



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός
Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας καινοτόμων
καλλυντικών προϊόντων. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση.**

**Της
Γιώργου Κωνσταντίνιας
202115**

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπων: Γεννηματά Δημήτρα

ΑΘΗΝΑ, 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality
Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis
Clinical studies of safety and efficacy of innovative cosmetic products. A
literature review.**

**By
Giorgou Konstantinia
202115**

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: Gennimata Dimitra

Athens, 2022

Τίτλος εργασίας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΓΕΝΝΗΜΑΤΑ ΔΗΜΗΤΡΑ	PharmD, MPH, PhD Διευθύντρια Φαρμακοποιός Ε.Σ.Υ. Επιβλέπουσα	
2	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	Καθηγήτρια ΠΑΔΑ	
3	ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΠΥΡΙΔΩΝ	Επικ. Καθηγητής ΠΑΔΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γιώργου Κωνσταντίνια του Ευαγγέλου, με αριθμό μητρώου 202115 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών **Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη-Ποιοτικός έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων** του Τμήματος **Βιοϊατρικών Επιστημών** της Σχολής **Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας** του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Η Δηλούσα

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2022 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2022 University of West Attica

All rights reserved



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κλινικές μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Γιώργου Κωνσταντινία

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2022

Σήμερα η Ευρωπαϊκή βιομηχανία καλλυντικών είναι ταχέως αναπτυσσόμενη και διαδραματίζει ηγετικό ρόλο στην ανάπτυξη προϊόντων. Είναι ένας κλάδος εξαιρετικά καινοτόμος που ενεργεί με γνώμονα την επιστήμη.

Τα καλλυντικά είναι κατηγορία προϊόντων που χρησιμοποιούνται από τους καταναλωτές χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή και είναι σχεδιασμένα να βελτιώνουν και να διατηρούν την υγεία του δέρματος. Τα συστατικά των καλλυντικών απ' όπου και αν προέρχονται δεν πρέπει να προκαλούν ανησυχίες για την υγεία του καταναλωτή και την προστασία του περιβάλλοντος.

Ωστόσο ο σύγχρονος τρόπος ζωής απαιτεί τα καλλυντικά προϊόντα να είναι πρωτότυπα, αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα, ωθώντας έτσι τη βιομηχανία καλλυντικών να σχεδιάσει, να ερευνήσει και να μελετήσει καινοτόμα προϊόντα που θα πληρούν τις ανάγκες των καταναλωτών. Όλα αυτά προβλέπονται από τους κανόνες που ορίζει η Ευρωπαϊκή Ένωση οι οποίοι συχνά εναρμονίζονται με τους νόμους των κρατών-μελών προκειμένου να ακολουθούνται οι νέες τάσεις. Αδιαμφισβήτητο τμήμα αυτών των κανόνων είναι και η τεκμηρίωση ότι ένα καλλυντικό προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και συχνά αυτό προϋποθέτει και κλινικά δεδομένα. Έτσι λοιπόν κρίνεται απαραίτητο να διεξάγονται κλινικές μελέτες και δοκιμές οι οποίες πρέπει πάντα να ακολουθούν τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι για τα ανθρώπινα δικαιώματα και τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής.

Μέσα από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επιδιώκουμε να απαντήσουμε στο ερώτημα αν οι κλινικές μελέτες συμβάλλουν ώστε να τεκμηριωθεί ότι καινοτόμα καλλυντικά προϊόντα είναι ασφαλή και αποτελεσματικά και μπορούν να κυκλοφορήσουν στην αγορά και να επιλεγούν από τους καταναλωτές.

Αυτό είναι ένα ερώτημα που απαντάται στο τέλος τα διπλωματικής εργασίας και αποτυπώνει την έκταση και ιδιαίτερη σημασία αυτής της συμβολής για το μέλλον των καλλυντικών προϊόντων.

Λέξεις κλειδιά: Καλλυντικά Προϊόντα, Καινοτόμα Καλλυντικά, Καινοτομία, Κλινικές Μελέτες, Ασφάλεια Καλλυντικών, Αποτελεσματικότητα καλλυντικών

ABSTRACT

Clinical studies of safety and efficacy of innovative cosmetic products. A literature review

Giorgou Konstantinia

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2022

Today the European cosmetics industry is rapidly growing and plays a leading role in product development. It is a highly innovative industry that operates on science.

Cosmetics are a category of products used by consumers without a medical prescription and designed to improve and maintain skin health. The ingredients of cosmetics, wherever they come from, should not cause concerns for the health of the consumer and the protection of the environment.

However, the modern lifestyle demands that cosmetic products are original, more effective and safer, thus pushing the cosmetic industry to design, do research in and study innovative products that will meet the needs of consumers. All this is provided by the rules set by the European Union which are often harmonized with the laws of the member states in order to follow the new trends. An indisputable part of these rules is the documentation that a cosmetic product is safe and effective, and this often requires clinical data. Therefore, it is deemed necessary to conduct clinical studies and tests which must always follow the guidelines of the Declaration of Helsinki on human rights and the principles of Good Clinical Practice.

Through this literature review we seek to answer the question of whether clinical studies contribute to document that innovative cosmetic products are safe and effective and can be marketed and be chosen by consumers.

This is a question that is answered at the end of the thesis and captures the extent and particular importance of this contribution for the future of cosmetic products.

Keywords: Cosmetics, Innovative cosmetics, Innovation, Clinical Studies, Cosmetics Safety, Cosmetics Effectiveness

Αφιέρωση

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στον σύζυγό μου Πασχάλη, για την ώθηση που μου έδωσε, την υπομονή που έδειξε και την πίστη του σε εμένα και τις δυνατότητές μου. Καθώς και για την αστείρευτη συναισθηματική και ψυχολογική υποστήριξη που μου έδωσε τα δύο αυτά χρόνια!



Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία σηματοδοτεί το τέλος μιας διειδυς προσπάθειας που είχε ως απώτερο σκοπό την απόκτηση βαθύτερων γνώσεων γύρω από την Αισθητική και ειδικά την Κοσμητολογία.

Για την ηθική υποστήριξη καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, αλλά και για την εκπόνηση της εν λόγω διπλωματικής εργασίας αξίζουν τις θερμές ευχαριστίες μου δύο πρόσωπα που η συμβολή τους ήταν απαραίτητη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και από τα βάθη της καρδιάς μου την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, την κυρία Γεννηματά Δήμητρα για την πολύτιμη βοήθεια της, την καθοδήγησή της και τις εύστοχες παρατηρήσεις και επισημάνσεις της για την αποπεράτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Κυρίως όμως την ευχαριστώ για το ενδιαφέρον της και για τον προσωπικό χρόνο που αφιέρωσε. Η υπομονή της και η υποστήριξη της ήταν το κλειδί στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Πασχάλη και τα παιδιά μου Ελευθέριο και Ευάγγελο για την υπομονή και την υποστήριξη που μου έδειξαν σε όλο αυτό το εκπαιδευτικό ταξίδι και μοιράστηκαν μαζί μου την αγάπη, τις απογοητεύσεις και τις αγωνίες μου! Όταν ο συνδυασμός της καθημερινής εργασίας και της εκπαίδευσης φάνταζε ως κάτι ακατόρθωτο ήταν εκεί για να μου μάθουν πως η επιτυχία είναι θέμα υπομονής, επιμονής και θέλησης!

Βιβλιογραφικό CV

Γιώργου Κωνσταντίνια

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος:	Κλινικές μελέτες ασφαλείας και αποτελεσματικότητας καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση.
Επιστημονικό Πεδίο:	Επιστημών Υγείας
Βιογραφικά Στοιχεία:	Τόπος και Ημερομηνία Γέννησης: Χαλκίδα, 28/09/1977
Προσωπικά Στοιχεία:	Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμη, 2 παιδιά
Εκπαίδευση: (προηγούμενα πτυχία ή διπλώματα)	Πτυχίο Αισθητικής και Κοσμητολογίας (ΤΕΙ Αθηνών)

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Οκτώβριο, 2022.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Γεννηματά Δήμητρα

Πίνακας περιεχομένων

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	0
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	3
Αφιέρωση	4
Ευχαριστίες.....	5
Βιβλιογραφικό CV.....	6
Κατάλογος Εικόνων	10
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	13
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
1.2 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ	16
1.3 ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ	17
1.3.1 Κοινά συστατικά	18
1.3.2 Φυσικά συστατικά	18
1.3.3 Ορυκτά συστατικά.....	19
1.3.4 Πορώδη ορυκτά.....	19
1.3.5 Συντηρητικά	20
1.4 Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ.	21
1.5 ΠΩΣ ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ.....	21
1.6 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	23
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ.....	24
2.1 ΘΕΣΜΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ	24
2.2 ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ	25
2.3 ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ	28
2.4 ΔΙΕΘΝΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ	30
2.5 ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΈΝΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ	31
2.6 ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	32
2.6.1 Ισχυρισμοί και σήμανση Καλλυντικών.....	36
2.7 ΚΟΣΜΕΤΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ	38
2.8 ΓΚΡΙΖΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ	39
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	40
3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	40
3.2 ΌΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ / ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	40

