

# ACIDO 18 $\beta$ -GLICIRRRETICO IN COSMESI

*Bastoncini, stringhe o caramelle, la liquirizia è presente nei ricordi d'infanzia e adolescenza di tante generazioni.*

*Oggi la moderna cosmesi utilizza le sostanze estratte da questa radice, isolate e purificate, come ingredienti funzionali e caratterizzanti di diversi prodotti per l'igiene e la cura della pelle, grazie alle interessanti proprietà che vanno da quella antinfiammatoria a quella antibatterica.*

*\* Debora Cucci  
\* Silvia Vertuani  
\* Stefano Manfredini*

**I**l genere *Glycyrrhiza* appartiene alla famiglia della Fabaceae o Leguminose e comprende erbe perenni alte fino a un metro circa, con foglie composte imparipennate e fiori con colori variabili dal viola al bianco con sfumature intermedie e riuniti in infiorescenze.

È nativa delle regioni mediterranee, anche se oggi è una pianta molto diffusa in Europa, Australia, America. Predilige terreni calcarei e/o argillosi. È conosciuta anche come liquirizia, kanzoh, gancao e yasti-mandhu (Blumenthal *et al.*, 2002; Nomura *et al.*, 2002). Al genere appartengono all'incirca 30 specie tra cui *G. glabra* tipica della tradizione euro-

pea, più diffusa in Asia *Glycyrrhiza uralensis*, annoverata tra le 50 erbe fondamentali della Medicina Tradizionale Cinese e *Glycyrrhiza lepidota*, usata dai Dakota del Nord America a scopi medicinali. La liquirizia compare tra le piante terapeutiche descritte nel *Pen Tsao Ching*, il Compendio di Materia Medica cinese attribuito al saggio e imperatore cinese Shen Nung vissuto nel 3000 a.C.

È prescritta anche in numerosi rimedi della medicina tradizionale Kampo giapponese. Pure la tradizione occidentale fa riferimento a *Glycyrrhiza* e in particolare Ippocrate, nel III secolo a.C., ne cita l'uso per curare la tosse, l'asma e altre affezioni delle vie respiratorie, designandola come "la radice dolce", in greco *glukos riza* che evolve nella definizione del genere *Glycyrrhiza* e in latino *liquirizia*. Nel I secolo d.C. Plinio, nel *Naturalis Historia*, ne raccomanda l'uso come espettorante e come rimedio per il mal di stomaco. Il medico greco Dioscoride la prescrive contro il mal di gola e le affezioni gastrointestinali. Anche la medicina Ayurvedica indiana considera la radice di liquirizia come un espettorante, diuretico e utile nelle affezioni dell'apparato genitale femminile. Nel XII secolo la religiosa e naturalista tedesca Hildegard di Bingen la prescrive per problemi di cuore e di stomaco. I coloni del Nord America riportano la tradizione di bere decotti di liquirizia tra i nativi indiani come rimedio per tosse e costipazione e per mascherare il sapore amaro di altre piante: la glicirrizina infatti possiede un potere dolcificante circa 150-300 volte maggiore del saccarosio.

La pianta sviluppa un grosso rizoma da cui si estendono gli stoloni e le radici che vengono raccolte durante la stagione autunnale su piante di 3-4 anni e poi essicca-

te. Secondo la monografia ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), la radice di liquirizia contiene non meno del 4% di acido glicirrizico calcolato sul peso della droga essiccata.

### Composizione chimica

I principali componenti della radice di liquirizia sono:

- glicosidi triterpenici, di cui saponine 2-15%, principalmente acido glicirrizico, il 3  $\beta$ -diglucuronide dell'acido glicirretico, che si trova come miscela di sali di calcio e di potassio, miscela nota come glicirrizina;
- flavonoidi (1-2%) come la liquiritina;
- flavanoni come il glabrolo;
- isoflavonoidi come il glabrene;
- isoflavani come la glabridina;
- calconi come l'isoliquiritina;
- cumarine come la liqueumarina;
- polisaccaridi;
- oli essenziali (0.05%).

La glicirrizina è una miscela di sali di calcio e potassio dell'acido glicirrizico, la saponina idrolizzata da una glucuronidasi fornisce due mole di acido glucuronico e una mole di acido glicirretico.

L'acido glicirrizico si presenta come una polvere bianca, di sapore dolce caratteristico. Solubile in acqua e soluzione idroalcolica, a pH bassi solubile in glicerina e glicole propilenico.

Le saponine sono una classe di composti molto diffusa nelle piante, si tratta di metaboliti secondari che derivano dalla via dell'acido mevalonico deputati alla difesa delle piante e alla comunicazione chimica. Tra le saponine steroidee ci sono le rusco-genine, mentre tra le saponine triterpeniche la glicirrizina. Il nome di questi composti deriva dalle proprietà tensioattivi: sono infatti in grado di interagire con molecole idrofile con la porzione zuccherina e con

molecole idrofobe con la porzione triterpenica o steroidea. Abbassano la tensione superficiale dell'acqua e sotto agitazione in acqua danno schiumogenesi. Le proprietà di deterzione delle saponine sono conosciute da secoli, l'estratto di una pianta ricca in saponine, *Saponaria officinalis*, era infatti impiegato per la deterzione. Si ritiene che le piante usino le saponine per la difesa dalle aggressioni in particolare dai funghi.

In cosmesi le saponine possono

**Herbo Veneta**  
DROGHE VEGETALI, DERIVATI E AFFINI

*Herbo Veneta*  
Via Umbria, 24  
35043 Monselice (PD)  
Tel. 0429/781044 - Fax 0429/782899  
www.herboveneta.it info@herboveneta.it

**Azienda certificata ISO 9001**  
**Laboratorio autorizzato, dal Ministero della Sanità, alla produzione di "integratori alimentari" a nostro marchio o a marchio del cliente**

**PRODUZIONE E COMMERCIO DI:**  
Droghe Vegetali - Basi Composte - Infusi di Frutta-Tè  
Yerba Mate -Lecitina di Soia non OGM - Manna - Aloe  
Argille - Capsule - Linea Ginseng - Estratti Fluidi - Propoli  
Macerati Glicerinati - Tinture Madri - Henné - Liquirizia  
Oli Vegetali - Oli Essenziali - Pappa Reale - Polline  
Igienici-Cosmetica - Essenze - Incensi - Pot-Pourry

**Oggettistica**

TUV NORD  
TUV NORD Italia  
ECC  
ISO 9001

## GLI INGREDIENTI VEGETALI DI INTERESSE COSMETICO

Comunicare la presenza di attivi naturali in un cosmetico evoca sensazioni di armonia e benessere in chi lo sceglie. L'acido glicirretico è un attivo vegetale impiegato in particolare nei prodotti cosmetici rivolti a pelle sensibili e irritate, ma sono diversi i gruppi di sostanze vegetali di interesse cosmetico, vediamo quali:

