stati determinati le

caratteristiche organolettiche, il contenuto di umidità residua attraverso l'analisi TGA (quindi l'efficienza del processo di *spray drying*) e l'attitudine allo scorrimento (espressa come angolo di riposo dinamico).

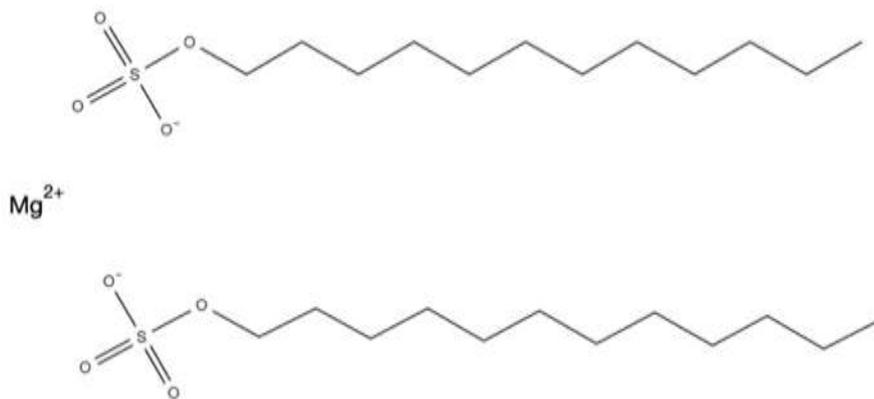
Delle compresse di tensioattivi sono stati valutati l'aspetto, le dimensioni, la forma, la presenza di eventuali difetti strutturali e la resistenza alla rottura.

Infine, sono state effettuate prove di ricostituzione in acqua di alcuni campioni di polveri selezionate e delle compresse.

MATERIALI

MAGNESIO LAURIL SOLFATO (SULFETAL MG) – Zschimmer & Schwarz

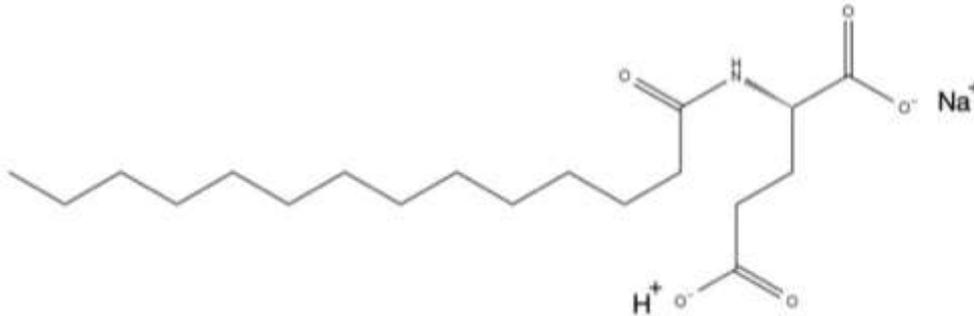
- INCI: Aqua, Magnesium Lauryl Sulfate
- Numero CAS: 3097-08-3
- Formula bruta: $\text{Mg}(\text{SO}_4\text{C}_{12}\text{H}_{25})_2$
- PM: 555,08 g/mol
- Formula di struttura:



- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come un liquido limpido con colorazione da trasparente a giallo chiaro e odore delicato. È molto solubile in acqua.
- Proprietà: il magnesio lauril solfato è un tensioattivo anionico semisintetico ottenuto dalla solfonazione dell'alcool laurilico, un alcool grasso costituito da 12 atomi di carbonio e derivato da olio di cocco o di palma. Il processo di sintesi prosegue con la neutralizzazione mediante idrossido di magnesio [Cornwell, 2018]. Il magnesio lauril solfato è un alchil etere solfato caratterizzato da SAL pari al 26,3%. Gli alchil solfati possono comportare irritazione della cute, ad eccezione dei sali di magnesio, i quali risultano particolarmente adatti per l'impiego in shampoo dedicati alla pelle delicata. Per tali ragioni, il magnesio lauril solfato, associato a tensioattivi anfoteri, risulta idoneo per prodotti delicati destinati alla cura dei capelli, come i baby shampoo [D'Agostinis *et al*, 2014]. Diversi studi riportano che è anche un eccipiente adatto per la formulazione di compresse, in quanto in grado di offrire vantaggi in termini di lubrificazione [Salpekar *et al*, 1974; Moore *et al*, 2010; Dun *et al*, 2018].
- Certificazione: COSMOS.

MIRISTOIL GLUTAMMATO SODICO (PROTELAN MGL-EC) – Zschimmer & Schwarz

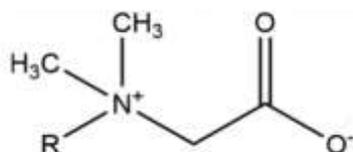
- INCI: Aqua, Sodium Myristoil Glutamate, Propylene Glycol, Sodium chloride
- Numero CAS: 38517-37-2 / 38754-83-5 / 71368-20-2
- Formula bruta: $\text{NaH}(\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5)$
- PM: 379,47 g/mol
- Formula di struttura:



- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come un liquido limpido, con colorazione tendente al giallo e molto solubile in acqua.
- Proprietà: il miristoil glutammato sodico è un tensioattivo anionico delicato naturale prodotto a partire dall'acido glutammico e dall'acido miristico, un acido grasso saturo che contiene 14 atomi di carbonio ed è ottenuto dall'olio di cocco o di palma. Il miristoil glutammato sodico appartiene alla categoria degli acilglutammati ed è caratterizzato da SAL pari al 25%. È un prodotto raccomandato nella formulazione degli shampoo, grazie alla lunga catena carboniosa, che apporta un effetto condizionante e che favorisce la morbidezza dei capelli. È inoltre caratterizzato da eccellenti proprietà schiumogene, è ipoallergenico ed è indicato per l'applicazione in prodotti destinati alla pelle sensibile dei neonati [Scheda tecnica Protelan MGL-EC].
- Certificazione: COSMOS.

COCO-BETAINA (AMPHOTENSID AB-RSPO-MB) – Zschimmer & Schwarz

- INCI: Aqua, Coco-Betaine, Sodium chloride
- Numero CAS: 68424-94-2
- Formula di struttura:

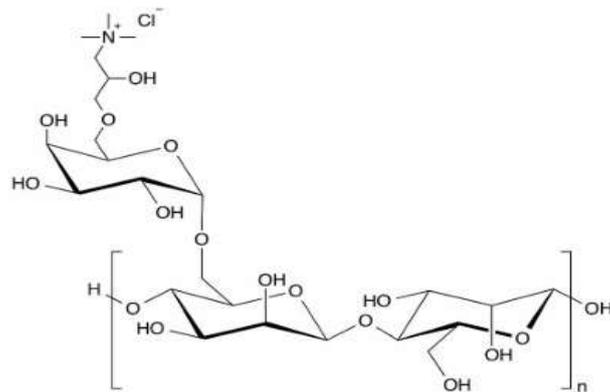


- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come un liquido limpido con colorazione tendente al giallo, leggermente viscoso e dall'odore caratteristico. È molto solubile in acqua.
- Proprietà: la coco-betaina è un tensioattivo anfotero delicato, ottenuto da alcoli grassi derivati dal cocco e caratterizzato da SAL pari al 29,5% [Couteau *et al*, 2019; Penazzi, 2020]. Questa alchil betaina è nota per avere la capacità di ridurre l'aggressività dei tensioattivi anionici primari, migliorare la consistenza della schiuma e aumentare la viscosità delle formulazioni. La coco-betaina è quindi consigliata per l'utilizzo in prodotti destinati alla cura della pelle sensibile e soggetta a irritazioni, come i detergenti per la cura del bambino [Corazza *et al*, 2010; D'Agostinis *et al*, 2014].
- Certificazione: COSMOS.

GUAR IDROSSIPROPILTRIMONIO CLORURO (ESAFLOR® ZERO-X) – Lamberti S.p.A.

- INCI: Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride
- Numero CAS: 65497-29-2
- Formula bruta: Cl(C₆H₁₆NO₂)
- PM medio: circa 2.000.000 g/mol

➤ Formula di struttura:



➤ Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come una polvere fine di colore giallo chiaro, caratterizzata da un'elevata solubilità in acqua fredda.

Proprietà: la gomma di guar è un polisaccaride estratto dai semi della pianta *Cyamopsis tetragonolobus* ed è un viscosizzante naturale. Si tratta di un biopolimero costituito da una struttura lineare di unità di d-mannosio collegate da legami β-1,4, con catene laterali di galattosio legate in modo casuale da legami α-1,6. La gomma di guar idrossipropiltrimonio cloruro, in particolare, è un polimero di ammonio quaternario dotato di carica positiva. Questa caratteristica riduce gli effetti irritanti dei tensioattivi anionici e conferisce proprietà condizionanti ai capelli, riducendo l'elettrostaticità. La gomma cationica Esaflor® Light è infatti un ingrediente comunemente impiegato nei prodotti cosmetici per la cura dei capelli e della pelle [Thombare *et al*, 2016]. Inoltre, la gomma di guar ottimizza le proprietà reologiche della formulazione, aumentando la viscosità anche a basse concentrazioni. Infine, contribuisce al potenziamento della schiuma ed è ottenuta da fonti naturali e rinnovabili [Jamshidian *et al*, 2014; Thombare *et al*, 2016; Oikonomou *et al*, 2021].

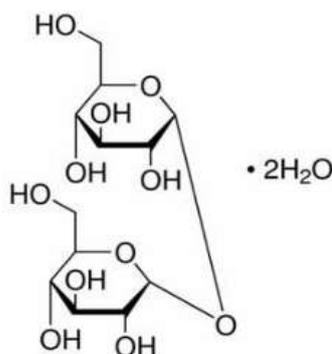
➤ Certificazione: COSMOS.

GUAR IDROSSIPROPILTRIMONIO CLORURO (ESAFLOR® LIGHT) – Lamberti S.p.A.

- INCI: Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride
- Numero CAS: 65497-29-2
- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come una polvere fine di colore giallo chiaro, caratterizzata da un'elevata solubilità in acqua fredda.
- Proprietà: Esaflor® Light è un biopolimero che si avvale della tecnologia di Esaflor® Zero, ma è più indicato per essere utilizzato nelle formulazioni destinate a bambini e neonati. Ciò è dovuto al fatto che conferisce una leggera proprietà condizionante, ideale per non appesantire i capelli fini dei neonati. Inoltre, è in grado di potenziare ulteriormente la formazione della schiuma. Per quello che concerne le altre caratteristiche, mantiene tutte le proprietà e la formula di struttura del suo precursore.
- Certificazione: COSMOS

TREALOSIO DIIDRATO – Sigma-Aldrich®

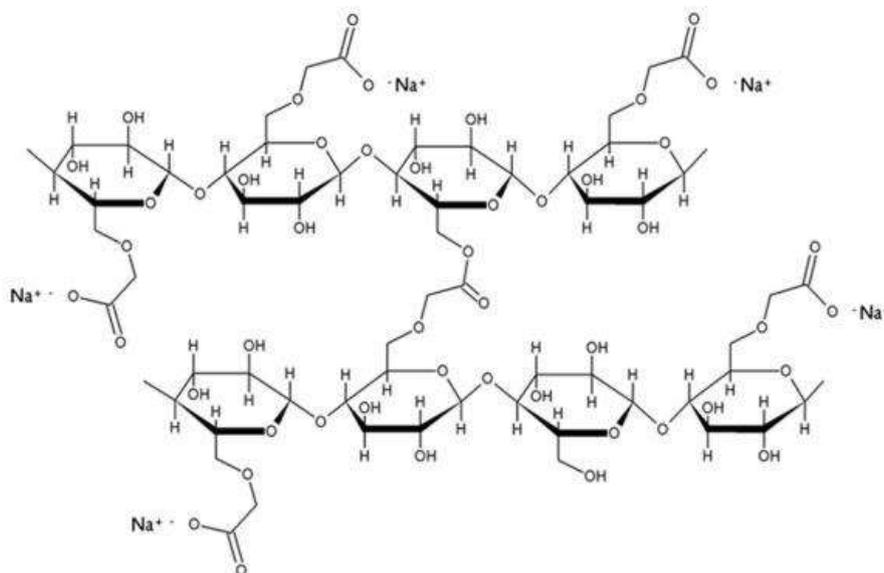
- INCI: Trehalose dihydrate
- Numero CAS: 6138-23-4
- Formula bruta: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 2H_2O$
- PM: 378,33 g/mol
- Punto di fusione: 97 °C
- Solubilità in acqua a 25 °C: 689 g/L
- Formula di struttura:



- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come una polvere cristallina bianca e inodore.
- Proprietà: Il trealosio, formato dall'unione di due molecole di glucosio, è un adiuvante utilizzato nel settore cosmetico grazie ad alcuni benefici che apporta alla cura dei capelli. Le proprietà idratanti di questo composto e la sua capacità di assorbire l'acqua contribuiscono a ridurre gli effetti negativi dell'umidità sulla struttura dei capelli, migliorando così la durata dello styling [Pye *et al*, 2012].