4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	41
4.1	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	41
4.2	ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	42
4.2.1	Μία Συνδυαστική εφαρμογή επιθέματος μικροβελόνων και κρέμας για τη βελτίωση των ρυτίδων του δέρματος, την πυκνότητα του δέρματος, την ελαστικότητα και την ενυδάτωση [32]......	42
4.2.2.	Αποτελεσματικότητα ενός παρασκευάσματος που περιέχει πεπτίδια και βιταμίνη C για την θεραπεία σημαδιών γήρανσης του προσώπου: τρεις κλινικές μελέτες [33]......	43
4.2.3	Κλινική και ιστολογική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός αντιγηραντικού ορού προσώπου νύχτας 3 σε 1 που περιέχει μελατονίνη, βακουχόλη και τετραϊσοπαλμιτικό ασκορβυλεστέρα [34]......	44
4.2.4	Υποστήριξη για την ασφαλή χρήση αντηλιακών νανοσωματιδίων οξειδίου ψευδαργύρου: Έλλειψη διείσδυσης στο δέρμα ή κυτταρική τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή σε εθελοντές [35].	46
4.2.5	Μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό προϊόν για την επίδραση των μικροσωματιδίων χιτοζάνης με εκχύλισμα πράσινου τσαγιού στο δέρμα του προσώπου [36].	48
4.2.6	Μια κρέμα από μείγμα βοτάνων για τη βελτίωση του μέλασματος [37].	49
4.2.7	Πρόοδος στη δερματολογία με τη χρήση καινοτόμων απταμερούς DNA «Aptamin C»: Πρόληψη του οξειδωτικού στρες και μεγιστοποίηση αποτελέσματος της βιταμίνης C μέσω αντιοξειδωτικής δράσης [38]......	50
4.2.8	Ένα δερμοκαλλυντικό σκεύασμα που περιέχει ηφαιστειακό μεταλλικό νερό Vichy, εκχύλισμα Vitreoscilla filiformis , νιασιναμίδη, υαλουρονικό οξύ και βιταμίνη E αναζωογονεί και επανορθώνει δέρμα με οξύ στρες [39]......	52
4.2.9	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας κρέμας για ευαίσθητο δέρμα [40]......	54
4.2.10	Αξιολόγηση των αντιγηραντικών επιδράσεων μιας νέας σύνθεσης που βασίζεται σε παράγοντες HSF™ με μονοκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή [41].	56
4.2.11	Ένα σύστημα στοχευμένων υβριδικών νανοφορέων που ενισχύει τη δομή του δέρματος [42].	57
4.2.12	Μια νέα φυτική κρέμα που μειώνει το ερύθημα του ευαίσθητου δέρματος [43]......	59
4.2.13	Μια ανοιχτή, με πρωτοβουλία ερευνητή, μονοκεντρική, προοπτική, πιλοτική κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός ορού λεύκανσης δέρματος σε συνδυασμό με ένα αντηλιακό SPF50+ [44]......	60
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	62
	Λεξιλόγιο/Glossary:	66
6.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	74
Πίνακας 1Α	74
Πίνακας 1Β.....	81
Πίνακας 2.....	85
Πίνακας 3.....	86
Πίνακας 4.....	87



Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1: Εναλλακτικές λύσεις δοκιμών ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων και καλλυντικών συστατικών. Σημείωση: Margin of Safety (MoS) / Περιθώριο ασφάλειας (MoS) [19].29



Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί

- GCP (Good Clinical Practice): Καλή Κλινική Πρακτική
- FDA (Food and Drug Administration): Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety): Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών
- CIR (Cosmetic Ingredient Review): Αναθεώρηση συστατικών καλλυντικών
- PCPC (Personal Care Products Council): Συμβούλιο Προϊόντων Προσωπικής Φροντίδας
- CLP (Classification, Labelling Packaging): Ταξινόμηση, Επισήμανση και Συσκευασία ουσιών και μειγμάτων
- CMR (Carcinogenic, Mutagenic or toxic to Reproduction): Καρκινογόνες, Μεταλλαξιόγόνες και Τοξικές για την αναπαραγωγή
- REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals): Καταχώρηση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και Περιορισμός των χημικών ουσιών
- D4: Κυκλοτετρασιλοξάνη, σιλικόνη
- D5: Κυκλοπεντασιλοξάνη, σιλικόνη
- ABT (Ανθεκτικές, Βιοσυσσωρεύσιμες και Τοξικές ουσίες): PBT- Persistent, Bioaccumulative and Toxic
- vPvB (very Persistent, very Bioaccumulative): ουσίες άκρως ανθεκτικές και άκρως βιοσυσσωρεύσιμες
- SVHC (Substances of Very High Concern): Ουσίες που προκαλούν πολύ μεγάλη ανησυχία
- EE: Ευρωπαϊκή Ένωση
- PIF (Product Information File): Αρχείο Πληροφοριών Προϊόντος
- GMP (Good Manufacturing Practice): Καλή Πρακτική Παραγωγής – Καλή Παρασκευαστική Πρακτική
- ISO (International Organization for Standardization): Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης
- ECHA (European Chemicals Agency): Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων
- R&D (Research & Development): Έρευνα και Ανάπτυξη

3 Rs (Replacement, Reduction, Refinement): Αντικατάσταση, Μείωση, Βελτιστοποίηση

DMN (Dissolving microneedle): Μικροβελόνες

TEWL (TransEpidermal Water Loss): Διαδερμική Απώλεια Ύδατος

ZnO-NP: (Zinc /Oxide Nanoparticle) Νανοσωματίδιο Οξειδίου του Ψευδαργύρου

GTP (Green Tea Extract Encapsulated Chitosan Microparticle): Εκχύλισμα Πράσινου Τσαγιού ενσωματωμένο σε Μικροσωματίδιο Χιτοζάνης

MASI (Melasma Area and Severity Index): Δείκτης Μελάσματος

MI (Melanin Index): Δείκτης Μελανίνης

EI (Erythema Index): Δείκτης Ερυθήματος

ITC (Isothermal Titration Calorimetry): Θερμιδομετρία ισοθερμικής τιτλοδότησης

DCPIP (2,6-Dichlorophenolindophenol): 2,6-Διχλωροφαινολινοφαινόλη

HIF (Hypoxia-Inducible Factor): Παράγοντας επαγόμενος από την υποξία

HSF™ (HIF Stimulating Factor): Παράγοντας Διέγερσης HIF

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καλλυντικά είναι τα πιο αυστηρά ελεγχόμενα και ταχέως κινούμενα καταναλωτικά προϊόντα που δημιουργούνται για την φροντίδα του δέρματος, τον καθαρισμό του ή την προστασία του. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βελτιώσουν ή να αλλάξουν την εμφάνιση κάποιου ατόμου.

Τα συστατικά των καλλυντικών προέρχονται από διάφορες πηγές όπως οργανικές και ανόργανες ενώσεις. Μπορεί να είναι από θρυμματισμένα έντομα, φυτά, ορυκτά, χημικά, μέχρι και κατασκευασμένα ναυοϋλικά. Ορισμένα όμως, οπουδήποτε και αν ανήκουν, προκαλούν ανησυχίες και πρέπει να υποβληθούν σε διάφορες επεξεργασίες ώστε να είναι κατάλληλα και ασφαλή προς χρήση. Η διερεύνηση και τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας τους εξαρτάται τόσο από τον τύπο των σχετικών καλλυντικών, όσο και από τη χώρα διανομής. Αυτός που καταχωρεί, αξιολογεί, αδειοδοτεί και ορίζει τις χημικές ουσίες που επιτρέπεται να περιέχονται στα καλλυντικά είναι ο Κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EC) No 1223/2009 για τα καλλυντικά και συγκεκριμένα ο REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals Regulation) (EC) No 1907/2006 [1].

Σε όλες τις χώρες της Ευρώπης η επισήμανση και η προμήθεια των καλλυντικών προϊόντων ρυθμίζονται από τον κανονισμό 1223/2009, στον οποίο πρέπει να προσαρμόζονται τόσο οι κατασκευαστές όσο και οι εισαγωγείς. Οι κανονισμοί συχνά ενημερώνονται για να ακολουθούν τις νέες τάσεις στην τεχνολογία και την καινοτομία. Μία από τις νεότερες βελτιώσεις είναι η απαγόρευση δοκιμών σε ζώα και συνεπώς η εύρεση εναλλακτικών λύσεων που θα τις αντικαταστήσουν.

Η Διεθνής Νομοθεσία δίνει τις κατευθυντήριες γραμμές για την ασφαλή παραγωγή καλλυντικών προϊόντων σύμφωνα με το πλαίσιο της Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice, GMP) το οποίο εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα παρασκευάζονται σε καθαρό περιβάλλον και δεν μολύνονται κατά την παραγωγή.