- coloranti (antociani, flavonoidi, caroteni, naftochinoni, etc.);
- idrocolloidi (gomme e mucillagini);
- lipidi (oli, burri, cere);
- oli essenziali (o singoli componenti di oli essenziali come eucaliptolo);
- frazioni lipidiche (ceramidi, insaponificabili);
- frazioni isolate chimicamente omogenee (saponine, cumarine, flavonoidi, etc.);
- proteine (idrolizzati proteici di grano, riso, soia, avena, mandorle, orzo);
- fitosomi (per es. fitocomplessi di acido glicirretico con lecitina o di escina con lecitina e fitosteroli, si ottengono complessi meglio solvabili e più stabili delle singole molecole);
- estratti (idrosolubili e liposolubili);
- prodotti puri chimicamente definiti (acido glicirretico, bisabololo, escina,  $\gamma$ -orizanolo, ruscogenine).

essere aggiunte a shampoo, detersivi liquidi, dentifrici come emulsionanti e sostenitori di schiuma. Le saponine di *Camellia oleifera*, per esempio, sono state studiate (Yu-Fen Che *et al.*, 2010) per implementarne l'uso in cosmesi. Lo studio ha verificato un buon potere come sostenitore di schiuma di questi composti a fianco a un modesto potere detergente.

### Estratto vs prodotto chimicamente puro

Nel settore dei prodotti naturali, esistono diversi approcci all'uso dell'ingrediente fitocosmetico. L'impiego di prodotti puri, chimicamente definiti rispetto a quello di estratti vegetali da pianta fresca o droga appartiene a un approccio più recente. Dai prodotti finali dell'estrazione e mediante successive operazioni di concentrazione e purificazione si può giungere al prodotto puro: l'acido glicirretico

da estratti di liquirizia, il  $\gamma$ -orizanolo dall'olio di crusca di riso, l'escina da estratti di ippocastano, le ruscogenine dal rusco, gli antocianosidi da estratti di mirtillo. Alternativamente, l'utilizzo di prodotti naturali identici, ottenuti mediante processi sintetici o fermentativi, costituisce un altro approccio. Inserire un prodotto chimicamente puro in un fitocosmetico significa standardizzarne dosi ed effetti, garantire la riproducibilità e consentire una rigorosa analisi dei componenti sul cosmetico finito. Anche gli effetti biologici potranno essere di più immediata interpretazione, potendoli ricondurre alla dose del funzionale puro.

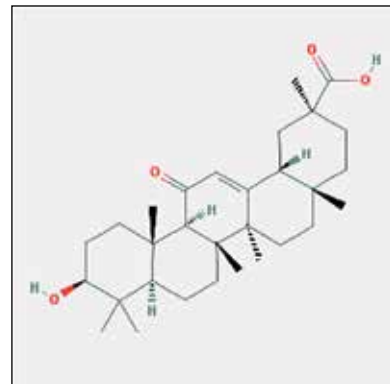
Dal punto di vista del formulatore rispetto all'impiego di un estratto, utilizzare un prodotto chimicamente definito significa:

- 1) incidere meno o consapevolmente sulle caratteristiche organolettiche del prodotto finito, odore, colore o eventuali opalescenze perché l'ingrediente inserito ha caratteristiche definite e note;
- 2) utilizzare un quantitativo inferiore, in quanto rispetto a un estratto, un prodotto puro è ovviamente più concentrato;
- 3) utilizzare un ingrediente meno destabilizzante sul prodotto finale. I solventi che si trascina un estratto fluido possono squilibrare il rapporto fase idrofila e lipofila della formulazione. La presenza di etanolo o glicoli associati a un estratto può incidere sul potere schiumogeno di un detergente. Un estratto lipofilo può impartire effetti sensoriali inattesi per la presenza di oli vegetali;
- 4) limitare la presenza di conservanti che non si è scelto di utilizzare ed eventualmente associati all'estratto;
- 5) verificare con maggiore accura-

tezza e immediatezza la qualità della materia prima ricevuta;

- 6) analizzare facilmente la quantità di attivo presente in un cosmetico finito.

### Acido 18 $\beta$ -glicirretico: proprietà chimico-fisiche e controllo qualità



L'acido 18- $\beta$ -glicirretico o enoxolone (acido 3-idrossi-11-ossolean-12-en-30-oico),  $C_{30}H_{46}O_4$ ; PM 470,68, CAS 471-53-4, è una polvere bianca o color crema chiaro. Praticamente insolubile in acqua, solubile in alcol etilico, etere, in piridina e in acido acetico, molto solubile in cloroformio e in diossano. Con p.f. di 296 °C. L'enoxolone è un complesso triterpenico ottenuto dall'acido glicirizico.

In soluzione acquosa acida assorbe nell'UV alla lunghezza d'onda di 254 nm, in soluzione alcalina assorbe alla lunghezza d'onda di 260 nm. L'esame per cromatografia su strato sottile (TLC) su lastre di gel di silice G, 250  $\mu$ m di spessore; eluente: cloroformio/acetone (4/1) mostra un coefficiente di migrazione  $R_f = 0,21$  sviluppabile con soluzione acida di potassio permanganato.

Uno studio di stabilità (Syed Ghulam Musharraf *et al.*, 2013) condotto sull'acido glicirretico mostra come il composto sia molto sensibile alla fotodegradazione e

al pH acido mentre sia relativamente stabile in ambiente alcalino, in condizioni di stress ossidativo, con calore secco e con calore umido. Nello studio si valida un metodo di analisi dell'acido glicirretico attraverso l'HPTLC in grado di verificare la stabilità del composto attivo di origine vegetale sottoposto a diverse condizioni di stress come richiesto dall'ICH (International Conference on Harmonization). L'HPTLC è una tecnica analitica molto diffusa nell'industria farmaceutica per la ricerca di contaminanti, pesticidi, micotossine e il controllo di qualità di ingredienti naturali (Choudhary N. *et al.*, 2011). In genere l'HPTLC fingerprint è scelto per analiti con polarità da media a moderata.

### Attività biologica dell'acido glicirretico e di altri composti di Glycyrrhiza

#### Attività antinfiammatoria

L'attività antinfiammatoria (Marjan Nassiri Asl *et al.*, 2008) dipende fondamentalmente da due meccanismi:

- 1) l'acido glicirretico ha una struttura planare molto simile alla molecola del cortisone, può pertanto sostituirsi al suo substrato e inibire l'enzima  $11\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi causando un accumulo di glucocorticoidi la cui inattivazione viene ritardata, con prolungamento dell'azione antiflogistica;
- 2) inibisce l'attivazione della via classica del complemento attraverso un meccanismo che dipende dalla conformazione molecolare dell'acido glicirretico.