CARBOSSIMETILCELLULOSA SODICA (VIVASOL) – JRS Pharma

- INCI: Croscarmellose Sodium
- Numero CAS: 74811-65-7
- Formula bruta: $C_{28}H_{30}Na_8O_{27}$
- PM: 982,44 g/mol
- Formula di struttura:



- Caratteristiche chimico-fisiche: si presenta come una polvere granulare bianca, scorrevole, inodore e igroscopica. È insolubile in etanolo, etere, acetone o toluene [Eyjolfsson, 2015].

- Proprietà: la carbossimetilcellulosa sodica reticolata è un superdisgregante a base di cellulosa, che offre eccellenti risultati nella disgregazione delle compresse. Nella struttura di questo composto, le catene di cellulosa, costituite da unità di glucosio β 1-4, subiscono una sostituzione a livello di specifici gruppi ossidrilici. Questa sostituzione introduce gruppi carbossimetilici lungo le catene di cellulosa, conferendo al composto proprietà idrofile. La polvere di carbossimetilcellulosa sodica presenta una struttura fibrosa che favorisce il trasporto capillare dell'acqua all'interno della matrice della compressa, facilitando una rapida disgregazione anche a basse concentrazioni. Inoltre, la carbossimetilcellulosa sodica è in grado di rigonfiarsi e aumentare di volume a contatto con soluzioni acquose, incrementando la pressione idrostatica all'interno della compressa. Il fenomeno di rigonfiamento si verifica quando le particelle si espandono in modo uniforme in tutte le direzioni, separando i componenti adiacenti e avviando così il processo di disgregazione della matrice della compressa. La carbossimetilcellulosa trova applicazione anche come agente legante, migliorando la coesione delle polveri durante la compressione e la durezza delle compresse [Desai *et al*, 2016; Bansal *et al*, 2019; Steffens *et al*, 2021; Berardi *et al*, 2022].

STRUMENTI E APPARECCHIATURE

- Bilancia analitica BP 510S – Sartorius
- Bilancia analitica XB 220 – Sartorius
- Bilancia tecnica LP 620S – Sartorius
- Bilancia tecnica PS 2100.R2.M – RADWAG
- pH-metro LLG 7 – LLG Labware
- Viscosimetro rotazionale DV-II+ – Brookfield Engineering Laboratories
- Miscelatore planetario centrifugo Thinky ARE-250 – Thinky Corporation
- Mini *Spray Dryer* B-290 – BÜCHI
- Termogravimetro TGA 4000 – Perkin Elmer
- Pressa manuale con forza 10 Kg x 0,28 mm²
- Durometro MultiTest 50 – Pharmatron
- Agitatore ad asta RW 16 Basic – IKA®

METODI

1. SVILUPPO FORMULATIVO

Sono state preparate diverse dispersioni acquose di tensioattivi, alcune delle quali sono state sottoposte a *spray drying* al fine di produrre polveri da compattare, per l'ottenimento di compattati estemporanei di tensioattivi.

Dispersione A

La composizione della dispersione A è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1: Composizione quali-quantitativa della dispersione A.

INCI	SAL* (%)	Quantità (g)	SAL effettiva (%)
Magnesium Lauryl Sulfate	26,3	23,764	6,25
Coco Betaine	29,5	15,254	4,50
Sodium Myristoil Glutamate	25,0	10,000	2,50
Aqua		100 q.b.	
SAL totale			13,25

*Sostanza Attiva Lavante certificata

La dispersione A è stata sviluppata al fine di allestire uno shampoo delicato contenente tre tensioattivi, con un valore percentuale finale di SAL mantenuto all'interno dell'intervallo considerato accettabile per gli shampoo, ovvero tra 10% e 15%. Per preparare 100 g di questa formulazione, sono stati pesati su bilancia tecnica 23,764 g di magnesio lauril solfato, 15,254 g di coco-betaina e 10 g di miristoil glutammato sodico. Questi ingredienti sono stati posti in una beuta da 100 mL e portati a 100 g con acqua deionizzata. Il valore di SAL della dispersione A è pari a 13,25%, quindi ideale per uno shampoo delicato destinato al cuoio capelluto sensibile dei bambini.

Poiché le materie prime sono state utilizzate in forma liquida, per determinare la quantità di ciascun tensioattivo da impiegare è stato necessario fare riferimento ai valori di SAL riportati sulle schede tecniche. Questi valori rappresentano la quantità, espressa in percentuale, di tensioattivo solido disperso nel liquido, ossia acqua.

Considerando i valori riportati sui certificati dei tensioattivi, il contributo SAL di ciascun tensioattivo (SAL parziale) presente nella formulazione è stato calcolato attraverso la seguente formula:

$$SAL\ parziale = \frac{(SAL * concentrazione)}{100}$$

La SAL complessiva è stata ottenuta sommando i contributi parziali di ogni tensioattivo presente nel prodotto finale. A partire dalla dispersione A sono state sviluppate diverse varianti, la cui composizione è riportata nella Tabella 2, apportando modifiche qualitative e quantitative eventualmente utili ai fini del successivo trattamento di essiccamento delle dispersioni mediante *spray drying*.

Dispersione B

La dispersione A, molto densa e viscosa, è stata diluita 1:1 con acqua deionizzata per agevolarne il trattamento mediante *spray drying*. 30 g di dispersione A sono stati quindi diluiti con 30 g di acqua, ottenendo 60 g di dispersione B (Tabella 2).

Dispersione C

La dispersione C è stata preparata a partire dalla dispersione B, alla quale è stato aggiunto lo 0,2% di una gomma cationica, la Esaflor® Light. Pertanto a 60 g di dispersione B sono stati addizionati sotto blanda agitazione manuale 0,060 g di gomma accuratamente pesati su bilancia analitica (Tabella 2). Il prodotto ottenuto è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm utilizzando un miscelatore planetario centrifugo (Thinky ARE-250), in grado non solo di distribuire uniformemente la gomma nella miscela di tensioattivi, ma anche di rimuovere la schiuma (azione di *defoaming* effettuata per 1 min a 2000 rpm).

Dispersione D

La dispersione D è stata preparata a partire dalla dispersione B, alla quale è stato aggiunto lo 0,5% di gomma Esaflor® Light. 60 g di dispersione B sono stati addizionati sotto blanda agitazione manuale di 0,150 g di gomma accuratamente pesati su bilancia analitica (Tabella 2). Il prodotto ottenuto è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm e successivamente sottoposto a 1 min di *defoaming* a 2000 rpm, utilizzando il miscelatore planetario centrifugo.

Dispersione E

La dispersione E è stata preparata a partire dalla dispersione B, alla quale è stato aggiunto lo 0,2% di gomma Esaflor® Light e lo 0,05% di un'altra gomma cationica, la Esaflor® Zero. Pertanto a 60 g di dispersione B sono stati addizionati sotto blanda agitazione manuale 0,060 g di Esaflor® Light e 0,015 g di Esaflor® Zero, accuratamente pesati su bilancia analitica (Tabella 2). Il prodotto ottenuto è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm e successivamente sottoposto a 1 min di *defoaming* a 2000 rpm, utilizzando il miscelatore planetario centrifugo.

Tabella 2: Composizione quali-quantitativa delle dispersioni acquose di tensioattivi.

Dispersioni	Ingredienti					
	Dispersione A (g)	Acqua (g)	Esaflor® Light (g)	Esaflor® Zero (g)	Trealosio diidrato (g)	CMC Vivasol (g)
B	30,000	30,000	---	---	---	---
C		30,000	0,060	---	---	---
D		30,000	0,150	---	---	---
E		30,000	0,060	0,015	---	---
F		29,400	0,060	---	0,600	---
G		29,970	0,030	---	---	---
H		29,895	0,105	---	---	---
I		29,859	0,060	---	---	0,081

Dispersione F

La dispersione F è stata preparata a partire dalla dispersione A, alla quale è stato aggiunto lo 0,2% di gomma Esaflor® Light. 30 g di dispersione A sono stati addizionati sotto blanda agitazione manuale di 0,060 g di Esaflor® Light accuratamente pesati su bilancia analitica. Successivamente a 29,400 g di acqua deionizzata sono stati aggiunti 0,600 g di trealosio diidrato pesati su bilancia tecnica, ottenendo una soluzione di trealosio diidrato al 2%. Dopo aver miscelato la fase contenente i tensioattivi con la fase acquosa, il prodotto ottenuto è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm e successivamente sottoposto a 1 min di *defoaming* a 2000 rpm, utilizzando il miscelatore planetario centrifugo. La composizione della dispersione F è riportata nella Tabella 2.

Dispersione G

Per preparare la dispersione G, alla dispersione A è stato aggiunto lo 0,1% di gomma Esaflor® Light. 30 g di dispersione A sono quindi stati addizionati sotto blanda agitazione manuale di 0,030 g di Esaflor® Light accuratamente pesati su bilancia analitica. Successivamente, sono stati aggiunti 29,970 g di acqua deionizzata. La miscela ottenuta è stata omogeneizzata con miscelatore planetario centrifugo (1 min, 1000 rpm) e successivamente sottoposta a *defoaming* (1 min, a 2000 rpm). La composizione della dispersione G è riportata nella Tabella 2.

Dispersione H

La dispersione H è stata preparata a partire dalla dispersione A, alla quale è stato aggiunto lo 0,35% di gomma Esaflor® Light. A 30 g di dispersione A sono stati addizionati sotto semplice agitazione manuale 0,105 g di Esaflor® Light accuratamente pesati su bilancia analitica. Successivamente, sono stati aggiunti 29,895 g di acqua deionizzata. Il prodotto ottenuto, la cui composizione è riportata nella Tabella 2, è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm e successivamente sottoposto a 1 min di *defoaming* a 2000 rpm, utilizzando il miscelatore planetario centrifugo.

Dispersione I

La dispersione I è stata preparata a partire dalla dispersione A, alla quale sono stati aggiunti 0,060 g di Esaflor® Light (per ottenere una concentrazione pari allo 0,2% di gomma) e 0,081 g di carbossimetilcellulosa sodica Vivasol (CMC), ottenendo una concentrazione pari allo 0,27% di CMC, accuratamente pesati su bilancia analitica. La quantità di CMC è stata calcolata in modo da ottenere una concentrazione del 2% nella polvere ottenuta attraverso il processo di *spray drying*. Questo valore è stato scelto perché si colloca all'interno dell'intervallo di concentrazioni tipicamente utilizzate per la CMC come agente disaggregante nelle compresse prodotte tramite compressione diretta [Eyjolfsson, 2015]. Pertanto a 30 g di dispersione A sono stati addizionati sotto blanda agitazione manuale i quantitativi pesati di Esaflor® Light e di CMC. La CMC è stata dispersa all'interno della miscela di tensioattivi poiché non è idrosolubile e tende a formare precipitati in acqua. Successivamente, sono stati aggiunti 29,859 g di acqua deionizzata alla miscela appena preparata. Il prodotto ottenuto è stato omogeneizzato per 1 min a 1000 rpm e successivamente sottoposto a 1 min di *defoaming* a 2000 rpm, utilizzando il miscelatore planetario centrifugo. La composizione della dispersione I è riportata nella Tabella 2.