Σήμερα όμως ο κόσμος αναζητάει προϊόντα πιο φιλικά προς το περιβάλλον και πιο εξατομικευμένα ώστε να καλύψει τις ανάγκες του. Η επιθυμία των καταναλωτών για

νέα, αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα προϊόντα ωθεί τη βιομηχανία των καλλυντικών να καινοτομήσει και να ακολουθήσει προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης ((Research & Development, R&D), όπου θα την οδηγήσουν στην παραγωγή νέων, καινοτόμων προϊόντων. Όποια μέθοδος καινοτομίας και αν επιλεγεί, επιβάλλεται ένα σχήμα δοκιμών που μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα, έχει όμως κοινά σημεία που αξιολογούνται, όπως η τεκμηρίωση των ισχυρισμών των καλλυντικών, η σταθερότητά τους, καθώς και τα επίπεδα παρουσίας επιβλαβών ενώσεων και μικροοργανισμών. Η οικολογική χροιά όλων το προϊόντων, η πράσινη πλύση εγκεφάλου στους καταναλωτές, τα διάφορα πρότυπα ποιότητας και η βιωσιμότητα των προϊόντων, είναι θέματα που απασχολούν την παραγωγή των καλλυντικών και πολλές φορές οδηγούν στην καινοτομία. Ωστόσο υπάρχουν και κάποιες περιοχές που θεωρούνται «γκρίζα ζώνη» για τα καλλυντικά και είναι τα προϊόντα διαχωριστικής γραμμής (τα ιατροτεχνολογικά, τα δερμοκαλλυντικά, τα νανοκαλλυντικά, κ.α.).

Όλα τα παραπάνω διερευνώνται μέσα από πλήθος μελετών, συμπεριλαμβανομένων και των κλινικών μελετών. Για να αποδείξουμε ότι ένα καλλυντικό προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό χρειαζόμαστε και κλινικά δεδομένα. Μπορούμε να βασιστούμε σε παλιές μελέτες με πειραματόζωα ή να διεξαχθούν καινούργιες οι οποίες θα γίνουν *in vitro*, *ex vivo*, ή *in silico*. Συλλέγονται λοιπόν πληροφορίες και τεκμήρια σχετικά με την ασφάλεια προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Εφόσον λοιπόν ολοκληρωθεί η εργαστηριακή έρευνα και διερευνηθεί ένα προϊόν για την κυτταροτοξικότητα, την γονοτοξικότητα και για την υποστήριξη των ισχυρισμών του, τότε συνεχίζεται η έρευνα και οι δοκιμές σε άνθρωπο.

Οι κλινικές μελέτες διεξάγονται σύμφωνα με τις οδηγίες της Καλής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice, GCP). Όπως έχουν διαμορφωθεί για τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τα καλλυντικά προϊόντα με λίγο πιο απλό τρόπο και όχι με την αυστηρότητα της έγκρισης, αλλά με την αυστηρότητα του ελέγχου του φακέλου. Αν μετά από έλεγχο αποδειχθεί ότι δεν συνάδει με τους ισχυρισμούς του προϊόντος τότε η ανάκληση του προϊόντος και απόσυρση του είναι το αμέσως επόμενο βήμα.

Στην αρχή κάθε κλινικής μελέτης πρέπει να υπάρχει σχεδιασμός και έπειτα η διεξαγωγή της γίνεται με συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Οι κλινικές μελέτες μπορεί να είναι: μελέτες παρατήρησης, πειραματικές μελέτες και συνδυαστικά μελέτες

παρατήρησης και πειραματικές. Οι κλινικές δοκιμές είναι πάντα προοπτικές, παρεμβατικές και η τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση ενδυναμώνει την αξιοπιστία και εγκυρότητά τους. Πρέπει πάντα να ακολουθούν τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι που διασφαλίζει τα ανθρώπινα δικαιώματα καθώς και τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής (GCP).

Οι αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής είναι δέκα τρεις (13) και ορίζουν τον ηθικό κώδικα που πρέπει να τηρείται για την συμμετοχή εθελοντών σε μια μελέτη, την ταυτόχρονη καταγραφή όλων όσων έχουν σχέση με τη μελέτη και την παρουσίασή αυτών των πληροφοριών. Κάθε κλινική μελέτη πρέπει να παρουσιάζεται με τον πιο κατανοητό τρόπο σε όλους όσους έρχονται είτε να την κρίνουν, είτε να την αξιολογήσουν, είτε απλά να την διαβάσουν.

Οι εθελοντές αποφασίζουν να συμμετάσχουν σε μια κλινική μελέτη μετά από σωστή, έγκυρη, αξιόπιστη πληροφόρηση. Η απόφασή τους θα πρέπει να στηριχθεί από το κοινωνικό τους πλαίσιο, από το περιβάλλον στο οποίο κινούνται και από τις οδηγίες που υπάρχουν για την διεξαγωγή της μελέτης. Για να συμμετάσχει κάποιος στην μελέτη θα πρέπει να γνωρίζει τι εναλλακτικές έχει, αν υπάρχουν κάποιες συνέπειες που έχουν υψηλό κίνδυνο, αν υπάρχουν θέματα που έχουν σχέση με διαπροσωπική εκτίμηση, αν υπάρχει κάποια περιπλοκότητα και τέλος να προσκομίσουν γραπτή τη συγκατάθεσή τους. Σε συνδυασμό με τους κανόνες της Καλής Κλινικής Πρακτικής υπάρχουν μέθοδοι και οδηγίες από τους οργανισμούς που έρχονται είτε να ρυθμίσουν την κυκλοφορία, είτε να δώσουν την άδεια, είτε να ελέγξουν την κυκλοφορία ενός προϊόντος. Άρα είναι γεγονός πως ένα καλλυντικό προϊόν για να σταθεί στην αγορά πρέπει να ερευνηθεί και να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του.

Η οδηγία 655/2013 αφορά τους ισχυρισμούς των προϊόντων και ορίζει 6 κριτήρια που ρυθμίζουν τις απαιτήσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφουν πως πρέπει να υποβάλλονται οι ισχυρισμοί και να αναγράφονται οι πληροφορίες των καλλυντικών προϊόντων στη συσκευασία τους.

Το ερώτημα όμως που τίθεται είναι αν όντως οι κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονται και συμβάλλουν στην τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων και μέσα από αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση προσπαθούμε να απαντήσουμε σ' αυτό το ερώτημα.

1.2 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Σύμφωνα με τον Κανονισμό Καλλυντικών EC 1223/2009 «καλλυντικό προϊόν νοείται κάθε ουσία ή παρασκεύασμα που προορίζεται να έλθει σε επαφή με διάφορα εξωτερικά μέρη του ανθρώπινου σώματος (επιδερμίδα, τριχωτά μέρη του σώματος και της κεφαλής, νύχια, χείλη και εξωτερικά γεννητικά όργανα) ή με τα δόντια και τους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας, με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό τον καθαρισμό τους, τον αρωματισμό τους, τη μεταβολή της εμφάνισής τους ή/και τη διόρθωση των σωματικών οσμών ή/και την προστασία τους ή τη διατήρησή τους σε καλή κατάσταση» [1].

Η λέξη καλλυντικά προέρχεται από το ουσιαστικοποιημένο ουδέτερο του επιθέτου «καλλυντικός» < (ελληνιστική κοινή) «καλλυντής» του αρχαίου ελληνικού ρήματος «καλλύνω» που σημαίνει ομορφαίνω, στολίζω, λαμπρύνω και το οποίο προέρχεται από το επίθετο «καλός» [2].

Τα καλλυντικά προϊόντα είναι μίγματα χημικών ενώσεων που προέρχονται είτε από φυσικές πηγές, είτε είναι συνθετικά δημιουργημένες και έχουν σκοπό όχι μόνο την προσωπική φροντίδα, την φροντίδα δέρματος, τον καθαρισμό ή την προστασία, αλλά έχουν σχεδιαστεί και για να βελτιώνουν την εμφάνιση (μακιγιάζ) και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να κρύψουν ατέλειες, να βελτιώσουν τα φυσικά χαρακτηριστικά, να προσθέσουν χρώμα στο πρόσωπο ενός ατόμου ακόμη και να αλλάξουν εντελώς την εμφάνιση του, σε καμία περίπτωση όμως σύμφωνα με τον κανονισμό τα καλλυντικά δεν θεραπεύουν. Σε ορισμένες δυτικές χώρες, καλλυντικά συνήθως θεωρούνται μόνο τα προϊόντα μακιγιάζ. Ωστόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA), ο οποίος ρυθμίζει την κυκλοφορία των καλλυντικών και τα ορίζει ως προϊόντα «που προορίζονται να εφαρμοστούν στο ανθρώπινο σώμα για καθαρισμό, ομορφιά, προώθηση της ελκυστικότητας ή αλλαγή της εμφάνισης χωρίς να επηρεάζουν την εμφάνιση του σώματος ή τις λειτουργίες του» εξαιρώντας το καθαρό σαπούνι από αυτήν την κατηγορία [3].