Da uno studio *in vitro* condotto da Wang CY *et al.* nel 2011, si è visto che l'acido glicirretico e l'a-

cido glicirretico inibiscono la produzione di PGE<sub>2</sub>, specie reattive all'ossigeno (ROS) e ossido nitrico (NO) su un modello di macrofagi stimolati dai lipopolisaccaridi. I due attivi della liquirizia mostrano un effetto antinfiammatorio dose-dipendente. In letteratura sono riportati effetti di inibizione delle COX-2 e della Phospholipase A<sub>2</sub> riferiti sia alla radice di liquirizia come applicazione fitoterapica, sia al composto puro, l'acido glicirretico.

#### Azione anti-itching

Il meccanismo biologico con cui

insorge il prurito nella dermatite cronica non è definito e di conseguenza resta ancora da chiarire il meccanismo con cui l'acido glicirretico è in grado di ridurre questo sintomo. Alcuni studi sono stati condotti sul coinvolgimento di altri mediatori oltre all'istamina nel prurito cronico e cioè la sostanza P e le triptasi. In particolare è stato descritto (Akasaka Y *et al.*, 2011) il ruolo dell'acido glicirretico nella riduzione del prurito cronico associato alla sostanza P attraverso una riduzione del livello dei leucotrieni B(4) prodotti.



**CARLO SESSA S.P.A.**, nel corso della sua lunga attività, ha sviluppato cinque principali linee di prodotti, corredati da documentazione tecnico-analitica attestante la loro conformità alle principali normative vigenti.

- Materie Prime Farmacologicamente Attive (APIs)
- Piante medicinali ed aromatiche, spezie & tè, estratti vegetali e oli essenziali
- Prodotti e derivati dell'apicoltura
- Nutraceutici e ingredienti per l'industria alimentare
- Ingredienti per l'industria cosmetica

**ESPERIENZA E QUALITÀ DAL 1909**



Via Venezia, 39 - 20099 Sesto S. Giovanni - Milano  
Telefono: +39 02 240 20 51 - Fax: +39 02 242 80 70  
info@carlo sessa.it - www.carlo sessa.it

### **Proprietà antivirali e antibatteriche**

L'acido glicirretico ha attività antibatterica (Long DR *et al.*, 2013) e antivirale (Fiore C. *et al.*, 2008). L'efficacia antibatterica dell'acido glicirretico e di altri derivati della liquirizia è stata descritta (Marjan Nassiri Asl *et al.*, 2008) su *H. pylori*, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. erogene*, *B. subtilis*.

Le fonti storiche sull'uso delle specie di *Glycyrrhiza* includono antichi manoscritti provenienti dalla Cina, dall'India, dalla Grecia. Queste piante venivano usate per curare le infezioni virali del tratto respiratorio e le epatiti. Studi clinici controllati randomizzati confermano che la glicirizina e i suoi derivati riducono i danni epatocellulari nell'epatite B e C. Inoltre viene ridotto il rischio di carcinoma epatocellulare in caso di cirrosi indotta dal virus dell'epatite C. Studi condotti sugli animali dimostrano una riduzione della mortalità e dell'attività virale nell'encefalite da herpes simplex e nella polmonite da virus dell'influenza A. Studi *in vitro* rivelano un'attività antivirale contro HIV-1, SARS coronavirus, virus respiratorio sinciziale, arbovirus, vaccinia virus, virus della stomatite vescicolare. L'attività antivirale riguarda: inibizione degli enzimi preposti alla replicazione del virus dell'epatite B, riduzione della fluidità di membrana del virus dell'HIV-1 e quindi inibizione della capacità di fusione con le membrane cellulari dell'ospite, induzione dell'interferon gamma nelle T-cells, inibizione degli enzimi fosforilanti nel virus della stomatite virale, riduzione della latenza virale. Ricerche future sono necessarie per chiarire la potenza dei composti derivati dalla liquirizia nella prevenzione e nel trattamento della polmonite

da virus dell'influenza A e come terapia adiuvante nel trattamento di pazienti infetti da HIV e resistenti ai farmaci antiretrovirali.

### **Azione melanogenica e antiossidante**

Indagini epidemiologiche confermano che l'insorgenza di melanomi è strettamente connessa all'esposizione ai raggi UV che notoriamente aumentano la formazione dei ROS, i quali sono coinvolti in ogni step dello sviluppo di un cancro alla pelle. Un altro importante presupposto è che l'esposizione intensiva sia ai raggi UVA che ai raggi UVB riduce drasticamente la capacità dell'organismo di produrre sostanze antiossidanti naturali. Di conseguenza prima di un'intensa esposizione solare è importante l'impiego di antiossidanti per prevenire tumori cutanei. La glicirizina stimola la melanogenesi attraverso attivazione trascrizionale (Jongsung Lee *et al.*, 2005) e inibisce la crescita delle cellule del melanoma di tipo B16 inducendo un arresto del ciclo di crescita in G1. Da studi *in vitro* su linee cellulari si è visto che un trattamento con la glicirizina e col suo aglicone, l'acido glicirretico prima e durante un'intensa esposizione solare previene danni ossidativi (Rossi T, *et al.*, 2005).

### **Applicazioni dermatologiche**

La radice di liquirizia contiene flavonoidi, come la liquiritina e l'isoliquiritina, e triterpenoidi come la glicirizina, l'acido glicirretinico e composti cumarini. La fonte vegetale di questi prodotti è largamente diffusa e le condizioni economiche di approvvigionamento decisamente favorevoli, per questi motivi e per le loro proprietà uniche que-

sti composti offrono un gran numero di applicazioni. La radice di liquirizia viene impiegata in preparati per applicazioni locali per la dermatite atopica e l'iperpigmentazione e la riduzione di processi infiammatori. I suoi polifenoli, glabrene e isoliquiretigenin sono responsabili dell'azione antiossidante e dell'inibizione della biosintesi della melanina, ciò suggerisce l'impiego di isoflaveni e chalconi come skin-lightening. Inoltre la glabridina mostra effetti antinfiammatori, inibizione della melanogenesi e inibizione della pigmentazione dovuta a radiazioni UVB e dell'eritema nei guinea pigs quando applicata localmente. Il Licochalcon A è un potente inibitore della *inflammation facial redness* e previene danni cutanei dovuti a fotosposizione attraverso l'attività inibente sulle PGE<sub>2</sub> COX dipendenti.

La risposta infiammatoria cutanea è la normale reazione della pelle a un insulto come l'eccessiva esposizione solare. L'eccessiva esposizione ai raggi UVB induce una risposta infiammatoria acuta della pelle che si manifesta con l'insorgenza di eritema ed edema. La fotoeccitazione dei cromofori epidermici determina il rilascio cellulare di mediatori vasoattivi (istamina, acido arachidonico, PGE<sub>2</sub>, NO, etc.) che attivano il sistema micro capillare cutaneo determinando vasodilatazione (Dal Toso *et al.*, 2012). Una pelle sensibile reagisce in maniera parossistica a stimoli esterni come esposizione al sole, vento, freddo e trattamenti cosmetici.