2. *SPRAY DRYING* DELLE DISPERSIONI DI TENSIOATTIVI

Lo *spray drying* è un processo di essiccamento utilizzato per convertire in polvere un liquido, come una soluzione, un'emulsione o una sospensione. Il procedimento inizia con la nebulizzazione della fase liquida attraverso un ugello all'interno di una camera di essiccamento. In questo sistema le goccioline nebulizzate entrano in contatto con un flusso di aria calda e secca, creando le condizioni ideali per l'evaporazione rapida e uniforme del solvente e la formazione di particelle solide. Questa tecnica consente di ottenere particelle sferiche di diametro uniforme e con un basso contenuto di umidità residua, garantendo una maggiore stabilità e conservabilità del prodotto finale [Colombo *et al*, 2015]. Per garantire una ridotta umidità iniziale, il sistema di *spray drying* è stato collegato a un deumidificatore, che introduce aria secca nel circuito prima dell'ingresso nell'unità di essiccamento.

In questo lavoro di tesi per essiccare le dispersioni sono state impiegate le condizioni operative riportate in Tabella 3.

Tabella 3: Condizioni sperimentali per l'essiccamento delle dispersioni mediante spray drying.

Parametri di processo	
Temperatura aria in ingresso	160 °C
Aspiratore	100%
Portata materiale atomizzato	10 g/min
Diametro ugello	0,7 mm
Pressione di atomizzazione	2,5 bar

Tutte le dispersioni acquose di tensioattivi sono state sottoposte a processo di *spray drying* in singolo, ad eccezione della dispersione C che è stata trattata tre volte. In due casi (1^A e 2^A prova) sono stati sottoposti a essiccamento 60 g di dispersione acquosa (costituita da 30 g di tensioattivi e 30 g di acqua), mentre per la 3^A prova è stata trattata una quantità doppia (120 g, ovvero 60 g di tensioattivi diluiti con 60 g di acqua).

Nel caso delle dispersioni F e I, l'essiccamento è stato condotto in presenza di due diversi *filler*: il trealosio diidrato e la CMC. Il trealosio, oltre a essere un agente riempitivo in grado di rimpiazzare le molecole d'acqua evaporate durante l'essiccamento, è un ingrediente funzionale sfruttato in ambito cosmetico per le sue proprietà idratanti [Ohtake *et al*, 2011].

Le polveri ottenute sono state recuperate manualmente dalla camera di raccolta e dal ciclone separatore dello *spray dryer*, per poi essere attentamente esaminate al fine di verificarne l'aspetto. Successivamente sono state pesate accuratamente su bilancia analitica e conservate in fiale sigillate a temperatura ambiente.

2.1 Resa del processo di spray drying

La resa percentuale del processo di *spray drying* è stata calcolata come il rapporto tra la quantità di polvere recuperata nella camera di raccolta e nel ciclone separatore dello *spray dryer* dopo il trattamento di essiccamento e il solido teorico presente all'interno di ogni dispersione. Inoltre, si è tenuto conto del fatto che le formulazioni di tensioattivi sono state diluite 1:1 con acqua deionizzata: il valore relativo alla quantità di prodotto effettivamente sottoposta a *spray drying* è stato quindi ridotto del 50%.

Oltre a calcolare la resa percentuale del processo di *spray drying*, è stata determinata la percentuale di incremento della resa di ciascuna dispersione rispetto a quella della dispersione B e rispetto alla resa della dispersione C (1^A e 2^A prova).

3. RICOSTITUZIONE DELLE POLVERI OTTENUTE PER *SPRAY DRYING*

La polvere ottenuta da ciascuna dispersione è stata ricostituita mediante l'aggiunta di un'opportuna quantità di acqua. Le dispersioni estemporanee così ottenute sono state caratterizzate. La ricostituzione delle dispersioni è stata effettuata sia delle polveri ottenute mediante il processo di *spray drying* sia delle compresse ottenute per compattazione di tali polveri.

Le dispersioni estemporanee sono state preparate ricostituendo ciascuna delle polveri ottenute dalle dispersioni B, C, F e I con 1 g di acqua deionizzata. Per calcolare la quantità di polvere da utilizzare per ogni tipo di dispersione, è stata utilizzata la seguente equazione:

$$\text{solido teorico (g)} : \text{quantità di soluto nella formulazione originale (g)} = x : 1 \text{ g}$$

Il solido teorico corrisponde alla percentuale di soluto nella dispersione originale moltiplicata per la quantità di formulazione effettivamente sottoposta al processo di *spray drying*. Le quantità calcolate di polvere da ricostituire con 1 g di acqua deionizzata sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: Quantità di polvere da ricostituire con 1 g di acqua deionizzata.

Polvere	Quantità (g)
B	0,097
C [#]	0,130
F	0,133
I	0,128

[#]C: 1^A e 2^A prova

Le polveri sono state pesate su bilancia tecnica e successivamente poste in diversi contenitori di miscelazione, aggiungendo a ognuno di questi 1 g di acqua deionizzata. I prodotti ottenuti sono stati omogeneizzati per 1 min a 2000 rpm e successivamente sottoposti a 5 min di *defoaming* a 2200 rpm utilizzando il miscelatore planetario centrifugo.

Una dispersione liquida estemporanea è stata preparata anche a partire dalla ricostituzione di compresse ottenute comprimendo la polvere C. In questo caso, utilizzando la stessa equazione sfruttata per la ricostituzione della polvere C, sono state utilizzate due compresse, ognuna del peso di 0,065 g, al fine di ottenere 0,13 g di materiale da disperdere all'interno di 1 g di acqua deionizzata, la stessa quantità calcolata per la polvere C. Le compresse, alle quali è stato aggiunto 1 g di acqua deionizzata, sono state inserite nei contenitori di miscelazione ed omogeneizzate per 5 min a 2000 rpm, per poi essere sottoposte a 5 min di *defoaming* a 2200 rpm utilizzando il miscelatore planetario centrifugo.

Le dispersioni estemporanee preparate ricostituendo con acqua le polveri delle dispersioni B, C, F e I sono state valutate mediante osservazione diretta e confrontate tra loro.

È stato eseguito un confronto anche tra la dispersione estemporanea allestita a partire dalla polvere C e quella preparata ricostituendo le compresse ottenute comprimendo tale polvere.

4. CARATTERIZZAZIONE CHIMICO-FISICA DELLE DISPERSIONI DI TENSIOATTIVI

4.1 Caratteristiche organolettiche

Le caratteristiche organolettiche delle dispersioni acquose di tensioattivi sono state valutate, mediante osservazione diretta. Le caratteristiche prese in considerazione in queste valutazioni hanno incluso l'aspetto, il colore, la consistenza e la trasparenza delle dispersioni. Inoltre, sono stati valutati gli eventuali fenomeni di instabilità fisica delle dispersioni, come per esempio la separazione di fase.

4.2 Determinazione del pH

La misurazione del pH delle dispersioni acquose di tensioattivi è stata eseguita 20 min dopo la loro preparazione utilizzando un pH-metro a immersione LLG 7 - LLG Labware.

4.3 Determinazione della viscosità

Per verificare l'idoneità delle dispersioni mediante *spray drying*, prima di procedere al trattamento ne è stata misurata la viscosità. Le misurazioni sono state effettuate utilizzando un viscosimetro rotazionale Brookfield DV-II+, impiegando la girante 29, a una velocità di rotazione di 20 rpm e a una temperatura di 25 °C. La girante è stata immersa nella dispersione inserita in una *small cup*, un contenitore adattato alla misurazione di piccoli quantitativi di campione. Durante il riempimento della *small cup*, è stata prestata particolare attenzione al fine di evitare la formazione di bolle d'aria; inoltre, prima di procedere con la misurazione, ogni campione è stato lasciato stabilizzare per 5 min, per garantire l'assenza di bolle d'aria eventualmente formatesi durante il trasferimento del campione. Per assicurare l'uniformità della temperatura del campione, la *small cup* è stata coibentata con una camicia termostata. Per ciascuna dispersione sono stati registrati i valori di viscosità, espressi in centipoise (cP), di *shear stress* (in Pa), di *shear rate* (in s^{-1}) e di percentuale di torsione (% T).

5. CARATTERIZZAZIONE CHIMICO-FISICA DELLE POLVERI

5.1 Caratteristiche organolettiche

La valutazione delle caratteristiche organolettiche mediante osservazione diretta è stata effettuata anche per le polveri ottenute per *spray drying* delle dispersioni e a seguito della loro ricostituzione con acqua. Per quanto riguarda la valutazione visiva sono state prese in considerazione caratteristiche delle polveri come l'aspetto, il colore, la granulometria, la volatilità, l'elettrostaticità ed eventuali fenomeni di aggregazione. Delle dispersioni ricostituite a partire dalle polveri sono stati valutati parametri come la velocità di solubilizzazione, il colore, la trasparenza, la fluidità, la *texture*, l'omogeneità, l'eventuale separazione di fase, le differenze e le analogie con le dispersioni originariamente formulate prima di essere sottoposte allo *spray drying*.

5.2 Analisi termogravimetrica

L'analisi termogravimetrica (TGA) è un metodo analitico previsto dalla Farmacopea Europea che consente di determinare la quantità di acqua presente come umidità residua in un campione, attraverso un processo di riscaldamento controllato. Questa tecnica, che misura la variazione ponderale della sostanza analizzata, fornisce anche informazioni in merito alla sua composizione quali-quantitativa e sulla sua cinetica di degradazione termica.

Campioni di circa 15-20 mg di tutte le polveri ottenute per *spray drying* delle dispersioni acquose di tensioattivi, sono stati introdotti nel crogiolo del termogravimetro TGA 4000 Perkin Elmer. L'analizzatore termogravimetrico è costituito da un crogiolo di ceramica, posto all'interno di una fornace con atmosfera controllata e collegato a una bilancia di precisione. La curva termica ottenuta dalla TGA mostra la temperatura sull'asse delle ascisse e la variazione percentuale di peso sull'asse delle ordinate.

Le condizioni del programma di riscaldamento sono state impostate nell'intervallo di temperatura 25 ÷ 550 °C, sotto flusso d'azoto di 20 mL/min e alla velocità di scansione di 10 °C/min. Il contenuto di umidità residua nei campioni è stato calcolato nell'intervallo di temperatura tra 25 °C e 125 °C.

5.3 Misura dell'angolo di riposo dinamico

La capacità di flusso delle polveri può essere influenzata da diversi fattori fisici, come la forma e le dimensioni delle particelle, nonché il contenuto di umidità [Frączek *et al*, 2007; Al-Hashemi *et al*, 2018]. La valutazione delle proprietà di scorrimento delle polveri riveste quindi un ruolo fondamentale per comprenderne le caratteristiche di manipolazione e processabilità, aspetti essenziali non soltanto nel settore farmaceutico ma anche in quello cosmetico e alimentare [Tan *et al*, 2015].

Il valore dell'angolo di riposo dinamico è stato misurato per le polveri B, C, E, F e I al fine di valutarne le proprietà di flusso. La determinazione è stata condotta impiegando un tamburo che ruotava attorno al suo asse orizzontale a velocità costante, permettendo di osservare il comportamento dei materiali durante il movimento. Il tamburo rotante aveva un diametro interno di 2,5 cm, una profondità di 1,4 cm e la sua base è stata ricoperta di nastro nero. Per l'esecuzione di ogni analisi sono stati caricati all'interno del tamburo campioni di 200 mg di polveri essiccate, impostando la frequenza di rotazione dell'agitatore ad asta IKA® RW 16 Basic a 3 Hz, equivalente a 180 rpm.

Il comportamento delle polveri all'interno del tamburo rotante è stato monitorato impiegando una fotocamera posizionata orizzontalmente rispetto all'asse centrale dell'apparecchiatura. L'analisi dei fotogrammi acquisiti (Figura 1) ha permesso di calcolare gli angoli compresi tra le linee di base e le linee tracciate sull'inclinazione di ciascun campione di polvere.

Successivamente, le polveri sono state classificate in base ai criteri stabiliti dalla Farmacopea Italiana (Tabella 5) [Farmacopea Ufficiale Italiana, XXII Ed.]. Questo approccio ha consentito di caratterizzare le proprietà di flusso dei diversi campioni in maniera standardizzata e riproducibile.