Σήμερα όμως τα καλλυντικά τείνουν να μπορούν να προσφέρουν και θεραπευτικές παρεμβάσεις που βοηθούν ένα άτομο να αισθάνεται και να δείχνει καλύτερα. Επομένως, τα τυπικά καλλυντικά μετονομάστηκαν σε «cosmeceuticals» και αντιπροσωπεύουν μια νέα κατηγορία τοπικών προϊόντων που τοποθετούνται μεταξύ

καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων. Ο όρος «cosmeceuticals» επινοήθηκε από τον Raymond Reed το 1962, ο οποίος, λαμβάνοντας μέταλλο για τις σπουδές του στον τομέα των καλλυντικών, τα όρισε ως «προϊόντα στενά συνδεδεμένα επιστημονικά με πολλά τοπικά φαρμακευτικά προϊόντα». Έτσι, χαρακτηρίστηκαν ως προϊόντα με «επιθυμητές αισθητικές ιδιότητες ικανά όχι μόνο να ενισχύσουν την εξωτερική εμφάνιση αλλά και την υγεία του ανθρώπου», καθώς και «να πληρούν αυστηρά φυσικοχημικά και ιατρικά πρότυπα, παρέχοντας όλα τα οφέλη τους χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η υγεία του χρήστη». Με κάθε τρόπο, τα cosmeceuticals αντιπροσωπεύουν μια νέα κατηγορία προϊόντων τα οποία, τοποθετημένα μεταξύ καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων, προορίζονται για τη βελτίωση του συστήματος υγείας και ομορφιάς. Δυστυχώς, πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι, 30 χρόνια μετά τη δημιουργία του όρου, δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί επίσημα από τους διεθνείς κανόνες καλλυντικών. [4].

1.3 ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

Τα συστατικά των καλλυντικών προέρχονται από διάφορες πηγές, αλλά, σε αντίθεση με τα συστατικά των τροφίμων, συχνά δεν «απασχολούν» τους περισσότερους καταναλωτές. Τα καλλυντικά συνήθως χρησιμοποιούν ζωηρά χρώματα που προέρχονται από μια μεγάλη ποικιλία πηγών, που κυμαίνονται από θρυμματισμένα έντομα έως σκουριά. Με τα χρόνια τα συστατικά έχουν αλλάξει δραματικά καθώς ανακαλύφθηκε η παρασκευή αρωμάτων και καλλυντικών συνθέσεων. Η συνειδητοποίηση των κινδύνων πολλών κοινών συστατικών επηρέασε επίσης σε μεγάλο βαθμό την αναπτυσσόμενη βιομηχανία [5].

Στα τυπικά καλλυντικά περιλαμβάνεται μια ποικιλία οργανικών και ανόργανων ενώσεων. Τυπικές οργανικές ενώσεις είναι τροποποιημένα φυσικά έλαια και λίπη καθώς και μια ποικιλία παραγόντων που προέρχονται από πετροχημικά. Οι ανόργανες ενώσεις είναι επεξεργασμένα ορυκτά όπως το οξείδιο του σιδήρου και το οξείδιο του ψευδαργύρου. Τα οποία ταξινομούνται ως χρωστικές ουσίες, δηλαδή χρωστικές που δεν έχουν διαλυτότητα σε διαλύτες [6].

1.3.1 Κοινά συστατικά

Τα μείγματα που περιέχονται στα καλλυντικά κυμαίνονται μεταξύ των 15 έως 50 συστατικών. Η ποσότητα και ο τύπος της κάθε ουσίας που χρησιμοποιείται θα εξαρτηθεί από τον τύπο των καλλυντικών, το μέρος του σώματος στο οποίο θα χρησιμοποιηθεί και τη διάρκεια ζωής του (3 μήνες έως και 3 χρόνια). Γενικά, τα πιο κοινά συστατικά που βρίσκονται στα καλλυντικά είναι τα ακόλουθα:

- **Νερό:** για υγρά προϊόντα.
- **Έλαια και λίπη:** για κρέμες ή κραγιόν. Για παράδειγμα το καστορέλαιο και τα παράγωγά του βρίσκονται σε πολλά καλλυντικά καθώς είναι «μη φαγεσωρογόνο» (δηλαδή, δεν επιδεινώνει ούτε συμβάλλει στην ακμή).
- **Αλκοόλ:** για την ενσωμάτωση συγκεκριμένων ορυκτών.
- **Χρωστικές ουσίες:** για χρώμα.
- **Πυκνωτικά:** για βελτίωση της συνοχής.
- **Συντηρητικά:** για αύξηση της διάρκειας ζωής του προϊόντος.
- **Αρώματα:** για να είναι φιλικά προς το χρήστη [7].

1.3.2 Φυσικά συστατικά

Κατά την έννοια του όρου φυσικά καλλυντικά, οι «φυσικές ουσίες» περιλαμβάνουν οποιαδήποτε ουσία βοτανικής, ζωικής ή ορυκτής προέλευσης καθώς επίσης και μιγμάτων τους. Τα χειροποίητα και πιστοποιημένα βιολογικά (μόνο με φυσικά συστατικά) προϊόντα γίνονται όλο και πιο κυρίαρχα, λόγω του γεγονότος ότι ορισμένες χημικές ουσίες σε ορισμένα προϊόντα περιποίησης μπορεί να είναι επιβλαβείς εάν απορροφηθούν από το δέρμα. Τα προϊόντα που ισχυρίζονται ότι είναι βιολογικά θα πρέπει να φέρουν πιστοποίηση. Επίσης, ένα από τα πιο δημοφιλή παραδοσιακά κινέζικα συστατικά προέρχεται από τον μύκητα *Tremella fuciformis*, που χρησιμοποιείται ως προϊόν ομορφιάς από γυναίκες στην Κίνα και την Ιαπωνία [5].

1.3.3 Ορυκτά συστατικά

Τα ορυκτά είναι ουσίες που εξάγονται από τη γη και χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για σύνθεση διαφόρων προϊόντων όπως φάρμακα, καλλυντικά, υφάσματα κτλ. Αν και είναι φυσικά υλικά δεν σημαίνει πως δεν περιέχουν ουσίες και στοιχεία που είναι επικίνδυνα για την υγεία (όπως ο μόλυβδος, το αρσενικό και άλλα). Επομένως πρέπει να υποβληθούν σε διάφορες επεξεργασίες ώστε να γίνουν κατάλληλα και ασφαλή προς χρήση. Για παράδειγμα ορυκτό είναι και το πετρέλαιο και κάποια παράγωγά του αναφέρονται ως mineral oils (ορυκτά έλαια).

Ο όρος «mineral makeup» ισχύει για μια κατηγορία μακιγιάζ προσώπου, συμπεριλαμβανομένων των foundation (βάσεων), των σκιών ματιών, του ρουζ και του bronzer (πούδρα τερακότας), φτιαγμένα με σκόνες ορυκτών. Αυτές οι σκόνες συχνά αναμιγνύονται με γαλακτώματα λαδιού-νερού. Τα κραγιόν, τα υγρά foundation και άλλα υγρά καλλυντικά, καθώς και τα συμπιεσμένα μακιγιάζ, όπως η σκιά ματιών και το ρουζ, ονομάζονται συχνά ορυκτά μακιγιάζ εάν έχουν τα ίδια βασικά συστατικά με τα ξηρά μεταλλικά μακιγιάζ. Τα υγρά μακιγιάζ πρέπει να περιέχουν συντηρητικά και τα συμπιεσμένα μακιγιάζ πρέπει να περιέχουν συνδετικά, κάτι που δεν περιέχουν τα ξηρά μεταλλικά μακιγιάζ. Το μεταλλικό μακιγιάζ συνήθως δεν περιέχει συνθετικά αρώματα, συντηρητικά, παραβένια, αλκυλεστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος, ορυκτέλαια και χημικές βαφές. Για αυτόν τον λόγο, οι δερματολόγοι μπορεί να θεωρούν ότι το μείκ-απ με μεταλλικά στοιχεία είναι πιο ήπιο για το δέρμα από το μακιγιάζ που περιέχει αυτά τα συστατικά. Ορισμένα μέταλλα είναι μαργαριταρένια, δίνοντας στο δέρμα μια λαμπερή ή σπινθηροβόλο εμφάνιση. Ένα παράδειγμα είναι το οξυχλωριούχο βισμούθιο [8].

1.3.4 Πορώδη ορυκτά

Τα πορώδη ορυκτά είναι μια υποκατηγορία ορυκτών συστατικών μακιγιάζ όπου το πορώδες των σωματιδίων επιτρέπει την εξαιρετική απορρόφηση σε σύγκριση με τα μη πορώδη ορυκτά υλικά. Αυτή η λειτουργία βελτιώνει τον έλεγχο του σμήγματος, το ματ αποτέλεσμα που διαρκεί ή δίνει ματ υφή όταν χρησιμοποιείται στο μακιγιάζ.

Αν και ορισμένα που χρησιμοποιούνται ως συστατικά στα καλλυντικά μπορεί να προκαλούν ανησυχίες, άλλα θεωρούνται ευεργετικά. Για παράδειγμα, το διοξείδιο του τιτανίου, που βρίσκεται στα αντηλιακά και το οξείδιο του ψευδαργύρου έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Πολλά μακιγιάζ με βάση τα ορυκτά παρέχουν κάποια προστασία από τον ήλιο και τις πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις του.