"Pelle sensibile" è una espressione molto diffusa, ma cosa significa davvero? La sindrome della pelle sensibile è una condizione molto comune eppure ancora poco chiarita dal punto di vista patofisiologico (Hadar Lev-Tov *et al.*,

2012). Le persone con pelle sensibile lamentano sensazione di irritazione, bruciore e/pizzicore in particolare dopo applicazione di cosmetici decorativi, detergenti, prodotti per la protezione solare. Esiste una disproporzione tra la sensazione riferita dalla persona coinvolta e i dati oggettivi raccolti osservando la pelle, inoltre la durata e il tipo di decorso clinico e l'eritema che si manifesta non sono quelli noti associati a un processo infiammatorio o allergico tipico. La situazione può essere peggiorata dalle condizioni climatiche e riguardare anche aree diverse dal viso.

Alcune osservazioni sulla sindrome della pelle sensibile:

- si osserva un cambiamento dimensionale dei cheratinociti, lo strato corneo si assottiglia e si perdono in parte le funzioni barriera dell'epidermide con un aumento della permeabilità cutanea ad agenti irritanti;
- fondamentalmente non si tratterebbe di una risposta immunitaria, ma piuttosto di un fenomeno irritativo;
- la sintomatologia della dermatite da contatto in un soggetto con pelle sensibile peggiora con la deplezione delle ceramidi e quindi con la compromissione dell'effetto barriera;
- il quadro peggiora con pelli disidratate che perdono le funzioni di difesa del mantello idro-acido-lipidico e assorbono maggiormente agenti irritanti;
- nei soggetti con pelle sensibile peggiora l'eritema e questo suggerisce un coinvolgimento delle componenti vascolari cutanee e dei recettori sensoriali cutanei nella patogenesi della sindrome.

Una pelle sensibile è più soggetta a patologie e disturbi cutanei quali dermatite atopica, eritema, couperose e rosacea.

In tutti i casi di pelle sensibile o temporaneamente sensibilizzata da agenti esterni occorre:

- allontanare l'agente eziologico, laddove individuabile. Cause scatenanti una dermatite possono essere per esempio il contatto con sostanze come il lattice, piante, coloranti tessili, oggetti metallici, farmaci come la neomicina topica, etc.;
- instaurare un trattamento specifico che attenui i sintomi associati (tensione cutanea, disidratazione, eritema, prurito, pizzicore).

I più comuni farmaci locali utilizzati per il trattamento di una infiammazione sono i corticosteroidi. Inducono effetti antinfiammatori e antiproliferativi potenti e veloci. Queste molecole penetrano la membrana cellulare, qui si attivano e sono riconosciuti da siti recettoriali endonucleari dove interagiscono con l'RNA e influenzano la sintesi di nuove proteine e l'attività cellulare. In particolare i cortisonici topici producono: vasocostrizione; effetto inibente la proliferazione cellulare; effetto antinfiammatorio e immunodepressivo.

L'uso di un corticosteroide topico può però avere degli effetti collaterali. Considerando che spesso si è di fronte a quadri cronici con fasi di acuzie e di remissione, si presuppone pertanto un ricorso frequente alla terapia steroidea topica con effetti collaterali importanti e descritti in letteratura: paradossalmente fenomeni irritativi e di sensibilizzazione cutanea (per esempio con applicazione ripetuta su pieghe cutanee come le ascelle dove la maggiore umidità e temperatura agevola la penetrazione del farmaco), effetto proinfettivo (mascheramento o peggioramento di alcune infezioni batteriche);

acne steroidea, *striae distensae*, atrofia cutanea, teleangectasie, ipertricosi, dermatite periorale.

Sono riportati inoltre casi di DAC (dermatite allergica da contatto) associati a corticosteroidi.

Quando le terapie farmacologiche topiche sono frequenti come nel caso di soggetti con dermatite atopica si può sospettare anche sensibilizzazione agli eccipienti (es. alcoli della lanolina) generalmente impiegati nella formulazione di un medicinale. In effetti per tempi prolungati e di frequente il farmaco è stato applicato su una cute già in stato di squilibrio e quindi con maggiore permeabilità.

Una emulsione cosmetica emolliente e lenitiva formulata con ingredienti *cortison-like* offre molteplici vantaggi:

- 1) i funzionali *cortison-like* come l'acido glicirretico e la glicirrizina donano sollievo alla pelle irritata ma senza gli effetti collaterali tipici dei corticosteroidi;
- 2) si tratta di un cosmetico e quindi una formulazione creativa e ricca che può avvantaggiarsi della sinergia di più ingredienti multifunzionali, possono essere introdotti altri funzionali antiossidanti come il CoQ10, il tocoferolo, la carbocisteina, altri disarrossanti come il bisabololo, etc.;
- 3) possono essere impiegati quotidianamente come preventivi nello skin care e nel personal care in caso di pelle sensibile;
- 4) sono ingredienti importanti in paidocosmesi, sulla cute dei bambini che non ha ancora un mantello idroacidolipico in grado di proteggerla efficacemente;
- 5) possono essere aggiunti altri ingredienti con azione, per esempio, di ripristino della barriera cutanea come le ceramidi,



gli acidi grassi insaturi e altri emollienti vegetali;

- 6) l'emulsione può comunicare la sensazione di comfort e sollievo attraverso la scelta di un emulsionante "parlante" dal tocco decisamente "ricco".

Da sottolineare che l'attività antinfiammatoria dell'acido glicirretico può falsare i dati sull'efficacia di un prodotto solare. A tal proposito si è visto che la presenza di alcuni attivi può influenzare la determinazione del parametro SPF (Couteau C., *et al.* 2012). Nello studio sono stati presi in considerazione alcuni prodotti per la protezione solare in commercio e si è osservato che quando la formulazione contiene agenti lenitivi e antiarrossamento come bisabololo, allantoina e acido glicirretico il valore del SPF calcolato *in vitro* può essere nei fatti anche molto inferiore rispetto a quello dichiarato in etichetta. Quindi gli effetti antieritemigeni di questa classe di funzionali potrebbero portare a una sovrastima della protezione solare effettivamente impartita dalla performance dei filtri all'interno del veicolo considerato.