Tabella 5: Valutazione dell'attitudine allo scorrimento delle polveri.

Scala di attitudine allo scorrimento		
<i>Indice di comprimibilità (%)</i>	<i>Attitudine allo scorrimento</i>	<i>Indice di Hausner</i>
1-10	Eccellente	1,00-1,11
11-15	Buona	1,12-1,18
16-20	Discreta	1,19-1,25
21-25	Passabile	1,26-1,34
26-31	Scadente	1,35-1,45
32-37	Molto scadente	1,46-1,59
> 38	Estremamente scadente	> 1,60



Figura 1: Misura dell'angolo di riposo dinamico della polvere B.

6. PREPARAZIONE DI COMPRESSE COSMETICHE DI TENSIOATTIVI

Sulla base dei risultati di resa del processo di *spray drying* e di quelli dell'analisi termogravimetrica (TGA), per la preparazione di compresse di miscele di tensioattivi ricostituibili sono state selezionate le polveri ottenute dalle dispersioni B, C, F e I.

Le polveri sono state quindi sottoposte a compattazione mediante processo di compressione. Le comprimatrici semiautomatiche e automatiche, normalmente impiegate per la produzione di compresse su scala industriale, richiedono il caricamento di quantità di polvere nella tramoggia di carico dell'ordine di almeno qualche decina di g per avviare il processo.

In questo lavoro di tesi, invece, sono state allestite compresse utilizzando quantità di polvere pari a circa 80 mg. La compattazione è stata effettuata utilizzando una pressa manuale: le polveri sono state sottoposte a una forza di 10 Kg su una superficie di 0,28 mm². La camera di compressione della pressa manuale era costituita da un cilindro in acciaio temperato che presenta una cavità centrale, dove sono state posizionate le polveri da comprimere, e un foro nella parte inferiore, attraverso il quale è stato inserito un punzone in acciaio temperato; attraverso quest'ultimo è stata applicata, mediante azione manuale della pressa, la forza per comprimere le polveri. Le polveri, accuratamente pesate su bilancia tecnica, sono state introdotte all'interno della camera di compressione della pressa manuale.

Con tutte le polveri selezionate per la compattazione sono state allestite più compresse. Le polveri B e C sono state sottoposte a compressione per 1, 2 e 3 min, quelle F e I per 2 min. Una volta preparate, le compresse così ottenute (B, C, F e I) sono state conservate in contenitori ermeticamente sigillati e mantenuti in un ambiente asciutto e al riparo dalla luce diretta.

Delle compresse è stato valutato l'aspetto mediante osservazione visiva, considerando parametri come colore, forma, bordi e superficie, nonché la presenza di eventuali difetti strutturali.

6.1 Resistenza alla rottura delle compresse

La determinazione della durezza delle compresse B, C, F e I integre e prive di difetti è stata effettuata utilizzando il durometro multifunzione MultiTest 50 – Pharmatron.

Il durometro è costituito da due ganasce, una mobile e l'altra fissa, perpendicolari alla direzione del movimento. Durante l'analisi, da 3 a 5 unità di ciascuno dei lotti di compresse sono state posizionate singolarmente accanto alla ganascia fissa. Al momento dell'attivazione dello strumento, la ganascia mobile si è avvicinata progressivamente alle compresse in analisi fino a causarne la rottura. Per ogni compressa è stata registrata la forza richiesta per provocarne la rottura, espressa in *Newton* (N). Successivamente, per ciascuna tipologia di compressa analizzata sono stati calcolati i valori medi delle forze misurate e la deviazione *standard* (DS). La determinazione è stata effettuata sulle compresse ottenute per compattazione impiegando forze di 10 Kg/0,28 mm² per 2 min.

Il durometro multifunzione ha permesso di misurare anche le dimensioni e lo spessore delle compresse. Anche in questo caso, per ciascuna tipologia di compresse, sono stati calcolati i valori medi, espressi in mm, e la DS.

RISULTATI E DISCUSSIONE

1. CARATTERISTICHE ORGANOLETTICHE DI DISPERSIONI E POLVERI DI TENSIOATTIVI

Tutte le **dispersioni acquose di tensioattivi** presentavano una colorazione bianco-opaca e un odore caratteristico derivante dagli ingredienti presenti nella formulazione. L'aspetto era uniforme e privo di grumi o sedimenti, indice di buona stabilità del prodotto. Per quanto riguarda la consistenza e la sensazione al tatto, tutte le dispersioni erano molto fluide e quindi scorrevoli, ad eccezione della dispersione A che risultava più densa e viscosa.

Tutte le **polveri** ottenute per *spray drying* delle dispersioni di tensioattivi avevano un aspetto bianco-opaco e presentavano granulometria fine e uniforme, mostrando anche un certo grado di volatilità. Queste polveri risultavano leggermente appiccicose e tendevano a formare, durante la fase di raccolta dallo *spray dryer*, aggregati che tuttavia si disgregavano per semplice agitazione. Inoltre, manifestavano elettrostaticità, particolarmente evidente nel caso della polvere derivata dalla dispersione B, che non conteneva la gomma cationica Esaflor® Light. L'aggiunta della gomma cationica alle dispersioni non solo ha migliorato le caratteristiche delle polveri, ma è stata correlata a un aumento della resa del processo di *spray drying*, poiché è risultato più semplice il recupero delle polveri.

La polvere preparata dalla dispersione F, contenente trealosio diidrato, tendeva ad aderire maggiormente alle pareti del recipiente di raccolta, risultando di difficile manipolazione. Questo comportamento è imputabile all'elevata igroscopicità del trealosio. Inoltre, è noto che, al pari di altre molecole saccaridiche, durante l'essiccamento il trealosio viene sottoposto a temperature superiori a quella di transizione vetrosa con transizione da uno stato vetroso a quello amorfo, con conseguente formazione di particelle più soggette ad agglomerazione [Selvamuthukumar, 2019]. Al contrario, la polvere ottenuta dalla dispersione I, contenente CMC, presentava particelle di dimensioni maggiori dall'aspetto leggermente granuloso ed era più scorrevole e meno appiccicosa.

La ricostituzione delle polveri B, C, F e I ha portato al rapido ottenimento delle **dispersioni estemporanee** (Figure 2, 3).

Le polveri ottenute dal processo di *spray drying* generalmente mostrano un'elevata capacità di dissoluzione, grazie alla granulometria molto fine e al basso contenuto di acqua: è infatti noto che una ridotta quantità di umidità residua nelle polveri è in grado di migliorarne la solubilità [Felfoul *et al*, 2022; Qadri *et al*, 2023].

La dispersione estemporanea dalla polvere B (Figura 2), effettuata per omogeneizzazione con acqua mediante miscelatore planetario centrifugo, presentava un aspetto non uniforme a causa della distribuzione eterogenea della polvere nella dispersione; questa preparazione, mostrava infatti agglomerati di polvere bianco-opachi e zone più trasparenti prive di polvere. Ciò suggerisce che, per ottenere una dispersione estemporanea omogenea a partire dalla polvere B, sarebbe necessario ricorrere all'aggiunta alla formulazione di uno o più specifici ingredienti.

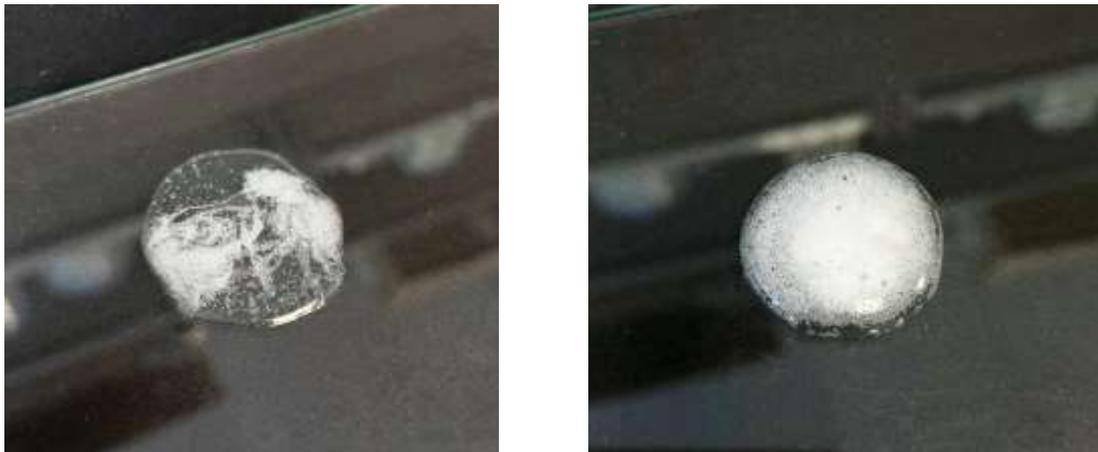


Figura 2: Dispersione estemporanea ottenuta per ricostituzione della polvere B (a sinistra) e della polvere C (a destra).

Anche la dispersione I (Figura 3), ottenuta dalla ricostituzione della polvere contenente CMC, presentava una *texture* non uniforme, con zone a concentrazione più elevata di polvere e zone più limpide. Le dispersioni ottenute estemporaneamente dalla ricostituzione delle polveri B e I mostravano una consistenza più fluida rispetto a quella delle dispersioni iniziali.

Al contrario, la dispersione ricostituita dalla polvere F (Figura 3), contenente trealosio diidrato, risultava molto omogenea e uniforme, senza grumi o agglomerati, aveva un aspetto bianco-latteo e una consistenza simile a quella della formulazione iniziale.

La dispersione ricostituita della polvere C (Figura 2) era più omogenea rispetto a quelle B e I, tuttavia presentava una leggera separazione di fase: ai margini laterali era limpida e trasparente, mentre nella zona centrale si presentava bianco-opaca e cremosa.



Figura 3: Dispersione estemporanea ottenuta per ricostituzione della polvere F (a sinistra) e della polvere I (a destra).

La ricostituzione delle compresse prodotte mediante compattazione della polvere C ha portato all'ottenimento della **dispersione estemporanea** raffigurata nella Figura 4.



Figura 4: Dispersione estemporanea ottenuta per ricostituzione delle compresse C.

Confrontando la dispersione ricostituita dalla polvere C (Figura 2) con quella ricostituita dalle compresse contenenti la stessa polvere (Figura 4), è possibile osservare che quest'ultima presentava un aspetto bianco-opaco molto più brillante ed omogeneo, ma soprattutto una consistenza più viscosa, morbida e cremosa, conferendo al prodotto una percezione di maggiore ricchezza ed efficacia. Questo comportamento può essere spiegato dall'instaurarsi tra le polveri di interazioni dovute alle forze sviluppatesi durante loro la compattazione.

2. DETERMINAZIONE DEL pH

I risultati di pH delle dispersioni di tensioattivi (A, B, C, F e I) sono stati riportati nella Tabella 6. Il pH delle dispersioni contenenti percentuali di gomma Esaflor® Light diverse da 0,2% (dispersione D, G e H) non è stato determinato in quanto piccole variazioni di concentrazione della gomma cationica non sono in grado di impattare significativamente sul pH della formulazione. Allo stesso modo è stato stabilito di non determinare il pH della dispersione E, in quanto la concentrazione di gomma Esaflor® Zero era troppo bassa (0,05%) per avere un impatto significativo sul pH.

Tabella 6: Valori di pH delle dispersioni di tensioattivi A, B, C, F e I.

Dispersioni	pH
A	9,11
B	8,97
C	9,50
F	9,17
I	9,16

Come previsto, le dispersioni di tensioattivi presentavano un pH alcalino. Per la formulazione di un prodotto finito, nello specifico di uno shampoo, utilizzando tali dispersioni come intermedi di preparazione, è necessario correggere il pH, al fine di raggiungere valori di pH compatibili con quello fisiologico della pelle, condizione fondamentale per garantire che il prodotto risulti delicato sulla pelle e non causi irritazioni. A questo scopo possono essere utilizzati per esempio acido citrico, acido lattico o acido glicolico.