Το «metallic» (μεταλικό) μακιγιάζ είναι μη φαγεσωρογόνο (εφόσον δεν περιέχει τάλκη) και προσφέρει μια ήπια ποσότητα αντηλιακής προστασίας (λόγω του διοξειδίου του τιτανίου και του οξειδίου του ψευδαργύρου) [8].

1.3.5 Συντηρητικά

Τα συντηρητικά είναι ο καλύτερος φίλος των καταναλωτών και διασφαλίζουν τη σταθερότητα και τη μακροζωία των προϊόντων. Στη λίστα των συστατικών τα συντηρητικά αναφέρονται συνήθως στο τέλος και εφόσον παρατίθενται με σειρά συγκέντρωσης, σημαίνει ότι υπάρχουν στη χαμηλότερη συγκέντρωση.

Τα τελευταία χρόνια υπήρχε μια τάση για εξάλειψη των συντηρητικών από τα καλλυντικά, αυτό όμως δεν υφίσταται. Τα περισσότερα καλλυντικά δεν χρησιμοποιούνται πριν από 3-6 μήνες ή περισσότερο αφού φύγουν από τις εγκαταστάσεις παραγωγής. Επομένως απαιτείται κάποια μορφή συντήρησης. Εάν το προϊόν δεν περιέχει νερό, μπορεί να συντηρηθεί με χαμηλότερα επίπεδα συντηρητικών, εφόσον το νερό είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη μικροβίων. Πολλά προϊόντα που χαρακτηρίζονται «χωρίς συντηρητικά» περιέχουν στην πραγματικότητα συντηρητικά, αλλά το συστατικό εμπίπτει σε διαφορετική κατηγορία. Για παράδειγμα, η φαινοξυαιθανόλη έχει ένα υπέροχο άρωμα τριαντάφυλλου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό αρώματος όταν στην πραγματικότητα είναι συντηρητικό. Πολλά μπαχαρικά, όπως τα αποστάγματα γαρύφαλλου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για έναν συνδυασμό αρώματος και συντήρησης. Τέλος, είναι δυνατή και η μείωση της συγκέντρωσης του συντηρητικού με ειδική συσκευασία. Πολλά από τα νεότερα προϊόντα χορηγούνται σε ένα βάζο επικολλημένο με μονόδρομη κορυφή βαλβίδας. Αυτή η βαλβίδα εμποδίζει το οξυγόνο και οτιδήποτε απ' έξω να εισέλθει στο βάζο [9].

1.4 Η ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

Μιλώντας για καινοτομία δεν εννοούμε πάντα κάτι νέο ή καινούργιο αλλά εννοούμε έναν άλλο τρόπο μέσα από τον οποίο μπορούμε έχουμε το ίδιο ή καλύτερο αποτέλεσμα με το λιγότερο κόστος [10].

Η καινοτομία στον κλάδο των καλλυντικών δεν είναι βραχυπρόθεσμη. Μπορεί να χρειαστούν πάνω από πέντε (5) χρόνια καινοτόμου έρευνας και σύνθεσης για να κυκλοφορήσει ένα νέο προϊόν στην αγορά. Τα προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης (R&D) στη βιομηχανία των καλλυντικών εμβαθύνουν σε όλες τις πιθανές πτυχές της ομορφιάς και της ευεξίας, από τη διερεύνηση της συμπεριφοράς των καταναλωτών, τη βιολογία του δέρματος, των μαλλιών, των δοντιών και της στοματικής κοιλότητας έως τις νέες καινοτόμες τεχνολογίες και τη βελτίωση των μεθόδων βιώσιμης ανάπτυξης [11].

Συλλογικά, αυτό βοηθά στην επιλογή και στην ανάπτυξη των καλύτερων συστατικών, που είναι ασφαλή για τον άνθρωπο και το περιβάλλον και στη συνέχεια στη δημιουργία ή την εκ νέου ανάπτυξη προϊόντων που ανταποκρίνονται στις συνεχώς μεταβαλλόμενες προσδοκίες των καταναλωτών. Κάθε χρόνο, το ένα τέταρτο όλων των καλλυντικών προϊόντων στην αγορά βελτιώνονται ή είναι εντελώς νέα. Η δραστηριότητα διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας είναι ένας χρήσιμος δείκτης για την καινοτομία: ένα μεγάλο ποσοστό των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας που χορηγούνται στην ΕΕ αφορούν τα προϊόντα του κλάδου των καλλυντικών. Αν και η καινοτομία είναι μια συνεχής διαδικασία, οι επαναστατικές ανακαλύψεις είναι σπάνιες [12].

1.5 ΠΩΣ ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Σήμερα ο κόσμος είναι ολοένα και πιο διασυνδεδεμένος, όμως ταυτόχρονα είναι και πιο τοπικός και ατομικιστικός: οι καταναλωτές αναζητούν προϊόντα και υπηρεσίες που είναι εξατομικευμένα. Αυτό σημαίνει ότι ικανοποιούνται οι απαιτήσεις για προϊόντα

προσαρμοσμένα σε διαφορετικούς μεμονωμένους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, οι θρησκευτικές πεποιθήσεις, οι γεωγραφικές τοποθεσίες και το κλίμα, ο τρόπος ζωής, η υγεία και η ευημερία [11].

Οι καταναλωτές συνειδητοποιούν όλο και περισσότερο το περιβάλλον και τις κοινωνικές και ηθικές συνέπειες της κατανάλωσης και της παραγωγής. Περιμένουν από τις επιχειρήσεις να μοιραστούν τις ανησυχίες τους, πράγμα που σημαίνει ότι η βιομηχανία των καλλυντικών πρέπει να δεσμευτεί για υπεύθυνη χρήση των πόρων στην ανάπτυξη και την παραγωγή, κάτι που οδηγεί σε ένα εντελώς νέο επίπεδο καινοτομίας σε όλους τους τομείς [12].

Η καινοτομία λοιπόν πρέπει να βρίσκεται στον απόλυτο πυρήνα της επιστήμης των καλλυντικών. Τα προγράμματα έρευνας και ανάπτυξης (R&D) επιτρέπουν να επιλεγθούν και να αναπτυχθούν συστατικά που σέβονται περισσότερο την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον. Ο κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης 1223/2009 ορίζει ότι όλα τα καλλυντικά προϊόντα πρέπει να κατασκευάζονται σύμφωνα με τα εναρμονισμένα πρότυπα που ορίζονται από τις αρχές της Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice, GMP), τα οποία με τη σειρά τους περιγράφονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης [1].

Ακόμη καθορίζει και το καθεστώς για τα πειράματα στα ζώα, συνοπτικά αναφέρεται:

- Απαγορεύεται η δοκιμή καλλυντικών και συστατικών τους σε ζώα.
- Απαγορεύεται η πώληση καλλυντικών προϊόντων και συστατικών τους που έχουν δοκιμαστεί σε ζώα με σκοπό τη συμμόρφωση με τον κανονισμό για τα καλλυντικά προϊόντα.

Ως αποτέλεσμα, ο κλάδος των καλλυντικών πρέπει να ερευνά και να αναπτύσσει εναλλακτικές μεθόδους, που ορίζονται ως εκείνες που επιτυγχάνουν τα «τρία Rs» (Replacement, Reduction, Refinement):

- Αντικατάσταση δοκιμών σε ζώα με προσεγγίσεις χωρίς ζώα.
- Βελτίωση μιας δοκιμής σε ζώα για τη μείωση ή την εξάλειψη του στρες ή της ταλαιπωρίας τους.
- Μείωση του αριθμού των ζώων που χρειάζονται σε μια δοκιμή.

Ωστόσο, δεδομένου ότι η ευρωπαϊκή βιομηχανία καλλυντικών υπόκειται σε απαγορεύσεις σχετικά με τις δοκιμές σε ζώα, αναζητεί εκείνες τις εναλλακτικές λύσεις που τις αντικαθιστούν.

Πράγματι, η Cosmetics Europe και τα μέλη της βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της ανάπτυξης δοκιμών χωρίς ζώα παγκοσμίως. Για περισσότερα από 20 χρόνια, οι καλύτεροι επιστήμονες στο χώρο των καλλυντικών και οι στρατηγικοί εταίροι έχουν αφοσιωθεί στην υποστήριξη της ανάπτυξης, της επικύρωσης ή/και της κανονιστικής αποδοχής εναλλακτικών μεθόδων και προσεγγίσεων δοκιμών [13].

1.6 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι η κριτική παρουσίαση και η οργανωμένη βιβλιογραφική επισκόπηση Κλινικών Μελετών για την Ασφάλεια και την Αποτελεσματικότητα Καινοτόμων Καλλυντικών Προϊόντων. Συγκεκριμένα οι βασικοί στόχοι της εργασίας είναι η διερεύνηση της συμβολής των κλινικών μελετών α) στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των καλλυντικών και β) στην ανάπτυξη και κυκλοφορία καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων, όπως προκύπτει από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας τα τελευταία πέντε (5) χρόνια.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

2.1 ΘΕΣΜΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Το πλαίσιο στο οποίο διεξάγονται οι Κλινικές μελέτες είναι τόσο νομοθετικό (θεσμικό) όσο και επιστημονικό.