### L'acido glicirretico in cosmesi

Nel 2007 è stato pubblicato il *Final Report of the safe assessment of Glycyrrhetic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhisic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate and Potassium Glycyrrhizate* (CIR, 2007). L'Expert Panel del Cosmetic Ingredient Review (CIR) si è pronunciato sulla classe di materie

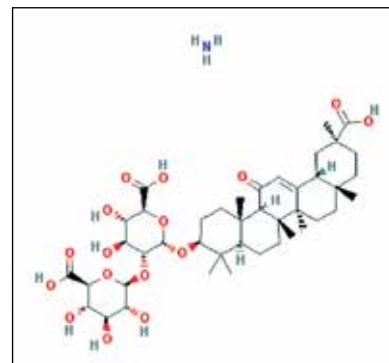
prime derivanti da *Glycyrrhiza* d'uso cosmetico. In questo testo il CIR precisa che i composti presi in esame in questo assessment non erano estratti fluidi o succhi o parti di pianta polverizzati bensì corpi chimicamente puri, isolati dalla pianta attraverso successivi step di estrazione e purificazione. Pertanto è fondamentale verificarne la contaminazione da pesticidi e metalli pesanti perché rientri nei limiti suggeriti all'industria. [The Panel advised the industry that total polychlorobiphenyl (PCB)/pesticide contamination should be limited to not more than 40 ppm, with not more than 10 ppm for any specific residue, and that toxic metal levels must not contain more than 3 mg/kg of arsenic (as As), not more than 0.002% heavy metals, and not more than 1 mg/kg of lead (as Pb)].

Il Panel stabilisce che anche se l'acido glicirrizico è tossico ad alte dosi e la sua ingestione può provocare effetti fisiologici, si tratta di una piccola tossicità acuta, a breve termine, subcronica o cronica, che non desta preoccupazione perché ci si aspetta un modesto assorbimento cutaneo e quindi si scongiurano rischi sistemici. Questi ingredienti non sono considerati irritanti, sensibilizzanti, fototossici o fotosensibilizzanti alle massime concentrazioni d'uso.

L'acido glicirretico usato dermatologicamente fino al 6% non è risultato irritante. Il CIR ha pertanto concluso che questi ingredienti sono considerati "safe" per le concentrazioni d'impiego e gli usi previsti.

A seguire vediamo alcuni derivati della glicirrizina e dell'acido glicirretico impiegati come funzionali nella formulazione di cosmetici.

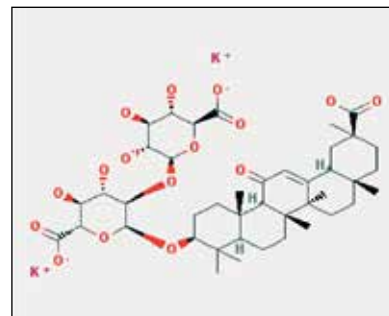
### Monoammonium Glycyrrhizinate



È una polvere igroscopica di colore dal bianco al giallino e di sapore dolce. Alle dosi di impiego è solubile in acqua, soluzione idroalcolica, gliceryn e propylene glycol. Ha un pH di 4.2.

Ha proprietà aromatiche e dolcificanti tipiche dei derivati da *Glycyrrhiza*, è impiegato nell'industria alimentare e farmaceutica. È elencato nel Codex Alimentarius ed è presente come monografia nella Farmacopea Europea. Ha proprietà farmacologiche come antimicrobico e antinfiammatorio. In cosmesi viene impiegato nello skin care e per le proprietà aromatiche in particolare in paste dentifrice e in lip balm.

### Dipotassium Glycyrrhizinate



È una polvere igroscopica di colore bianco-giallino e di sapore e odore dolci. Leggermente irritante per gli occhi come materia

# amiColon

## ... BENESSERE INTESTINALE



- DIGESTIONE LENTA E DIFFICILE
- GONFIORE ADDOMINALE
- FREQUENTE STANCHEZZA E SENSAZIONE DI DEBOLEZZA
- STIPSI



100 caps vegetali

Combinazione sinergica  
di fibre naturali  
di psillio e vitamina C  
per la salute  
del tuo intestino



**Amicolon** è una combinazione sinergica di erbe naturali e vitamina C. **Psillio**, ottima fonte di fibre, è una pianta che esercita un'azione emolliente e lenitiva sul sistema gastro-intestinale. **Chiodi di garofano**, **zenzero** e **rabarbaro** sono alcune delle fibre solubili naturali presenti nella formula che, unite insieme, facilitano un corretto transito gastro-intestinale favorendo la pulizia dell'intestino.

L'aggiunta di **vitamina C** completa il profilo del prodotto, contribuendo alla normale funzione del sistema immunitario.

**Amicolon** della Natural Point viene prodotto secondo elevati standard qualitativi, non contiene coloranti, dolcificanti. In vendita nelle erboristerie, farmacie e negozi di alimentazione naturale - Cod. Prodotto: 924870138



Natural Point srl  
via P. Mariani, 4 - 20128 Milano  
Tel. 02 27007247  
www.naturalpoint.it

prima da manipolare ma non irritante sulla pelle. Ha pH di 5.1 ed è solubile in acqua e leggermente solubile in etanolo, insolubile in oli vegetali. Si ottiene per via estrattiva dalla pianta, il primo prodotto che si ottiene è il Monoammonium Glycyrrhizinate, poi per aggiunta di KOH e rimozione e successiva evaporazione si ottiene il sale dipotassico. Ha proprietà aromatizzanti e dolcificanti.

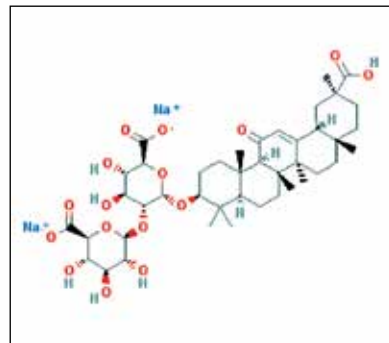
Presenta effetti farmacologici antibatterici, antivirali, antinfiammatori. Nello skin care e nel personal care funge da penetration enhancer, antiarrossamento, lenitivo del prurito e idratante. Ha proprietà tensioattive e autoemulsionanti che possono essere sfruttate nella stabilizzazione delle emulsioni. Nell'igiene orale è un ingrediente multifunzionale che coniuga il potere dolcificante e aromatizzante della liquirizia alle proprietà lenitive caratteristiche. Soddisfa i criteri BDIH e ECOCERT.

Anche il Potassium Glycyrrhizinate (KG) può essere veicolato in liposomi di lecitina di soia. Lo studio di Trotta M., *et al.*, del 2002 riguarda emulsioni O/W contenenti liposomi di KG per il trattamento di dermatiti acute e croniche. La particolarità del KG è che essendo dotato di proprietà emulsionanti è in grado di interagire coi lipidi liposomiali, in sostanza destrutturandoli e fluidificando il bilayer lipidico, si ottengono così dei liposomi elastici. Questi liposomi sono in grado di penetrare membrane con pori di diametro molto inferiore al diametro liposomiale. La struttura liposomiale viene però mantenuta quando questi vengono dispersi in un'emulsione O/W.