3. DETERMINAZIONE DELLA VISCOSITÀ

I risultati della misurazione della viscosità delle dispersioni, effettuata mediante viscosimetro rotazionale di Brookfield DV-II+ (girante 29, 20 rpm, 25 °C) sono riportati nella Tabella 7. La viscosità della dispersione E, contenente lo 0,2% di gomma Esaflor® Light e lo 0,05% di Esaflor® Zero, non è stata misurata. È stato stabilito di non determinare questo valore perché la concentrazione di gomma Esaflor® Zero era troppo bassa per avere un impatto significativo sulla viscosità.

Tabella 7: Risultati dello studio reologico delle dispersioni allestite (SR: 5,00 s⁻¹).

Dispersioni	Viscosità (cP)	SS (Pa)	T (%)
A	951,4	47,60	20,3
B	571,8	28,80	12,3
C	717,0	35,90	15,3
D	1031,0	51,60	22,0
F	674,9	33,70	14,4
G	571,8	28,60	12,2
H	838,9	41,90	17,9
I	843,6	42,20	18,0

La misurazione della viscosità delle dispersioni ha mostrato valori compresi tra circa 570 cP (dispersione B) e 1030 cP (dispersione D). Le dispersioni A e D erano caratterizzate da valori di viscosità superiori a quelli ritenuti utili ai fini del loro trattamento con lo *spray dryer*: viscosità di troppo superiori a circa 500 cP, infatti, possono impedire il corretto pompaggio del campione, attraverso il tubo collegato alla pompa peristaltica, nella camera di essiccazione. Per questo motivo la dispersione A è stata diluita 1:1 con acqua deionizzata, generando la dispersione B, caratterizzata da minore viscosità (571,8 cP).

L'aggiunta di gomma Esaflor® Light (dispersioni C, D, E, F, G, H, I) aumentava la consistenza delle dispersioni in modo proporzionale alla sua concentrazione. Ad esempio, la dispersione D, contenente lo 0,5% di gomma, ha registrato il valore di viscosità più elevato (1031,0 cP), mentre i valori sono diminuiti progressivamente nel

caso delle dispersioni H (838,9 cP) e C (717,0 cP), contenenti rispettivamente lo 0,35% e lo 0,2% di Esaflor® Light. La dispersione G, preparata con la concentrazione di gomma più bassa, pari allo 0,1%, ha mostrato il valore di viscosità più basso (571,8 cP).

È interessante notare che, nonostante la minore concentrazione di gomma (0,2%), la dispersione I ha registrato un valore di viscosità leggermente maggiore rispetto a quello della dispersione H (843,6 cP vs. 838,9 cP): questo risultato può essere spiegato dalla capacità della CMC di idratarsi e rigonfiarsi in acqua, contribuendo in tal modo all'aumento della viscosità della dispersione.

La dispersione F, contenente il 2% di trealosio diidrato e lo 0,2% di Esaflor® Light, ha mostrato una viscosità maggiore rispetto alla dispersione B (674,9 cP vs. 571,8 cP) ma leggermente inferiore rispetto alla dispersione C con lo 0,2% di gomma Esaflor® Light (717,0 cP).

4. RESA DEL PROCESSO DI *SPRAY DRYING*

La valutazione della resa del processo di essiccamento delle dispersioni di tensioattivi è stata condotta per individuare con quali formulazioni fosse possibile produrre le rese di essiccamento più elevate. Si è quindi cercato di comprendere l'influenza dei vari ingredienti sulla resa complessiva del processo.

Oltre a calcolare la resa percentuale del processo di *spray drying*, è stata determinata la percentuale di incremento della resa di ciascuna dispersione rispetto alla resa della dispersione B e rispetto alla resa della dispersione C. Nel caso della dispersione C sono stati presi in considerazione i risultati di resa medi della 1^A e della 2^A prova di essiccamento (C1*) effettuate con 60 g di dispersione C. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 8.

La resa di estrazione delle dispersioni trattate è compresa tra il 53% e l'80% circa. La dispersione B, contenente la dispersione A diluita 1:1 con acqua deionizzata, ha mostrato il rendimento percentuale più basso (53,87%). Ciò suggerisce che per migliorare la resa di essiccamento è necessario aumentare la percentuale di soluto e quindi aggiungere uno o più eccipienti alla formulazione.

Tabella 8: Rese di spray drying e confronto dei risultati con quelli della resa della dispersione B e con la resa media della dispersione C (C1*).

Dispersioni	Resa (%)	Incremento vs. B (%)	Incremento vs. C1* (%)
B	53,87	---	-12,36
C1*	61,47	14,11	---
C2	80,71	49,82	31,30
D	57,23	6,24	-6,90
E	64,43	19,60	4,82
F	64,65	20,01	5,17
G	63,68	18,21	3,60
H	64,80	20,29	5,42
I	60,78	12,83	-1,12

C1*: media 1^A e 2^A prova, (61,47%, DS: 1,53)

La dispersione C contenente lo 0,2% di gomma Esaflor[®] Light, ha riportato risultati migliori in termini di resa rispetto alla dispersione B, pari al 61,47% (C1*).

Tutte le polveri ottenute attraverso il processo di *spray drying* sono risultate elettrostatiche a causa della carica negativa dei tensioattivi anionici. Per migliorare la maneggevolezza delle polveri è stata impiegata la gomma cationica Esaflor[®] Light. Questa gomma, comunemente impiegata nei prodotti cosmetici per la cura dei capelli per le sue proprietà condizionanti, risulta in grado di ridurre l'elettrostaticità delle polveri ottenute per essiccamento di tutte le dispersioni di tensioattivi, migliorando la resa di *spray drying*.

Per quanto riguarda la dispersione C, è risultata la resa più elevata nel caso dell'essiccamento della 3^A prova (C2, relativa alla dispersione trattata utilizzando 120 g di C), pari all'80,71%, a dimostrazione che l'efficienza del processo di *spray drying* aumenta all'incrementare del volume del liquido trattato (120 g vs. 60 g della prova C1*).

L'incremento della resa ottenuta nel caso della dispersione C, contenente lo 0,2% di Esaflor[®] Light, ha portato a testarne altre percentuali per identificare quella più efficace in termini di resa di essiccamento. Dal trattamento delle dispersioni contenenti lo 0,1% (dispersione G), lo 0,35% (dispersione H) e lo 0,5% (dispersione D) di gomma è emerso

che la resa della dispersione G è pari al 63,68%, quella della dispersione H al 64,80%, mentre quella della dispersione D al 57,23%.

Per quanto riguarda la dispersione E, in presenza dello 0,2% di Esaflor[®] Light e dello 0,05% di Esaflor[®] Zero è stata ottenuta una resa percentuale simile a quella calcolata nell'essiccamento della dispersione F, contenente lo 0,2% di Esaflor[®] Light e il 2% di trealosio diidrato (rispettivamente pari al 64,43%, e al 64,65%).

Per quanto riguarda la dispersione I, contenente la CMC, è emerso che l'efficacia di Esaflor[®] Light viene annullata, in quanto la resa percentuale nel processo di *spray drying* viene ridotta (60,78%). Questo indica che la CMC non funziona come *filler* durante il trattamento di *spray drying*, probabilmente a causa di interazioni elettrostatiche che si verificano tra i tensioattivi e la cellulosa, che non si instaurano invece con il trealosio.

5. ANALISI TERMOGRAVIMETRICA

L'analisi termogravimetrica (TGA) è stata effettuata per determinare il contenuto di acqua residua delle polveri ottenute mediante *spray drying* dalle dispersioni di tensioattivi e per studiarne il comportamento termico.

Per l'analisi TGA, sulla base delle percentuali di resa del processo di *spray drying*, e tenendo conto del successivo processo di compattazione, sono state selezionate le polveri preparate a partire dalle dispersioni B, C, E, F e I. Le altre polveri (D, G e H) sono state escluse anche perché contenenti concentrazioni di gomma Esaflor® Light inferiori a 0,2%, considerate le minime per l'ottenimento di rese di processo adeguate.

Nelle Figure 5 e 6 sono riportate le curve TGA delle polveri B e F. Per meglio evidenziare l'inizio e la fine delle variazioni di peso delle polveri sottoposte all'analisi termica, sono state riportate anche le derivate delle funzioni TGA (DTGA).

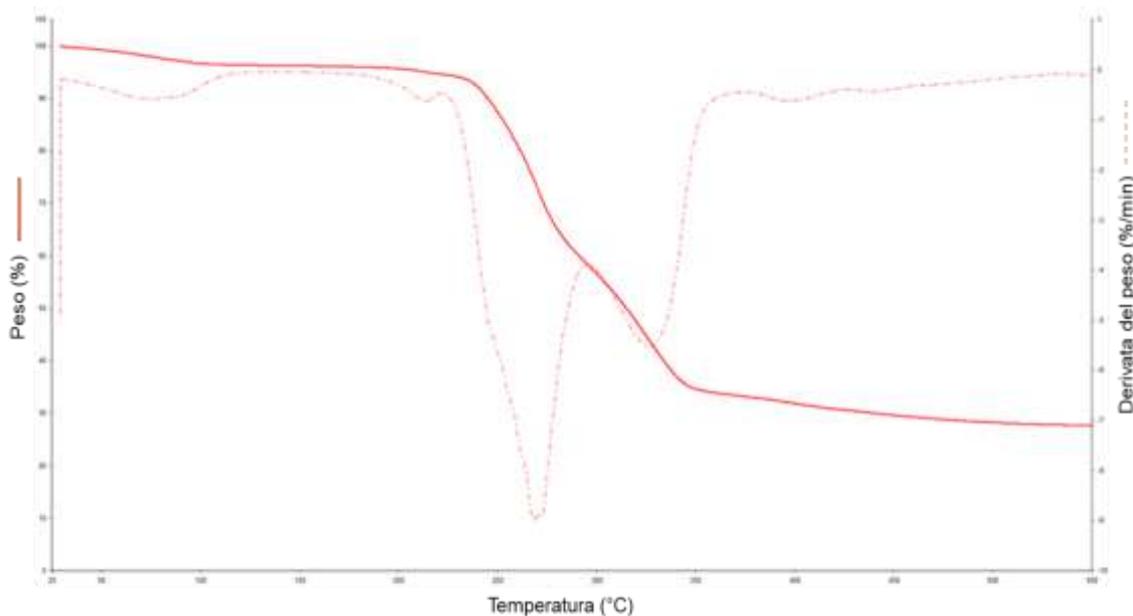


Figura 5: Profilo termogravimetrico (linea continua) e derivata (DTGA, linea tratteggiata) della polvere B.

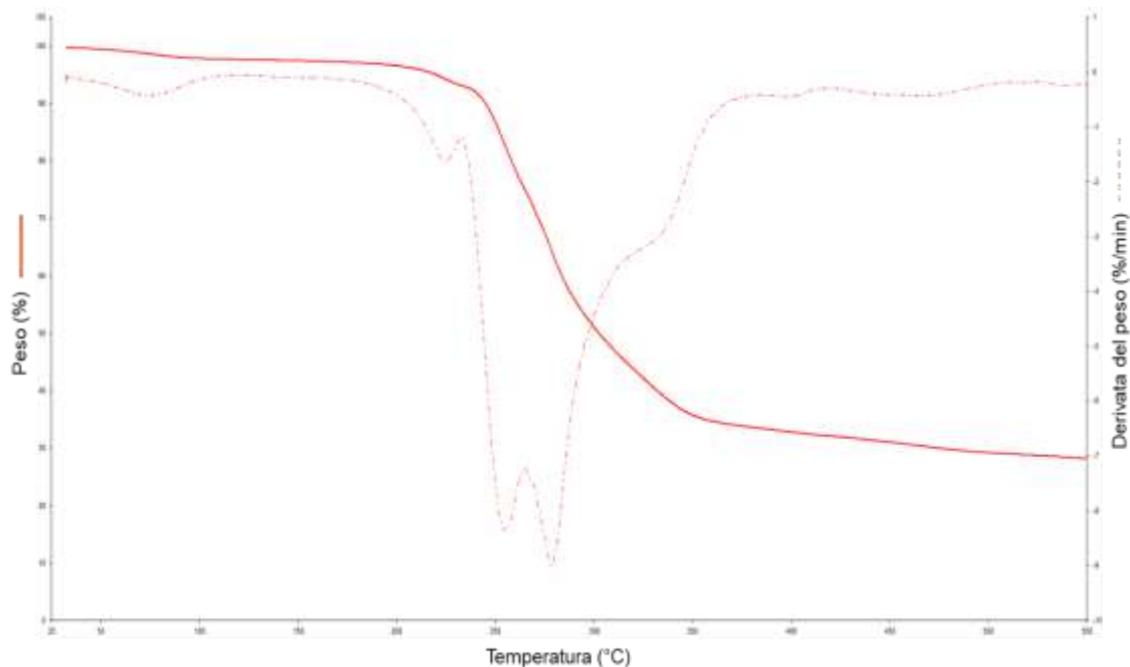


Figura 6: Profilo termogravimetrico (linea continua) e derivata (DTGA, linea tratteggiata) della polvere F.