Στο νομοθετικό πλαίσιο ένας ρυθμιστικός οργανισμός (π.χ. η Ευρωπαϊκή Ένωση, ΕΕ) έχει σε κάθε χώρα τους εκπροσώπους της που ασκούν το ρυθμιστικό της έργο και θέτει τις προϋποθέσεις κάτω από τις οποίες θα παραχθούν, θα διακινηθούν και θα ελεγχθούν τα καλλυντικά προϊόντα στην ΕΕ. Το θεσμικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης προσαρμόζεται στην κάθε χώρα και ενσωματώνεται στην Εθνική τους Νομοθεσία. Υπάρχουν λοιπόν τα αντίστοιχα Φύλλα Εφημερίδας της Κυβέρνησης τα οποία ενσωματώνουν κανονισμούς και οδηγίες σε κάθε χώρα. Για τις κλινικές μελέτες το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση (International Council for Harmonisation, ICH) δίνει οδηγίες για το πώς μπορούν να διεξαχθούν αυτές οι μελέτες.

Επιστημονικό πλαίσιο είναι το πλαίσιο μέσα στο οποίο οι μελέτες μπορούν να διεξαχθούν και κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο στην υλοποίησή τους:

- η εκπαίδευση όλων όσων συμμετέχουν σε κάθε μια από τις διαδικασίες,
- η συμμετοχή της έρευνας και της ανάπτυξης που είναι σημαντικός παράγοντας ώστε να υπάρξουν καινούρια προϊόντα και πραγματοποιείται είτε σε ακαδημαϊκούς χώρους είτε στην βιομηχανία
- η καινοτομία που θα προσφέρει το διαφορετικό προϊόν
- η επιχειρηματικότητα που βοηθάει την έρευνα και την ανάπτυξη αλλά ταυτόχρονα δίνει και μια εξέλιξη στον χώρο των καλλυντικών
- οι συνεργασίες
- η τεχνολογία
- γενικά όλα όσα υποστηρίζονται μέσα από την επιστήμη και την τέχνη (πρακτική) ώστε να προκύψει σωστή διεξαγωγή κλινικών μελετών. Για τις κλινικές μελέτες το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση δίνει οδηγίες για το πώς μπορούν να διεξαχθούν αυτές οι μελέτες.

Λέγοντας λοιπόν επιστημονική διεξαγωγή της μελέτης εννοείται το πρωτόκολλο της κάθε μελέτης το οποίο πρέπει να ακολουθείται και να χρησιμοποιούνται πηγές, που είτε προέρχονται από τους θεσμικούς ή ρυθμιστικούς παράγοντες και τη νομοθεσία, είτε από πηγές που προέρχονται από τη βιβλιογραφία και θα πρέπει να παρακολουθείται από επιτροπές βιοηθικής. Ο στόχος όλου του πλαισίου αυτού είναι να παρακολουθείται η ασφάλεια και να γίνονται σεβαστά τα δικαιώματα των εθελοντών που συμμετέχουν στην κλινική μελέτη, καθώς και η λεπτομερή καταγραφή κάθε σταδίου της μελέτης [14].

2.2 ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

Στην Ευρώπη, ο κανονισμός καλλυντικών N.1223/2009 θέτει το πλαίσιο για την ασφάλεια κάθε καλλυντικού προϊόντος. Παρόλο που, πολλές άλλες γεωγραφικές περιοχές δεν καθορίζουν την λεπτομερή τεκμηρίωση για τη δημιουργία των δικών τους πλαισίων, οι κανονισμοί τους μοιράζονται τον κοινό στόχο της διασφάλισης της ασφάλειας των τελικών καταναλωτών [1].

Ορισμένα συστατικά πρέπει να περιλαμβάνονται στους λεγόμενους «θετικούς» καταλόγους. Οι κατάλογοι αυτοί συμπεριλαμβάνουν ουσίες που είτε απαγορεύουν ρητά να συμπεριληφθούν σε ένα προϊόν διότι θεωρούνται επικίνδυνες για την υγεία και το περιβάλλον, είτε συμπεριλαμβάνουν ουσίες που επιτρέπονται να χρησιμοποιηθούν έως κάποιο ορισμένο ποσοστό. Ένα συστατικό με τέτοια λειτουργία θα πρέπει στη συνέχεια να συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις του συγκεκριμένου παραρτήματος.

Η προέλευση αυτών των κανονιστικών περιορισμών είναι κυρίως η ασφάλεια. Στην Ευρώπη, ορισμένα από τα συστατικά αξιολογούνται από την Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS), η οποία δημοσιεύει τη γνώμη της για τις ασφαλείς συνθήκες χρήσης, προτού το συστατικό καταχωρηθεί σε παράρτημα. Μέσα από τις οδηγίες προστατεύει τους καταναλωτές, ενδυναμώνει τις ασφάλειες για τα καλλυντικά προϊόντα, ορίζει τον υπεύθυνο, παρέχει κεντρική ενημέρωση για τα καλλυντικά, συμπεριλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάκελο, θέτει νέους κανόνες για τα νανοϋλικά και οδηγίες

ή προϋποθέσεις για ουσίες που θεωρούνται, καρκινογόνες, μεταλλαξιγόνες ή τοξικές για την αναπαραγωγή. Χρησιμοποιούνται νέες μεθοδολογίες όπως προσομοίωση στον υπολογιστή που μας δείχνουν γονοτοξικότητα ή καρκινογένεση [15].

Το SCCS δημοσιεύει γνώμες με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία που του παρουσιάζονται, σε συνδυασμό με καθοδήγηση. Αυτό είναι πιο χρήσιμο αντί να εκφράζει τη συντακτική απαίτηση για αυστηρή τήρηση συγκεκριμένων κανονιστικών «οδηγιών». Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέχει τακτικά οδηγίες για την αξιολόγηση της ασφάλειας των συστατικών. Στις ΗΠΑ, η Αναθεώρηση Συστατικών Καλλυντικών (Cosmetic Ingredient Review, CIR), που δημιουργήθηκε από μια εμπορική ένωση (επί του παρόντος το PCPC / Personal Care Products Council / Συμβούλιο Προϊόντων Προσωπικής Φροντίδας) με την υποστήριξη του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) δίνει προτεραιότητα και αξιολογεί τα καλλυντικά συστατικά, γενικά εξετάζει ομάδες παρόμοιων ουσιών με βάση χημικές οικογένειες ή συστατικά φυτικής προέλευσης. Ωστόσο, η έκθεση του CIR δεν περιλαμβάνει την εκτίμηση κινδύνου [16].

Όλα τα ρυθμιζόμενα συστατικά πρέπει να έχουν ευνοϊκή γνώμη από το SCCS, όπως πρόσφατα για τη ρεσορκινόλη, για χρήση σε βαφές μαλλιών, για το προπυλοπαραβένιο ως συντηρητικό (ενημερωμένη γνώμη που απορρίπτει κάθε ανησυχία που σχετίζεται με ενδοκρινολογικές διαταραχές) ή για το οκτοκυλένιο ως φίλτρο υπεριώδους ακτινοβολίας (άλλη ενημέρωση που σχετίζεται σε ενδοκρινολογικές διαταραχές) [17].

Ωστόσο, η επιτροπή μπορεί επίσης να γνωμοδοτήσει για ουσίες για μη ρυθμιζόμενες χρήσεις (διοξειδίο του τιτανίου σε εισπνεόμενα προϊόντα ή αλουμίνιο στα κραγιόν).

Ορισμένες γνώμες του SCCS μπορούν επίσης να διατίθενται από τις εθνικές αρχές και σχετίζονται με ιδιαίτερη ανησυχία σε μια χώρα (για παράδειγμα, η χρήση φαινοξαιθανόλης στη Γαλλία) ή συγκεκριμένες έρευνες που επιτρέπουν καλύτερη διαχείριση του κινδύνου, όπως στην περίπτωση της «τεχνικά αναπόφευκτης συγκέντρωσης» βαρέων μετάλλων.

Οι εγκάρσιοι κανονισμοί μπορούν να έχουν συνέπειες στην ασφάλεια των ουσιών που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα: ο κανονισμός για την ταξινόμηση, επισήμανση και συσκευασία ουσιών και μειγμάτων (Classification, Labelling Packaging, CLP) είναι μείζονος σημασίας για τις καρκινογόνες, μεταλλαξιγόνες και

τοξικές ουσίες για την αναπαραγωγή (Carcinogenic, Mutagenic or Toxic to Reproduction, CMR). Οι ουσίες CMR θεωρούνται οι πιο επικίνδυνες ουσίες. Η εναρμονισμένη ταξινόμησή τους στην Ευρώπη σπάνια βασίζεται σε επιδημιολογικές πληροφορίες (αμίαντος, βενζόλιο κ.λπ.) και γενικότερα σε πειραματικά αποτελέσματα σε ζώα.