È stata studiata l'applicazione di alcuni sali della glicirrizina, tra

cui il dipotassico, nella realizzazione di sistemi di detersione delicata (Patent application number 20130143830). Alcuni tensioattivi, come gli alchilsolfati ad es. SLS o SLES, sono impiegati nella formulazioni di detergenti per il viso e il corpo in quanto formano una schiuma soffice, abbondante e cremosa con una struttura compatta e persistente, tuttavia possono irritare la pelle. I tensioattivi anionici in dipendenza dalla dose e dal modo d'impiego possono denaturare le proteine della pelle e destrutturare la funzione barriera della pelle provocando disidratazione e l'insorgenza di DIC. L'aggiunta di piccole dosi di sali ammoniaci, sodici o potassici di acido glicirrizico determina la formazione di micelle miste col tensioattivo primario, micelle più grandi e con struttura più rigida, quindi che interagiscono con difficoltà con la barriera cutanea. Lo studio riguarda anche prodotti leave-on, l'inserimento di derivati dell'acido glicirretico in prodotti che restino a contatto con la pelle si avvantaggia del potenziale lenitivo di questi ultimi sulle pelli molto delicate e sensibilizzate.

### Disodium Glycyrrhizinate

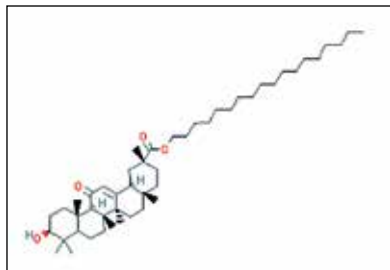


Polvere di colore giallo paglierino e di sapore dolce. Solubile in acqua e leggermente solubile in alcol. Proprietà farmacologiche antivirali, antibatteriche e antin-

fiammatorie. Impiegata nell'industria alimentare come aromatizzante ed edulcorante. Impiegato in cosmesi nel personal care e nello skin care.

Proprietà chimico-fisiche e applicazioni simili presenta il Trisodium Glycyrrhizinate.

## Stearyl Glycyrrhetinate



È una polvere di colore dal bianco al giallino e inodore. È lo stearilestere dell'acido glicirretico. È solubile in vaselina, oli minerali, polyethylene glycol, stearyl alcohol, molto poco solubile in acqua. In farmacologia viene impiegato come agente topico contro prurito e irritazioni. Viene usato in cosmesi, nel personal care e nell'oral health. Funziona da penetration enhancer, idratante, lenitivo e antiossidante. In particolare nella formulazione di prodotti specifici per pelli sensibilizzate da agenti esterni, detersione aggressiva, terapie topiche, esposizione al sole. La dose di impiego è 0.05-0.5%. In Giappone lo Stearyl Glycyrrhetinate è un ingrediente quasi-drug, impiegato allo 0.1% in preparazioni per la riduzione degli edemi. In un contorno occhi può essere impiegato come attivo anti-borse.

## Skin delivery: come migliorare?

Negli ultimi decenni sono stati messi a punto nuovi sistemi per il trasporto cutaneo di attivi funzionali (Ajazzudin S. Saraf, 2010).

Lo scopo è ottenere una velocità costante di rilascio del funzionale dalla preparazione topica e che l'attivo giunga al sito d'azione. Anche in fitocosmesi sono stati introdotti sistemi come liposomi, fitosomi, nanoemulsioni, nanoparticelle polimeriche, etc., che hanno molteplici vantaggi in quanto migliorano la solubilizzazione dell'attivo, la biodisponibilità, proteggono l'attivo vegetale dalla degradazione chimico-fisica, ne migliorano l'assorbimento potenziando l'efficacia.

I **liposomi** sono particelle sferiche costituite da uno o più strati concentrici di lipidi polari costituiti da una porzione idrofila e da una parte lipofila. I liposomi possono interagire sia con particelle liposolubili che con particelle idrosolubili, veicolandole. In genere i liposomi sono costituiti da fosfolipidi e vengono impiegati come sistemi di trasporto sia di farmaci che di funzionali vegetali, enzimi e vitamine migliorandone sensibilmente la cinetica di rilascio e la capacità di solubilizzazione. Un esempio di applicazione transdermica è rappresentato dai liposomi di catechine.

Uno studio recente (Li S *et al.*, 2012) si è occupato di sviluppare un nuovo sistema liposomiale topico di veicolazione dell'acido glicirretico (GA) nel trattamento di dermatiti croniche allergiche. I liposomi sono stati preparati con l'omogenizzazione ad alta pressione in un rapporto GA:Lys da 1:1 a 1:3. Buoni risultati ha fornito il rapporto molare 1:2, per la capacità di carico del GA e il grado di penetrazione osservato *in vivo*. Con questa tecnica sono stati preparati geli liposomiali di GA a tre diverse concentrazioni di attivo: 0.3, 0.6 e 0.9% per verificarne il grado di assorbimento

cutaneo e la funzionalità. L'efficacia antinfiammatoria si è rivelata dose-dipendente in relazione alla concentrazione di GA e si è verificato un buon grado di assorbimento con tutte le formulazioni liposomiali.

Le formulazioni in **microemulsione** si sono mostrate efficaci per l'applicazione topica di farmaci sia lipofili che idrofili (Kreilgaard M., 2002), negli ultimi anni sono state studiate quali alternativa ai veicoli convenzionali come idrogeli, emulsioni e liposomi. Il successo delle microemulsioni come veicoli di attivi sulla pelle dipende dalla eccezionale capacità solubilizzante. Occorre valutare però che le microemulsioni possono agire da penetration enhancer, con potere diverso a seconda degli oli e dei tensioattivi scelti, con possibile rischio di irritazione cutanea locale.

Anche nella scienza cosmetica l'impiego di microemulsioni come strategia formulativa presenta notevoli vantaggi (Azeem A. *et al.* 2008): si ottengono prodotti più funzionali per l'elevato potere solubilizzante sia di attivi idrosolubili che di attivi liposolubili, più stabili termodinamicamente, con un aspetto molto gradevole e una eccellente sensorialità. Le microemulsioni sono impiegate per la formulazione di prodotti sia per i capelli che per la pelle come idratanti, lenitivi, solari, antitranspiranti e detergenti.