Dai risultati TGA è emerso che l'essiccamento a spruzzo ha permesso di produrre polveri caratterizzate da comportamento termico pressoché identico. I termogrammi delle polveri B e F, riportati a titolo di esempio, hanno mostrato infatti un profilo di degradazione molto simile, con differenze minime imputabili alla diversa composizione delle dispersioni considerate (Figure 5 e 6).

In tutte le curve sono evidenti tre eventi distinti di perdita di massa: il primo, nell'intervallo di temperatura tra 25 °C e 125 °C, corrisponde all'evaporazione dell'acqua; in questo intervallo è stata calcolata la quantità di acqua residua nelle polveri. Determinare la percentuale di acqua in queste polveri è fondamentale: l'umidità residua potrebbe causare alterazioni dello stato fisico e compromettere la stabilità del materiale durante la conservazione.

Il secondo e il terzo intervallo di perdita di massa si sono verificati tra 220 °C e 340 °C e tra 340 °C e 530 °C rispettivamente e sono relativi alla decomposizione dei tensioattivi presenti nelle dispersioni sottoposte a TGA. Nel caso della coco-betaina e del miristoil glutammato sodico, potrebbe essersi verificata la rottura dei legami tra le catene di

carbonio e i gruppi amminici, generando prodotti secondari come ammoniaca o altri composti azotati. Invece nel caso del magnesio lauril solfato potrebbe essersi scisso il legame tra le catene di carbonio e i gruppi solfato [Weiss *et al*, 2018; Chen *et al*, 2022].

L'istogramma di Figura 7 mostra il confronto delle percentuali di acqua nelle diverse polveri in assenza (B) e in presenza di ingredienti aggiuntivi (C2, E, F e I). Dall'istogramma risulta evidente che questi ultimi non solo hanno permesso di aumentare la resa del processo di *spray drying* ma, a differenza della polvere contenente CMC (polvere I), lo hanno reso anche più efficiente, come risulta dal minore contenuto di acqua residua nelle polveri C2, E e F.

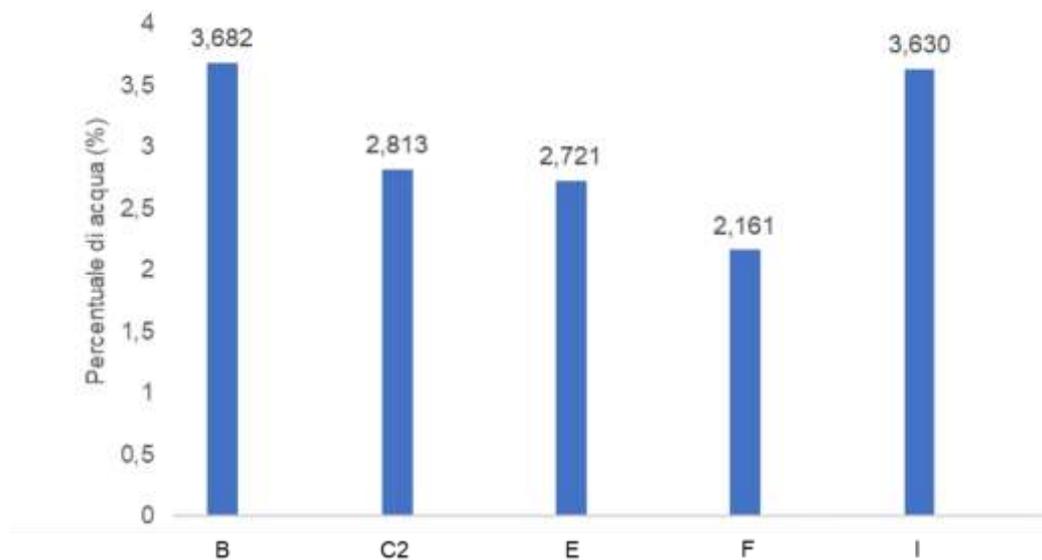


Figura 7: Percentuali di acqua residua nelle polveri B, C2, E, F e I (range 25 °C - 125 °C).

La polvere derivata dalla dispersione B ha un contenuto di acqua pari al 3,682%, superiore a quello di tutte le altre polveri essiccate. Questo suggerisce che l'aggiunta di adiuvanti alla dispersione di tensioattivi B ha reso più efficiente il processo di essiccamento. Infatti, la polvere C2, contenente anche lo 0,2% di gomma Esaflor® Light, ha mostrato un contenuto d'acqua inferiore, pari al 2,813%. La polvere E, contenente lo 0,2% di gomma Esaflor® Light e lo 0,05% di gomma Esaflor® Zero, ha portato a un processo di essiccamento ancora più efficace, con un contenuto d'acqua ridotto al 2,721%. Nella polvere derivata dalla dispersione F, contenente lo 0,2% di

gomma Esaflor® Light e il 2% di trealosio diidrato, il tenore di acqua è stato ulteriormente ridotto al 2,161%, ottenendo il miglior risultato in termini di essiccamento.

Al contrario, la polvere I, contenente lo 0,2% di gomma Esaflor® Light e lo 0,27% di CMC, ha registrato una percentuale di acqua più alta, pari al 3,630%. Questo incremento è attribuibile alla capacità della cellulosa di assorbire acqua, con conseguente idratazione e rigonfiamento. La presenza di CMC sembra quindi aver annullato l'effetto positivo dato dalla gomma Esaflor® Light: la resa del processo di *spray drying* si è infatti ridotta ed è aumentato (da 2,813 a 3,630, Figura 7) il contenuto di umidità residua, presentando un valore simile a quello osservato per la polvere B.

In conclusione, dallo studio TGA delle polveri è emerso che il processo di *spray drying* permette l'eliminazione pressoché completa dell'acqua: le percentuali di umidità residua infatti sono state in tutti i casi inferiori al 4%, valore considerato accettabile per garantire la stabilità chimico-fisica delle polveri e la loro conservazione [Rigamonti *et al*, 2008].

6. ANGOLO DI RIPOSO DINAMICO

Sulla base delle analisi effettuate, la misura dell'angolo di riposo dinamico delle polveri B, C, E, F e I non ha fornito risultati soddisfacenti, in quanto i campioni in esame hanno manifestato scarse proprietà di flusso.

La polvere B, ottenuta per *spray drying* della dispersione A diluita 1:1 con acqua deionizzata, ha fornito un valore misurabile pari a 58°, classificato come "estremamente scadente" secondo i criteri riportati nella Farmacopea italiana in vigore [Farmacopea Ufficiale Italiana, XXII Ed.].

Delle polveri C, F, E e I non è stato possibile effettuare la misurazione dell'angolo di riposo dinamico, in quanto hanno manifestato un comportamento molto coesivo e una forte tendenza ad aderire alle pareti del tamburo rotante utilizzato per l'analisi. Questo risultato suggerisce che l'aggiunta di ingredienti quali gomme cationiche come Esaflor® Light (polvere C) ed Esaflor® Zero (polvere E) o *filler* come trealosio diidrato (polvere F) e CMC (polvere I) alla dispersione di tensioattivi B non solo non ne migliora le proprietà di flusso ma, al contrario, sembra favorirne l'aggregazione e la compattazione durante il processo di movimentazione.

Da questi risultati emerge quindi la necessità di esplorare approcci alternativi per valutare le proprietà di manipolazione e processabilità delle polveri ottenute per *spray drying* di miscele di tensioattivi da usare per la formulazione di shampoo. Si potrebbe per esempio valutare di produrre polveri caratterizzate da granulometria maggiore. A questo scopo potrebbero essere utilizzati adiuvanti dell'essiccamento per l'ottenimento di polveri costituite da particelle di dimensioni maggiori. In aggiunta, o in alternativa, si potrebbe procedere con la modifica dei parametri di processo impostati per l'essiccamento mediante *spray drying*.

7. CARATTERIZZAZIONE DELLE COMPRESSE

I risultati del processo di *spray drying* e dell'analisi termogravimetrica (TGA) hanno condotto alla selezione delle polveri derivate dalle dispersioni B, C, F e I per il processo di compressione. In particolare, la polvere C è stata scelta poiché la presenza dello 0,2% di gomma Esaflor® Light ha permesso di migliorare sia la resa percentuale che l'essiccamento del processo di *spray drying*, riducendo la percentuale di umidità residua. La polvere F è stata scelta poiché anche il trealosio diidrato, utilizzato per le sue proprietà idratanti in ambito *haircare*, ha dimostrato di contribuire al miglioramento della resa e dell'essiccamento durante il processo di *spray drying* [Pye *et al*, 2012]. La polvere I è stata selezionata poiché la CMC, pur non migliorando significativamente né la resa percentuale del processo di *spray drying* né l'essiccamento della polvere, è in grado di agire sia come legante a secco sia come superdisgregante [Desai *et al*, 2016; Bansal *et al*, 2019; Steffens *et al*, 2021; Berardi *et al*, 2022]. Per questi motivi questo ingrediente è in grado di aumentare la coesione delle polveri e di conseguenza la durezza delle compresse, oltre a ridurre i tempi di disgregazione.

Tutte le compresse ottenute dalle polveri delle dispersioni selezionate erano caratterizzate da un aspetto bianco e da una forma circolare e regolare.

I risultati di resistenza alla rottura, di spessore e di diametro delle compresse B, C, F e I sono riportati nella Tabella 9. I valori medi della durezza delle compresse B, C, F e I sono stati ottenuti da misurazioni effettuate in triplo o in quintuplo su compresse intatte. I valori riportati nella Tabella 9 si riferiscono a compresse preparate mediante compattazione realizzata applicando una forza di compressione di 10 Kg/0,28 mm² per un tempo di 2 min, considerato ottimale in base ai risultati sperimentali ottenuti.

Le compresse B sono risultate compatte e hanno presentato una resistenza al saggio di determinazione della durezza superiore rispetto alle compresse F (10,13 N vs. 6,25 N). Tuttavia, queste compresse hanno mostrato una superficie ruvida e irregolare.

Tabella 9: Valori medi e deviazione standard (DS) di durezza, spessore e diametro delle compresse B, C, F e I.

Tipologia di compresse	Durezza		Spessore		Diametro	
	Media (N)	DS	Media (mm)	DS	Media (mm)	DS
B	10,13	3,15	2,80	0,45	6,10	0,00
C	---	---	3,64	0,15	6,10	0,00
F	6,25	0,50	3,29	0,31	6,10	0,18
I	13,60	4,93	2,71	0,10	6,10	0,05

A causa dell'elevata friabilità delle compresse C, non è stato possibile eseguire il saggio di determinazione della durezza. Quando la ganaschia mobile del durometro premeva sulla compressa appoggiata sulla ganaschia fissa, infatti, lo strumento non era in grado di rilevare alcun valore di resistenza alla rottura. Inoltre, numerose compresse di tipo C hanno presentato difetti visivi come bordi irregolari e frastagliati, nonché un'elevata friabilità e fenomeni di decalottaggio e delaminazione. Questi difetti sono attribuibili a una scarsa coesione tra le particelle di polvere costituenti la formulazione C, ipotesi supportata anche dal valore medio dello spessore delle compresse C (3,64 mm), più elevato rispetto alle compresse B (2,80 mm), F (3,29 mm) e I (2,71 mm). Tali risultati hanno suggerito che il processo di compressione diretta non sia riproducibile per questa formulazione, portando a prodotti finiti con scarse proprietà meccaniche e importanti difetti strutturali.