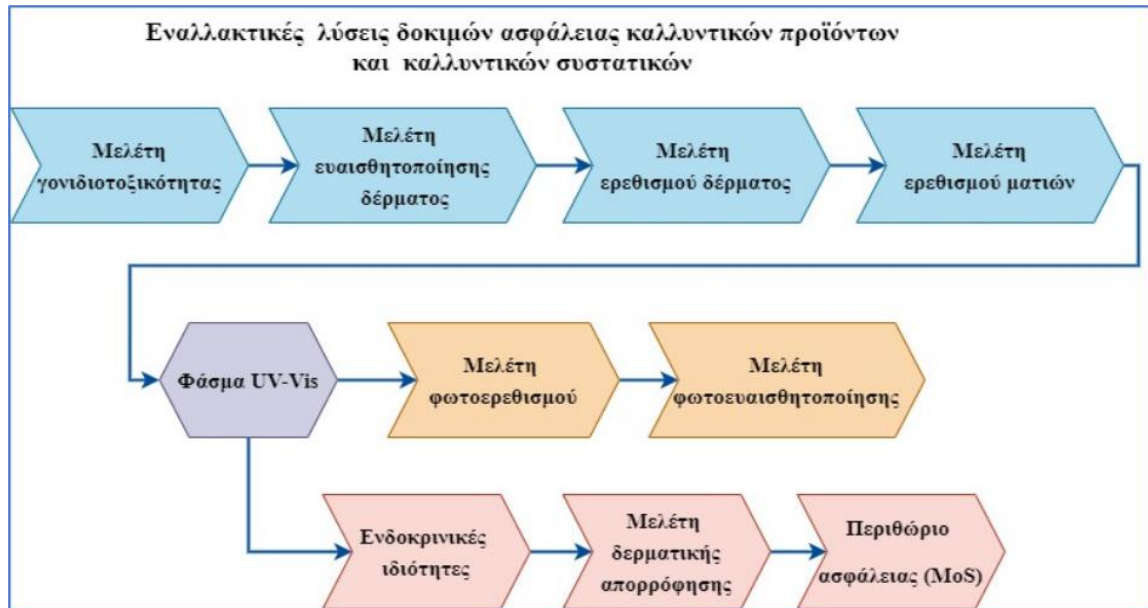
Ο κατάλογος / κανονισμός του REACH (Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) είναι η κοινοτική νομοθεσία για την καταχώρηση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τον περιορισμό των χημικών ουσιών. Μπορεί να είναι μείζονος σημασίας για έναν πολύ περιορισμένο αριθμό ουσιών: οι D4 (κυκλοτετρασιλοξάνη) και D5 (κυκλοπεντασιλοξάνη) σιλικόνες απαγορεύονται σε προϊόντα άνω του 0,1% (στην καταχώριση 70 του παραρτήματος XVII του REACH για περιορισμούς). Αυτή η απόφαση δεν προκαλείται από τοξικολογικές ιδιότητες αλλά από τον αντίκτυπό τους στο περιβάλλον: αυτές είναι οι επιδράσεις των ανθεκτικών, βιοσυσσωρεύσιμων και τοξικών ουσιών (ABT, PBT, Persistent, Bioaccumulated, Toxic) και ουσίες άκρως ανθεκτικές και άκρως βιοσυσσωρεύσιμες (vPvB) [18].

Ο κατάλογος των ουσιών που προκαλούν πολύ μεγάλη ανησυχία (The Candidate List of Substances of Very High Concern, SVHC), περιλαμβάνει ουσίες που είναι καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες, τοξικές για την αναπαραγωγή ή χημικά προϊόντα που διαταράσσουν την ενδοκρινολογική λειτουργία, καθώς και ουσίες με ανθεκτικές και βιοσυσσωρεύσιμες ιδιότητες στο περιβάλλον. Ο εν λόγω κατάλογος υποδεικνύει στους καταναλωτές και τους επαγγελματίες ποια χημικά προϊόντα χαρακτηρίζονται ως SVHC [18].

2.3 ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η παρασκευή, η επισήμανση και η προμήθεια καλλυντικών και προϊόντων προσωπικής φροντίδας ρυθμίζονται από τον Κανονισμό ΕΚ 1223/2009. Ισχύει για όλες τις χώρες της ΕΕ καθώς και για την Ισλανδία, τη Νορβηγία και την Ελβετία. Καθώς επίσης για μονοπρόσωπες εταιρείες που παράγουν ή εισάγουν μόνο ένα προϊόν όπως και για μεγάλες πολυεθνικές. Οι κατασκευαστές και οι εισαγωγείς καλλυντικών προϊόντων πρέπει να συμμορφώνονται με τους ισχύοντες κανονισμούς προκειμένου να πωλούν τα προϊόντα τους στην ΕΕ [6].

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η κυκλοφορία των καλλυντικών προϊόντων και η ασφάλειά τους αποτελεί αντικείμενο νομοθεσίας από το 1976. Μία από τις νεότερες βελτιώσεις του κανονισμού είναι η απαγόρευση των δοκιμών σε ζώα. Η δοκιμή καλλυντικών προϊόντων σε ζώα είναι παράνομη από τον Σεπτέμβριο του 2004 και η δοκιμή των χωριστών συστατικών αυτών των προϊόντων σε ζώα απαγορεύεται επίσης από τον νόμο, από τον Μάρτιο του 2009 για ορισμένα τελικά σημεία και πλήρως από το 2013 [7]. Οι ρυθμιστικές αρχές όμως, αναζητώντας εναλλακτικές λύσεις για τις δοκιμές σε ζώα έχουν αναπτύξει και επικυρώσει δοκιμές ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων οι οποίες έχουν υιοθετηθεί ως οδηγίες δοκιμών (Εικόνα 1.1). Δίνεται έμφαση στα κύρια εναλλακτικά μοντέλα *in vitro* που χρησιμοποιούνται σε δοκιμές ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων και συστατικών καλλυντικών με έμφαση στις ρυθμιστικές απαιτήσεις, δυναμικό γονοτοξικότητας, δυνατότητα ευαισθητοποίησης του δέρματος, ερεθισμό του δέρματος και των ματιών, ενδοκρινολογικές ιδιότητες και δερματική απορρόφηση. Συζητούνται τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί κάθε μοντέλου στις δοκιμές ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων και παρουσιάζονται νέες τεχνολογίες ικανές να αντιμετωπίσουν αυτούς τους περιορισμούς [19].



Εικόνα 1.1: Εναλλακτικές λύσεις δοκιμών ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων και καλλυντικών συστατικών.
 Σημείωση: Margin of Safety (MoS) / Περιθώριο ασφάλειας (MoS)
 Πηγή: [19].

Οι κανονισμοί για τα καλλυντικά στην Ευρώπη συχνά ενημερώνονται για να ακολουθούν τις τάσεις των καινοτομιών και των νέων τεχνολογιών διασφαλίζοντας παράλληλα την ασφάλεια των προϊόντων. Για παράδειγμα, όλα τα παραρτήματα του κανονισμού 1223/2009 αποσκοπούσαν στην αντιμετώπιση πιθανών κινδύνων για την ανθρώπινη υγεία. Σύμφωνα με τον κανονισμό της ΕΕ για τα καλλυντικά, οι κατασκευαστές, οι έμποροι λιανικής και οι εισαγωγείς καλλυντικών στην Ευρώπη θα ορίζονται ως «Υπεύθυνο Πρόσωπο». Αυτό συνεπάγεται ότι το υπεύθυνο πρόσωπο έχει τη νομική ευθύνη να διασφαλίσει ότι τα καλλυντικά και τα εμπορικά σήματα που κατασκευάζουν ή πωλούν συμμορφώνονται με τους ισχύοντες κανονισμούς και πρότυπα καλλυντικών [20]. Ο υπεύθυνος είναι επίσης υπεύθυνος για τα έγγραφα που περιέχονται στο Αρχείο Πληροφοριών Προϊόντος (Program Information File, PIF), μια λίστα πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνει δεδομένα όπως Αναφορά ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων, περιγραφή προϊόντος, δήλωση Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice, GMP) ή μέθοδος/τρόπος εφαρμογής προϊόντος [1].

Εξίσου σημαντικός είναι και ο κανονισμός 655/2013 που καθορίζει κοινά κριτήρια για την υποστήριξη ισχυρισμών που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα

προκειμένου να προστατευτεί ο τελικός χρήστης. Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες που παρέχονται στους καταναλωτές, μέσω της ετικέτας του προϊόντος ή της διαφήμισης, είναι χρήσιμες, κατανοητές και αξιόπιστες και ότι τους επιτρέπουν να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις και να επιλέγουν τα προϊόντα που ταιριάζουν καλύτερα στις ανάγκες και τις προσδοκίες τους. Αυτά τα κριτήρια ορίζουν πως οι ισχυρισμοί πρέπει να διαθέτουν νομική συμμόρφωση, αλήθεια, αποδεικτική υποστήριξη, ειλικρίνεια, δικαιοσύνη, ενημερωμένη λήψη αποφάσεων. Το κριτήριο της αποδεικτικής υποστήριξης/τεκμηρίωσης των ισχυρισμών θέτει και το πλαίσιο των μελετών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που είναι απαραίτητο να διενεργηθούν [21].