Tutte le microemulsioni possono essere ottenute spontaneamente quando i rapporti tra olio, acqua e tensioattivi sono adeguati. La scelta delle dosi e delle caratteristiche strutturali intrinseche di una microemulsione ne condiziona la stabilità, l'efficienza e il potenziale irritativo sulla pelle. (Kogan A., Garti N., 2006)

Le microemulsioni sono miscele trasparenti, stabili, isotropiche di olio, acqua e tensioattivo, frequentemente in combinazione con un alcol grasso come surfattante. Per il grande potenziale nell'industria farmaceutica e alimentare queste formulazioni sono state ampiamente studiate dal punto di vista scientifico e tecnologico-applicativo durante le ultime decadi. L'uso delle microemulsioni è in effetti estremamente vantaggioso sia per la facilità e i bassi costi di produzione sia per l'elevata biodisponibilità. Nelle applicazioni topiche l'aumento della capacità di assorbimento del farmaco è dovuto alla presenza di un carrier che funziona da penetration enhancer, come per esempio l'acido oleico. Altri penetration enhancer comunemente utilizzati nelle microemulsioni sono: isopropyl myristate, isopropyl palmitate, triacetin, isosterylic isostearate, R(+)-limonene e trigliceridi a catena media. I tensioattivi più popolari nelle microemulsioni sono i fosfolipidi che agevolano la penetrazione degli attivi attraverso diversi meccanismi. La L- $\alpha$ -phosphatidylcholine dalle uova e dalla soia e la dioleilphosphatidyl ethanolamine che sono allo stato fluido, possono diffondere nello strato corneo e favorire la penetrazione dermica e transdermica, mentre la distearoylphosphatidyl choline, che è un gel, non ha la stessa capacità. Come cotensioattivo in genere si usano alcoli a catena corta come l'etanolo o il propylene glicol. Alcoli a catena più lunga come il butanolo o il dodecanolo si sono rivelati ottimi penetration enhancers. È importante considerare anche la concentrazione di enhancer inserita, poiché la performance è dose-dipendente. La formulazione

quali-quantitativa di una microemulsione incide notevolmente su parametri quali la partizione, la solubilità e la diffusione di una determinata sostanza attraverso la pelle. Gli studi riportati riguardano acido retinoico, 5-fluorouracile, triptolide, acido ascorbico, diclofenac, lidocaina e prilocaina cloridrato in formulazioni transdermiche. In conclusione le microemulsioni sono dei veicoli efficaci per la solubilizzazione di certi farmaci e per la prevenzione della degradazione, dell'idrolisi e dell'ossidazione. Inoltre le microemulsioni prolungano i tempi di rilascio e prevencono la tossicità

locale del farmaco. Per l'impiego in cosmesi di queste microemulsioni un punto chiave è la scelta di surfattanti consentiti dalla normativa.

Le **nanoemulsioni** sono sistemi colloidali caratterizzati da elevata stabilità cinetica, bassa viscosità, trasparenza ottica, proprietà che le rendono molto attraenti in diverse applicazioni dermatologiche. Inoltre le dimensioni particellari molto piccole le rendono un mezzo ideale per la veicolazione di attivi che hanno scarsa solubilità come l'acido glicirretico. Uno studio (Puglia C, 2010) ha valutato

## Tutto gira intorno a

# MICOOTHERAPY

Potenzia le difese immunitarie

Favorisce il metabolismo degli zuccheri

Favorisce la digestione

Utile per la funzionalità del microcircolo

Benessere e Vitalità

Medicinal Mushrooms

100% Da Agricoltura Biologica  
Made in Europe

Dalla tradizione secolare un'innovativa formula per migliorare e potenziare le funzionalità del tuo organismo.



NEW Formulation



Prodotto, confezionato e distribuito da: A.V.D. Reform Srl Via Enrico Fermi 6, Noceto (PR) tel. 0521 628498 [www.avdreform.it](http://www.avdreform.it)

*Glycyrrhiza glabra*

l'assorbimento cutaneo e la stabilità durante la conservazione di un sistema nanoemulsionato di acido glicirretico preparato col metodo PIT (Phase Inversion Temperature). La permeabilità cutanea è poi stata valutata attraverso un metodo *in vitro* mentre l'efficacia dell'azione antinfiammatoria è stata valutata *in vivo* su volontari umani sani secondo il modello dell'eritema fotoindotto. I risultati mostrano un significativo aumento della permeabilità dell'attivo veicolato nella nanoemulsione rispetto a una emulsione O/W preparata con la stessa quantità di attivo. Il diametro medio particellare della nano emulsione è di 210 nm, ma questo dato cambia drasticamente dopo conservazione per 5 settimane a temperatura ambiente.

Sono stati studiati **patches** (cerotti a rilascio controllato) per il rila-

scio dell'acido glicirretico per un potenziale impiego nelle stomatiti aftose e patches per l'assorbimento transdermico dell'acido glicirretico (Patel and Bhaskar, 2013). In quest'ultimo caso i patches sono stati realizzati in idrossipropilmetilcellulosa, con l'aggiunta di mentolo al 5% come penetration enhancer. Gli studi *in vivo* hanno mostrato un rilascio costante di attivo e sui risultati terapeutici si attende invece la valutazione con studi clinici.

### **Il caso del carbenexolone in medicinali topici**

Il carbenoxolone (CEX), un derivato semisintetico dell'acido glicirretinico, è stato impiegato in precedenza sottoforma di sale disodico per il controllo della dispepsia e dell'ulcera peptica in virtù delle sue proprietà antinfiammatorie. Anche se l'acido glicirretinico è

da tempo disponibile in ambito farmacologico e nello skin care, il lavoro di Hirata *et al.* del 2013 è innovativo in quanto illustra per la prima volta l'impiego della forma acida libera del CEX a uso topico. Nello studio sono state condotte diverse valutazioni sul CEX per indagarne la solubilità e il grado di penetrazione attraverso degli skin permeation enhancers (SPEs) comunemente usati per veicolare principi funzionali sulla pelle. I risultati hanno dimostrato: la versatilità degli SPEs nel favorire la permeabilità del CEX; il successo della combinazione tra SPEs e solventi come veicoli per le applicazioni topiche; e infine la necessità di ulteriori studi per spiegare il diverso comportamento degli esteri degli acidi grassi sulla pelle.

### **Conclusioni**

L'acido glicirretico, la glicirrizina e i loro derivati sono ingredienti dichiarati "safe" dall'Expert Panel del CIR. Si tratta di ingredienti meravigliosi per la molteplicità delle funzioni e delle applicazioni in ambito cosmetico. Una storia antica di millenni ne riporta la tradizione e la farmacologia moderna ne conferma l'efficacia, il meccanismo d'azione e le potenzialità. Si può formulare con l'acido glicirretico di derivazione naturale in quanto la materia prima di interesse è un prodotto ottenibile a livelli di purezza molto elevati. Il controllo qualità nel prodotto finito può essere agevolmente condotto con tecniche analitiche rigorose sia sulla materia prima che sul prodotto cosmetico finito. Questo requisito è importante visto che sempre maggiore attenzione viene rivolta a concetti di sicurezza, qualità e funzionalità di un prodotto cosmetico. Numerosi sono gli studi condotti nei cosmetici contenenti proprio l'acido glicirretico,

ingrediente ritenuto dermatologicamente sicuro ed efficace.