Le compresse F, a differenza delle compresse C, sono risultate compatte, con una struttura omogenea, bordi meno frastagliati e una certa resistenza alla prova di durezza (6,25 N). Inoltre, il valore di DS della resistenza alla rottura delle compresse F (0,50) ha mostrato una maggiore uniformità nei risultati rispetto alle compresse B (3,15) e I (4,93).

La presenza di CMC all'interno delle compresse I, un legante a secco, ha favorito lo sviluppo di forze di adesione più elevate tra le particelle della polvere, migliorando significativamente la compattazione delle polveri e la prestazione delle compresse al durometro. Le compresse I hanno infatti presentato un valore medio di resistenza alla rottura (13,60 N) circa doppio rispetto a quello delle compresse F (6,25 N). Le compresse I si sono inoltre distinte per una struttura molto regolare e omogenea, nonché per una superficie liscia e un aspetto quasi cristallizzato. Queste compresse erano anche molto compatte, come si può evincere dal loro spessore ridotto (2,71 mm) rispetto alle compresse C (3,64 mm) e F (3,29 mm), indice di un'elevata coesività delle particelle.

I valori medi del diametro di tutte le compresse sono risultati costanti e pari a 6,10 mm. Inoltre, tali valori sono stati caratterizzati da bassi livelli di DS, indicando un'elevata uniformità delle dimensioni delle compresse.

Come atteso, l'aspetto e la resistenza alla rottura e delle compresse sono strettamente correlati alla composizione della miscela di polveri sottoposta a compattazione.

CONCLUSIONI

Nel presente studio sono stati sviluppati intermedi produttivi solidi costituiti da tensioattivi delicati e destinati alla formulazione di shampoo per bambini, sotto forma di polveri o di compattati ricostituibili. Particolare attenzione è stata prestata alla scelta dei tensioattivi impiegati, non solo per definire le caratteristiche funzionali del prodotto ma anche per ottimizzarne le proprietà tecnologiche, al fine di ottenere un detergente delicato con buone proprietà lavanti e schiumogene. Sono state quindi selezionate tre diverse tipologie di tensioattivi: un tensioattivo anionico primario (magnesio lauril solfato), uno anfotero secondario (coco-betaina) e uno anionico delicato terziario (miristoil glutammato sodico).

Le dispersioni acquose dei tensioattivi sono state sottoposte ad essiccamento mediante *spray drying*. L'essiccamento effettuato in presenza di due gomme cationiche, Esaflor® Light ed Esaflor® Zero, e due agenti *filler*, la carbossimetilcellulosa e il trealosio diidrato, ha consentito di migliorare le rese di processo e di ottenere polveri caratterizzate da un contenuto di acqua molto basso, inferiore al 4% in tutti i casi, ma ridotta attitudine allo scorrimento.

In vista dell'ottenimento di polveri dotate di migliori proprietà di flusso, e quindi più adatte alla successiva fase di compattazione per la preparazione di pre-formulati produttivi sotto forma di compresse, in futuri lavori sperimentali sarà opportuno ricorrere alla modulazione dei parametri formulativi e delle condizioni operative del processo di *spray drying*.

Sulla base dei risultati ottenuti in questo lavoro sperimentale, è possibile affermare che le polveri ottenute mediante *spray drying* di dispersioni acquose contenenti tre diversi tensioattivi delicati hanno caratteristiche idonee, anche se migliorabili, al loro impiego da parte di aziende produttrici come intermedi produttivi per la formulazione di shampoo per bambini.

BIBLIOGRAFIA

- Aguiar JB, Martins AM, Almeida C, Ribeiro HM, Marto J. 2022. Water sustainability: A waterless life cycle for cosmetic products. *Sustainable Production and Consumption*. 32:35-51.
- AJ O'Lenick. 2005. *Surfactants: Strategic Personal Care Ingredients*. Allured Publishing Corporation.
- Alessandrini A, Piraccini BM. 2016. *Essential of Hair Care Cosmetics*. *Cosmetics*. 3(4):34.
- Al-Hashemi HMB, Al-Amoudi OSB. 2018. A review on the angle of repose of granular materials. *Powder technology*. 330:397-417.
- Ali N, Zohra RR, Qader SAU, Mumtaz M. 2015. Scanning electron microscopy analysis of hair index on Karachi's population for social and professional appearance enhancement. *International Journal of Cosmetic Science*. 37:312-320.
- Almis H, Bucak IH, Tanriverdi H. 2021. How safe are children's shampoos? *Medicine Science*. 10(2):334-7.
- Ananthapadmanabhan KP, Yang L, Vincent C, Tsaur L, Vetro K, Foy V, Zhang S, Ashkenazi A, Pashkovski E, Subramanian V. 2009. A novel technology in mild and moisturizing cleansing liquids. *Cosmetic Dermatology*. 22(6):307-316.
- Baki G, Alexander KS. 2015. *Introduction to cosmetic formulation and technology*. John Wiley & Sons.
- Bansal AK, Balwani G, Sheokand S. 2019. Critical Material Attributes in Wet Granulation. In: *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*. Academic Press.
- Beerling J, Gough T. 2013. Clean and green: A Review of Modern Day Surfactants and Emulsifiers. *Cosmetics & Toiletries*. 128:556.
- Benson HAE, Roberts MS, Leite-Silva VR, Walters K. 2019. *Cosmetic Formulation: Principles and Practice*. CRC Press.

Berardi A, Janssen PHM, Dickhoff BHJ. 2022. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, and crospovidone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 70:103261.

Berthet A, Spring P, Vernez D, Plateel G, Hopf NB. 2017. Ex vivo human skin permeation of methylchloroisothiazolinone (MCI) and methylisothiazolinone (MI). *Archives of toxicology*. 91:3529-3542.

Björklund S, Engblom J, Thuresson K, Sparr E. 2013. Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(5):638-645.

Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatias GN, Pathirana D, Garcia Bartels N. 2012. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatric dermatology*. 29(1):1-14.

Botvid S, Simonsen AB, Jørgensen C, Müller S, Kirkeby CS, Christensen AB, Johansen JD. 2023. Fragrance allergens in cosmetic products marketed for children in Denmark. *Contact Dermatitis*. 89(5):374-381.

Bouillon C, Wilkinson J. 2005. *The science of hair care*. Taylor & Francis Group.

Brito I, Ferreira SM, Santos L. 2023. On the Path to Sustainable Cosmetics: Development of a Value-Added Formulation of Solid Shampoo Incorporating Mango Peel Extract. *Cosmetics*. 10(5):140.

Butta M. 2018. Preparazione per spray drying e caratterizzazione di microparticelle di sericina da Bombyx mori. Tesi di Laurea.

Canavez ADPM, de Oliveira Prado Corrêa G, Isaac VLB, Schuck DC, Lorencini M. 2021. Integrated approaches to testing and assessment as a tool for the hazard assessment and risk characterization of cosmetic preservatives. *Journal of Applied Toxicology*. 41(10):1687-1699.

Céline C, Nidia AR, Bérénice B, Laurence C. 2023. A review of homemade cosmetics based on a study of 150 blogs and their authors. *International Journal of Cosmetic Science*. 45:539-547.

Celleno L. 2008. Dermatologia cosmetologica. Tecniche Nuove.

Chen P, Gong M, Chen Y, Zhou Z, Liu M, Fang Y, Chen W, Yang H, Chen H. 2022. Thermal decomposition pathways of phenylalanine and glutamic acid and the interaction mechanism between the two amino acids and glucose. *Fuel*. 324:124345.

Cheng KC, Khoo ZS, Lo NW, Tan WJ, Chemmangattuvalappil NG. 2020. Design and performance optimisation of detergent product containing binary mixture of anionic-nonionic surfactants. *Heliyon*. 6(5):e03861.

Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. 2003. Ceramides and skin function. *American Journal of Clinical Dermatology*. 4(2):107-129.

Colombo P, Alhaique F, Caramella C, Conti B, Gazzaniga A, Vidale E. 2015. *Principi di tecnologie farmaceutiche*. Casa Editrice Ambrosiana.

Corazza M, Lauriola MM, Zappaterra M, Bianchi A, Virgili A. 2010. Surfactants, skin cleansing protagonists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 24:1-6.

Cornwell P, Goodwin J. 2012. Designing mild personal care products: A case study. *Cosmetics & Toiletries*. 127(10):706-716.

Cornwell PA. 2018. A review of shampoo surfactant technology: consumer benefits, raw materials and recent developments. *International Journal of Cosmetic Science*. 40(1):16-30.

Couteau C, Diarra H, Schmitt Z, Coiffard L. 2019. Study of the composition of 140 shampoos: similarities and differences depending on the sales channel used. *European Journal of Dermatology*. 29(2):141-159.

Crescentini C. 2023. Viscosizzazione di tensioliti - Consigli pratici per la formulazione. *Cosmetic Technology*. 26(5):62-63.

Crowther JM. 2021. Understanding humectant behaviour through their water-holding properties. *International Journal of Cosmetic Science*. 43(5):601-609.

D'Agostinis G, Mignini E. 2014. *Manuale del cosmetologo. Strategie formulative e sviluppo prodotto. Tecnologie produttive e distributive. Discipline di supporto all'innovazione e alla supply chain*. II edizione. Tecniche Nuove.

- Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. 2018. The relationship between skin function, barrier properties and body-dependent factors. *Skin Research and Technology*. 24(2):165-174.
- Dall'Oglio F, Tedeschi A, Puglisi G, Carbone C. 2011. Principi di cosmetologia. In: *Le basi della dermatologia*. Springer.
- Darbre PD, Harvey PW. 2008. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *Journal of Applied Toxicology*. 28(5):561-78.
- Darlenski R, Fluhr JW. 2023. How do the skin barrier and microbiome adapt to the extra-uterine environment after birth? Implications for the clinical practice. *International Journal of Cosmetic Science*. 45(3):288-298.
- de Groot AC, Veenstra M. 2010. Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. *Contact Dermatitis*. 62(4):221-224.
- Deraison C, Bonnard C, Lopez F, Besson C, Robinson R, Jayakumar A, Wagberg F, Brattsand M, Hachem JP, Leonardsson G, Hovnanian A. 2007. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Molecular Biology of the Cell*. 18(9):3607-3619.
- Desai PM, Liew CV, Heng PWS. 2016. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 105(9):2545-2555.
- Draelos ZD. 2010. Essentials of Hair Care often Neglected: Hair Cleansing. *International Journal of Trichology*. 2(1):24-29.
- Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. 2019. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 33:15-24.
- D'Souza P, Rathi SK. 2015. Shampoo and Conditioners: What a Dermatologist Should Know? *Indian Journal of Dermatology*. 60(3):248-54.
- Dun J, Osei-Yeboah F, Boulas P, Lin Y, Sun CC. 2018. A systematic evaluation of dual functionality of sodium lauryl sulfate as a tablet lubricant and wetting enhancer. *International Journal of Pharmaceutics*. 552(1-2):139-147.

Eyjolfsson R. 2015. Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets. Academic Press.

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII Edizione – FUI. 2008

Felfoul I, Burgain J, Perroud C, Gaiani C, Scher J, Attia H, Petit J. 2022. Impact of spray-drying conditions on physicochemical properties and rehydration ability of skim dromedary and cow's milk powders. *Drying Technology*. 40(3):665-677.

Frączek J, Złobecki A, Zemanek J. 2007. Assessment of angle of repose of granular plant material using computer image analysis. *Journal of Food Engineering*. 83(1):17-22.

Furdon SA, Clark DA. 2003. Scalp hair characteristics in the newborn infant. *Advances in Neonatal Care*. 3(6):286-296.

Garcia-Hidalgo E, Schneider D, von Goetz N, Delmaar C, Siegrist M, Hungerbühler K. 2018. Aggregate consumer exposure to isothiazolinones via household care and personal care products: Probabilistic modelling and benzisothiazolinone risk assessment. *Environment International*. 118:245-256.

Giulivo M, Lopez de Alda M, Capri E, Barceló D. 2016. Human exposure to endocrine disrupting compounds: their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. *Environmental Research*. 151:251-264.

Grant RL, Yao C, Gabaldon D, Acosta D. 1992. Evaluation of surfactant cytotoxicity potential by primary cultures of ocular tissues: I. Characterization of rabbit corneal epithelial cells and initial injury and delayed toxicity studies. *Toxicology*. 76(2):153-176.

Gubitosa J, Rizzi V, Fini P, Cosma P. 2019. Hair Care Cosmetics: From Traditional Shampoo to Solid Clay and Herbal Shampoo, A Review. *Cosmetics*. 6(1):13.

Güzel Bayülken D, Ayaz Tüylü B. 2019. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of some paraben esters on human peripheral lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*. 42(4):386-393.

Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Rodrigues AE, Ferreira ICFR, Barreiro MF. 2018. Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. *Molecules*. 23(7):1571.

- Hoeger PH, Enzmann CC. 2002. Skin Physiology of the Neonate and Young Infant: A Prospective Study of Functional Skin Parameters During Early Infancy. *Pediatric Dermatology*. 19(3):256-262.
- Hofmann E, Schwarz A, Fink J, Kamolz LP, Kotzbeck P. 2023. Modelling the Complexity of Human Skin in Vitro. *Biomedicines*. 11(3):794.
- Houben E, De Paepe K, Rogiers V. 2007. A Keratinocyte's Course of Life. *Skin Pharmacology and Physiology*. 20(3):122-132.
- Iacobelli S, Commins M, Lorrain S, Gouyon B, Ramful D, Richard M, Grondin A, Gouyon JB, Bonsante F. 2023. Paraben exposure through drugs in the neonatal intensive care unit: a regional cohort study. *Frontiers in Pharmacology*. 14:1200521.
- Imokawa G, Akasaki S, Minematsu Y, Kawai M. 1989. Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Archives of Dermatological Research*. 281(1):45-51.
- Jackson-Browne MS, Henderson N, Patti M, Spanier A, Braun JM. 2019. The Impact of Early-Life Exposure to Antimicrobials on Asthma and Eczema Risk in Children. *Current Environmental Health Reports*. 6(4):214-224.
- Jamshidian M, Savary G, Grisel M, Picard C. 2014. Stretching properties of xanthan and hydroxypropyl guar in aqueous solutions and in cosmetic emulsions. *Carbohydrate Polymers*. 112:334-341.
- Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. 1998. Development of skin barrier function in premature infants. *Journal of Investigative Dermatology*. 111(2):320-326.
- Klein K, Palefsky I. 2007. *Handbook for Cleaning/Decontamination of Surfaces*. Elsevier.
- Kuehl BL, Fyfe KS, Shear NH. 2003. Cutaneous cleansers. *Skin Therapy Letter*. 8(3):1-4.
- Levin J, Maibach H. 2005. The correlation between transepidermal water loss and percutaneous absorption: an overview. *Journal of Controlled Release*. 103(2):291-299.

Lilienblum W. 2016. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)- Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 82:156.

Lund CH, Osborne JW, Kuller J, Lane AT, Lott JW, Raines DA. 2001. Neonatal skin care: clinical outcomes of the AWHONN/NANN evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses and the National Association of Neonatal Nurses. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 30(1):41-51.

Marsh J, Gray J, Tosti A. 2015. *Healthy Hair*. Springer.

Martins AM, Marto JM. 2023. A Sustainable Life Cycle for Cosmetics: From Design and Development to Post-Use Phase. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 35:101178.

Moore F, Okelo G, Colón I, Kushner J 4th. 2010. Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate. *International Journal of Pharmaceutics*. 400(1-2):37-41

Moore PN, Puvvada S, Blankschtein D. 2003. Challenging the surfactant monomer skin penetration model: Penetration of sodium dodecyl sulfate micelles into the epidermis. *Journal of Cosmetic Science*. 54:29-46.

Myers D. 2020. *Surfactant science and technology*. John Wiley & Sons.

Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. 2008. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *Journal of Investigative Dermatology*. 128(7):1728-1736.

Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. 2021. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. *Environmental Research*. 198:110488.

Ohtake S, Wang YJ. 2011. Trehalose: Current Use and Future Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100(6):2020-2053.

Oikonomou EK, Berret JF. 2021. Advanced eco-friendly formulations of guar biopolymer-based textile conditioners. *Materials*. 14(19):5749.

Oranges T, Dini V, Romanelli M. 2015. Skin Physiology of the Neonate and Infant: Clinical Implications. *Advances in Wound Care*. 4(10):587-595.

Panico A, Serio F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A, De Giorgi M, Guido M, Congedo M, De Donno A. 2019. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 60(1):E50-E57.

Penazzi G. 2020. *Come sono fatti i cosmetici: Guida pratica alla lettura dell'INCI*. Edra.

Pereira Reginatto F, Silva ISB. 2016. The Main Neonatal Dermatological Findings: A Review. *European Medical Journal Dermatology*. 4(1):111-118.

Poddębniak P, Kalinowska-Lis U. 2024. A Survey of Preservatives Used in Cosmetic Products. *Applied Sciences*. 14(4):1581.

Prud'homme RK. 2017. *Foams: Theory, Measurements and Applications*. Routledge.

Pye S, Paul PK. 2012. Trehalose in hair care: heat styling benefits at high humidity. *Journal of Cosmetic Science*. 63(4):233-241.

Qadri T, Naik HR, Hussain SZ, Bhat TA, Naseer B, Zargar I, Beigh MA. 2023. Impact of spray drying conditions on the reconstitution, efficiency and flow properties of spray dried apple powder-optimization, sensorial and rheological assessment. *Heliyon*. 9(8):e18527

Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*.

Regolamento (UE) n. 1004/2014 della Commissione del 18 settembre 2014 che modifica l'allegato V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*.

Regolamento (UE) n. 2022/1181 della Commissione dell'8 luglio 2022 che modifica la premessa dell'allegato V del regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*.

Regolamento (UE) n. 2023/2055 della Commissione del 25 settembre 2023 recante modifica dell'allegato XVII del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) per quanto riguarda le microparticelle di polimeri sintetici. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea.

Rigamonti A, Fabris L. 2008. La fabbricazione industriale dei medicinali. Società Editrice Esculapio.

Rocca R, Acerbi F, Fumagalli L, Taisch M. 2022. Sustainability paradigm in the cosmetics industry: State of the art. *Cleaner Waste Systems*. 3:100057.

Roldan-Kalil J, Zueva L, Alves J, Tsytsarev V, Sanabria P, Inyushin M. 2023. Amount of Melanin Granules in Human Hair Defines the Absorption and Conversion to Heat of Light Energy in the Visible Spectrum. *Photochemistry and Photobiology*. 99(4):1092-1096.

Sakamoto K, Lochhead R, Maibach H, Yamashita Y. 2017. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*. Elsevier.

Salpekar AM, Augsburger LL. 1974. Magnesium lauryl sulfate in tableting: effect on ejection force and compressibility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 63(2):289-293.

Sasounian R, Martinez RM, Lopes AM, Giarolla J, Rosado C, Magalhães WV, Velasco MVR, Baby AR. 2024. Innovative Approaches to an Eco-Friendly Cosmetic Industry: A Review of Sustainable Ingredients. *Clean Technologies*. 6(1):176-198.

Schnuch A, Griem P. 2018. Fragrances as allergens. *Allergo Journal International*. 27(6):173-183.

Selvamuthukumar M. 2019. *Handbook on Spray Drying Applications for Food Industries*. CRC Press.

Sonawane SK, Shinde PP, Shelke SJ. 2021. Shampoos: Hair care cosmetics. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*. 12(2):102-106.

Soontravanich S, Munoz JA, Scamehorn JF, Harwell JH, Sabatini DA. 2008. Interaction Between an Anionic and an Amphoteric Surfactant. Part I: Monomer-Micelle Equilibrium. *Journal of Surfactants and Detergents*. 11:251-261.

Stamatas GN, Martin K. 2013. Baby Skin vs. Adult Skin Structure, Function and Composition. *Cosmetics & Toiletries*. 124(4):50-53.

Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. 2010. Infant Skin Microstructure Assessed In Vivo Differs from Adult Skin in Organization and at the Cellular Level. *Pediatric Dermatology*. 27(2):125-131.

Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. 2011b. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *International Journal of Cosmetic Science*. 33:17-24.

Stamatas GN, Walters RM, Martin K. 2011a. Formulating for the Unique Needs of Baby Skin. *Personal Care*. 6:31-36.

Steffens KE, Wagner KG. 2021. Immediate-Release Formulations Produced via Twin-Screw Melt Granulation: Systematic Evaluation of the Addition of Disintegrants. *AAPS PharmSciTech*. 22(5):183.

Tadros TF. 2014. *An Introduction to Surfactants*. De Gruyter.

Tan G, Morton DAV, Larson I. 2015. On the Methods to Measure Powder Flow. *Current Pharmaceutical Design*. 21(40):5751-5765.

Telofski LS, Morello AP 3rd, Mack Correa MC, Stamatas GN. 2012. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatology Research and Practice*. 198789.

Thombare N, Jha U, Mishra S, Siddiqui MZ. 2016. Guar gum as a promising starting material for diverse applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 88:361-72.

Thompson CJ, Ainger N, Starck P, Mykhaylyk OO, Ryan AJ. 2023. Shampoo Science: A Review of the Physiochemical Processes behind the Function of a Shampoo. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 224(3):2200420.

Trüeb RM. 2005. Dermocosmetic aspects of hair and scalp. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 10:289-292.

Trüeb RM. 2007. Shampoos: Ingredients, efficacy and adverse effects. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 5:356-365.

Uphues G. 1998. Chemistry of amphoteric surfactants. *Lipid/Fett*. 100(11):490-497.

Uzdrowska K, Górska-Ponikowska M. 2023. Preservatives in cosmetics technology. *Aesthetic Cosmetology and Medicine*. 12(2):73-78.

van Amerongen CCA, Ofenloch RF, Cazzaniga S, Elsner P, Gonçalo M, Naldi L, Svensson A, Bruze M, Schuttelaar MLA. 2021. Skin exposure to scented products used in daily life and fragrance contact allergy in the European general population – The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis*. 84(6):385-394.

Velasco MVR, Dias TCDS, Freitas AZD, Júnior NDV, Pinto CASDO, Kaneko TM, Baby AR. 2009. Hair fiber characteristics and methods to evaluate hair physical and mechanical properties. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(1):153-162.

Verhave BL, Nassereddin A, Lappin SL. 2024. *Embryology, Lanugo*. StatPearls Publishing.

Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. 2015. Newborn infant skin: Physiology, development, and care. *Clinics in Dermatology*. 33(3):271-280.

Walters RM, Fevola MJ, LiBrizzi JJ, Martin K. 2008. Designing cleansers for the unique needs of baby skin. *Cosmetics & Toiletries*. 123(12):53-60.

Weiss IM, Muth C, Drumm R, Kirchner HOK. 2018. Thermal decomposition of the amino acids glycine, cysteine, aspartic acid, asparagine, glutamic acid, glutamine, arginine and histidine. *BMC Biophysics*. 11:2.

Wilborn D, Amin R, Kottner J, Blume-Peytavi U. 2023. Skin Care in Neonates and Infants: A Scoping Review. *Skin Pharmacology and Physiology*. 36(2):51-66.

Wu S, Rietveld M, Hogervorst M, De Gruijl F, van der Burg S, Vermeer M, van Doorn R, Welters M, El Ghalbzouri A. 2022. Human Papillary and Reticular Fibroblasts Show Distinct Functions on Tumor Behavior in 3D-Organotypic Cultures Mimicking Melanoma and HNSCC. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(19):11651.

Yang FC, Zhang Y, Rheinstädter MC. 2014. The structure of people's hair. *PeerJ*. 2:e619.

Yu SH, Sood A, Taylor JS. 2016. Patch Testing for Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone-Methylisothiazolinone Contact Allergy. *JAMA Dermatology*. 152(1):67-72.

Yu Y, Yang W, Wang B, Meyers MA. 2017. Structure and mechanical behavior of human hair. *Materials Science and Engineering C*. 73:152-163.

Zawala J, Wiertel-Pochopien A, Kowalczyk PB. 2020. Critical Synergistic Concentration of Binary Surfactant Mixtures. *Minerals*.

Zheng YJ, Loh XJ. 2016. Natural rheological modifiers for personal care. *Polymers for Advanced Technologies*. 27:1664-1679.

SITOGRAFIA

Standard COSMOS <https://www.cosmos-standard.org/it/>