Formulare con l'acido glicirretico è una "sfida", in quanto le proprietà di solubilità molto selettive necessitano di accorgimenti particolari e di precise scelte formulative. I recenti sviluppi nel drug delivery possono essere applicati allo scopo di migliorarne solubilità, stabilità e rilascio sulla cute.

Nel panorama attuale con l'incidenza in aumento di problematiche legate a pelle sensibile, atopia, dermatiti allergiche e da contatto diviene sempre più importante l'impiego di cosmetici con proprietà lenitive, in questo contesto l'acido 18 $\beta$ -glicirretico è un attivo naturale ed efficace.

**\* UNIVERSITÀ DI FERRARA**  
**Dipartimento Scienze della Vita e Biotecnologie**  
**Master di II Livello in Scienza e Tecnologia Cosmetiche**

## Bibliografia

- AAVV, *Manuale del Cosmetologo*, 2007, Tecniche Nuove, Milano.
- Cainelli T, Giannetti A, Rebori A, 2012, *Dermatologia Medica e Chirurgica* 5 ed, McGraw Hill, Milano.
- Castelman M, *The healing herbs: the ultimate guide to the curative power of nature's medicines*. Google e-book.
- Proserpio G, Passerini E, 2002, *Le altre cosmesi*, Tecniche Nuove, Milano.
- Proserpio G, Ambreck B, Ceoloni M, 2001, *Prontuario del Cosmetologo*, Tecniche Nuove, Milano.
- Proserpio G, 1996, *Consigliare il cosmetico*, OEMF s.p.a., Milano.
- Proserpio G, 1993, *Chimica e Tecnica Cosmetica*, Sinerga, Pero (MI).
- Akasaka Y *et al.*, 2011, Glycyrrhetic acid prevents cutaneous scratching behavior in mice elicited by substance P or PAR-2 agonist., *Eur J Pharmacol*. 2011 Nov 16 670(1):175-179.
- Ajazzudin S. Saraf, 2010, Applications of novel drug delivery system for herbal formulations, *Fitoterapia* 81(680-689).
- Azeem A. *et al.* 2008, Emerging role of microemulsion in cosmetics. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2008; 2 (3): 275-89.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J, 2000, *Herbal Medicine: Expanded Commission and Monograph*. American Botanical Council., 233-236.
- Choudhary N *et al.*, 2011, An overview of advances in the standardization of herbal drugs., *J Pharm Educ Res*. 2(2):55-70.
- Cosmetic Ingredient Review, 2007, Final report of the safe assessment of Glycyrrhetic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate and Potassium Glycyrrhizate, *Int J Toxicol*. 26(2):79-112.
- Couteau C. *et al.*, 2012, Influence of certain ingredients on the SPF determined *in vivo*., *Archives of dermatological research*. 304(10): 817-821.
- Dal Toso R. *et al.*, 2012, Sali di glicerofooinositolo. Un'alternativa cosmetica ai cortisonici topici. Parte 1 – eritema cutaneo., *Cosmetic Technology*, Marzo/Aprile 2012, 25-29.
- Fiore C. *et al.* 2008, Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytoter Res.* 22(2):141-8.
- Giuliani S.p.A., Milano, Patent application number 20130143830, Agent for combating and reducing the irritating action of surfactants in compositions to be applied to the skin for care and cleansing of the face and the body.
- Hadar Lev-Tov *et al.*, 2012, The sensitive skin syndrome, *Ind J Dermatol*. 57(6): 419-423.
- Hirata K., Helal F., Hadgraft J., Lane M.E., 2013, Formulation of carbenoxolone for delivery to the skin. *Int J Pharm*. 20; 448(2):360-5.
- Jongsung Lee *et al.*, 2005, Glycyrrhizin induces melanogenesis by elevating a cAMP level in B16 melanoma cells., *Journal of investigative dermatology*. 124:405-411.
- Kogan A., Garti N., 2006, Microemulsion as transdermal drug delivery vehicles., *Adv Colloid Interface Sci.* 16:123-126:369-85.
- Kreilgaard M. 2002, Influence of microemulsion on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev*- 2002 Nov 1;54 Suppl 1:S77-98.
- Kuo-Ching Wen, Hsin-Chun Chen, Chin-Yi Chang, Ya-Tze Lin, Su-Lan Hsiu, Hsiu-Mei Chiang., 2011, Development of an assay method for natural products containing cosmetic (II)-Licorice. *Journal of Food and Drug Analysis*, Vol. 19, No. 2, Pages 230-237.
- Li S, Quin YQ, Zhany SH, Gao YH, 2012, A novel transdermal formulation of 18- $\beta$ -glycyrrhetic acid with lysine improving bioavailability and efficacy., *Skin Pharmacol Physiol* 25(5):257-68.
- Long DR *et al.*, 2013, 18 $\beta$ -Glycyrrhetic acid inhibits methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival and attenuates virulence gene expression., *Antimicrob Agents Chemotherap*, 57(1):241-7.
- Marjan Nassiri Asl and Hossein Hosseinzadeh, 2008, Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds, *Phytother Res*, 22, 709-724.
- Musharraf S.G. *et al.*, 2013, Stress degradation studies and stability-indicating TLC-densitometric method of Glycyrrhetic Acid, *Chemistry Central Journal*, 7:9
- Nomura T, Fukai T, Akiyama T, 2002, Chemistry of phenolic compounds of liquorice (*Glycyrrhiza* species) and their estrogenic and cytotoxic activities., *Pure Appl Chem*. 74:1996-1206.
- Osbourne A, 1996, Saponins and plant defense – a soap story., *Trends in Plant Science*, Volume 1, Issue 1, 4-9.
- Patel and Bhaskar, 2013, Formulation and evaluation of transdermal patches of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid., *IJPSR*, vol 4(12):4581-4586.
- Puglia C *et al.*, 2010, Nanoemulsions as vehicle for topical administration of glycyrrhetic acid: characterization and *in vivo* and *in vitro* evaluation., *Drug Delivery*, 17(3):123-129.
- Rossi T, *et al.*, 2005, Effects of glycyrrhizin on UVB irradiated melanoma cells., *In Vivo*. 19:319-322.
- Trotta M, Peira E, Debernardi F, Gallarate M, 2002, Elastic Liposomes for Skin Delivery of Dipotassium Glycyrrhizinate. *Int J Pharm*, 241 (2):319-27.
- Wang CY, Kao TC, *et al.*, 2011, Glycyrrhizic acid and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- $\kappa$ B through PI3K p110 $\alpha$  and p110 $\gamma$  inhibitions. *J Agric Food Chem*, 59(14):7726-33.
- Yu-Fen Chen *et al.*, 2010, Foam properties and detergent abilities of the saponins from *Camellia oleifera*., *Int J Mol Sci*, 11(11):4417-4425.