2.4 ΔΙΕΘΝΗΣ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ

Ο Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης (International Organization for Standardization, ISO) δημοσίευσε νέες κατευθυντήριες γραμμές για την ασφαλή παραγωγή καλλυντικών προϊόντων στο πλαίσιο ενός καθεστώτος Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (Good manufacturing practice, GMP). Οι ρυθμιστικές αρχές σε πολλές χώρες και περιοχές έχουν υιοθετήσει αυτό το πρότυπο, το ISO 22716:2007, αντικαθιστώντας ουσιαστικά τις υπάρχουσες οδηγίες και πρότυπα. Το ISO 22716 παρέχει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για ένα σύστημα διαχείρισης ποιότητας για όσους ασχολούνται με την παρασκευή, τη συσκευασία, τη δοκιμή, την αποθήκευση και τη μεταφορά καλλυντικών προϊόντων. Το πρότυπο ασχολείται με όλες τις πτυχές της εφοδιαστικής αλυσίδας, από την έγκαιρη παράδοση πρώτων υλών και εξαρτημάτων μέχρι την αποστολή του τελικού προϊόντος στον καταναλωτή [22].

Η GMP διασφαλίζει πως τα προϊόντα παρασκευάζονται σε καθαρό περιβάλλον και πως δεν είναι μολυσμένα από την παραγωγή. Οποιαδήποτε πιθανή μικροβιακή μόλυνση θα οδηγήσει σε υποβάθμιση του προϊόντος και δύναται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στην υγεία του καταναλωτή (6). Τον Ιούλιο του 2012, ο ISO εισήγαγε ένα νέο πρότυπο για την αξιολόγηση της αντιμικροβιακής προστασίας ενός καλλυντικού προϊόντος με δοκιμές αποτελεσματικότητας συντήρησης και εκτίμηση μικροβιολογικού κινδύνου [22].

2.5 ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΈΝΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Η καταχώριση, η αξιολόγηση, η αδειοδότηση και ο περιορισμός των χημικών ουσιών (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals, REACH) είναι ένας κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Regulation (EC) No 1907/2006) που χρονολογείται από τις 18 Δεκεμβρίου 2006 [1]. Ο REACH ασχολείται με την παραγωγή και τη χρήση χημικών ουσιών και τις πιθανές επιπτώσεις τους τόσο στην ανθρώπινη υγεία όσο και στο περιβάλλον [23]. Είναι ο αυστηρότερος νόμος μέχρι σήμερα που ρυθμίζει τις χημικές ουσίες και επηρεάζει βιομηχανίες σε όλο τον κόσμο. Τέθηκε σε ισχύ την 1η Ιουνίου 2007, με σταδιακή εφαρμογή κατά την επόμενη δεκαετία. Ο κανονισμός υιοθετήθηκε και εφαρμόζεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Προϊόντων (European Chemicals Agency, ECHA), ο οποίος διαχειρίζεται τις τεχνικές, επιστημονικές και διοικητικές πτυχές του REACH [1].

Ένα από τα κύρια στοιχεία του είναι η απαίτηση να κοινοποιούνται πληροφορίες για τα χημικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε καταναλωτικά προϊόντα. Αυτό διασφαλίζει ότι οι κατασκευαστές, οι εισαγωγείς, αλλά και οι καταναλωτές γνωρίζουν τις πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια των παρεχόμενων προϊόντων. Για πολλούς λιανοπωλητές η υποχρέωση να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με ουσίες στα προϊόντα τους εντός 45 ημερών από την παραλαβή ενός αιτήματος από έναν καταναλωτή είναι ιδιαίτερα προκλητική. Οι λεπτομερείς πληροφορίες για τις ουσίες που υπάρχουν στα προϊόντα θα επιτρέψει στους λιανοπωλητές να συνεργαστούν με την κατασκευαστική βάση για να αντικαταστήσουν ή να αφαιρέσουν δυνητικά επιβλαβείς ουσίες. Ο κατάλογος των επιβλαβών ουσιών αυξάνεται συνεχώς και απαιτεί από τους οργανισμούς να παρακολουθούν συνεχώς τυχόν ανακοινώσεις και προσθήκες στο πεδίο εφαρμογής του REACH. Αυτό μπορεί να γίνει στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων [1]. Οι αρχές δύνανται να απαγορεύσουν επικίνδυνες ουσίες σε περίπτωση που οι σχετικοί κίνδυνοι δεν είναι διαχειρίσιμοι. Επίσης, δύνανται να αποφασίσουν τον περιορισμό κάποιας χρήσης ή να την επιτρέψουν κατόπιν αδειοδότησης. Αυτή η αδειοδότηση έχει σκοπό να αξιολογεί την επικινδυνότητα των ουσιών και να μειώνει τον αριθμό των δοκιμών που διεξάγονται σε ζώα [18].

Τα καλλυντικά προϊόντα λοιπόν πρέπει να έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με μία ολοκληρωμένη εκτίμηση ασφάλειας [24]. Ο ευρωπαϊκός κανονισμός καλλυντικών Ν. 1223/2009 και ιδιαίτερα ο κανονισμός Ν. 655/2013 καθορίζουν τα απαιτούμενα δεδομένα για την απόδειξη της ασφάλειας και την υποστήριξη των ισχυρισμών [1].

2.6 ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Κλινική μελέτη σύμφωνα με την Υπ. Αποφ. ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ1973431-12-2003, άρθρο 2, είναι κάθε έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο και αποβλέπει στην α) ανακάλυψη ή την επαλήθευση των κλινικών φαρμακολογικών ή άλλων δράσεων ενός ή περισσότερων υπό έρευνα προϊόντων, β) στον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών και γ) στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα προϊόντων [25].

Πριν ασχοληθούμε με τις κλινικές μελέτες είναι χρήσιμο να αναφερθούμε στις μελέτες γενικά και στην έρευνα. Η έρευνα είναι ένα σύνολο οργανωμένων ενεργειών με σκοπό να ανακαλυφθεί κάτι νέο ή να ερμηνευτεί κάτι που είναι ενδιαφέρον στις βιοϊατρικές επιστήμες και η κλινική έρευνα προϋποθέτει μια συστηματική, αντικειμενική και εξακριβωμένη αναζήτηση πληροφοριών προς επίλυση κάποιου προβλήματος, με τη συμμετοχή ανθρώπων (εθελοντών) [26].

Μέσα σ' αυτό το γενικό πλαίσιο της έρευνας υπάγονται οι μελέτες οι οποίες είναι και αυτές ένα σύνολο ενεργειών που διεξάγονται ώστε να ερευνηθούν ή να απαντηθούν κάποια ερωτήματα, όπως η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα καλλυντικών προϊόντων, με *in vitro*, *in silico* ή *ex vivo* μοντέλα και *in vivo*. *In vitro* είναι η μελέτη που γίνεται στο εργαστήριο σε κάποια συστατικά πάνω σε πλακάκια, τριβλία και άλλα όργανα. *Ex vivo* είναι η μελέτη που γίνεται σε ιστοτεμάχια δέρματος ή οργάνων του ζώντος ανθρώπινου οργανισμού, τα διατηρούμε στο εργαστήριο για ένα μικρό χρονικό διάστημα (συνήθως 24 ώρες) και πειραματιζόμαστε σε αυτά. *In silico* είναι η επεξεργασία που γίνεται στον υπολογιστή. Αυτές οι μελέτες ονομάζονται προ-κλινικές εφόσον δεν συμμετέχουν κατά την διεξαγωγή τους ζωντανοί οργανισμοί (άνθρωπος ή

πειραματόζωα). Μ' αυτό τον τρόπο διερευνάται η κυτταροτοξικότητα και η γονοτοξικότητα στα καλλυντικά, καθώς και η υποστήριξη των ισχυρισμών τους γενικά [26]. Οι in vivo μελέτες απαιτούν τη διεξαγωγή τους σε ζωντανούς οργανισμούς, όπως είναι τα πειραματόζωα και φυσικά ο άνθρωπος.

Αν η εργαστηριακή έρευνα είναι επιτυχής, για τα φαρμακευτικά προϊόντα, ο φάκελος της μελέτης αποστέλλεται στις αρμόδιες υπηρεσίες και αρχές για έγκριση της συνέχισης της έρευνας και των δοκιμών στον άνθρωπο (in vivo). Αν εγκριθεί τότε αρχίζει η κλινική μελέτη η οποία ακολουθεί πέντε (5) φάσεις. Σύμφωνα όμως με το ισχύον θεσμικό και ρυθμιστικό πλαίσιο η έγκριση αυτή δεν απαιτείται για τα καλλυντικά προϊόντα, δεν χρειάζεται δηλαδή να γίνει υποβολή φακέλου για να εγκριθεί ώστε να γίνουν κάποιες μελέτες ή δοκιμές στον άνθρωπο. Ωστόσο αυτός ο φάκελος των πληροφοριών του προϊόντος πρέπει να περιέχει την περιγραφή του προϊόντος, την έκθεση ασφάλειας, την περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, την απόδειξη του αποτελέσματος το οποίο υποτίθεται ότι έχει και τη δήλωση συμμόρφωσης με την Καλή Παρασκευαστική Πρακτική και αν συμπεριλαμβάνονται κλινικές μελέτες και την συμμόρφωση με τους κανόνες της Καλής Κλινικής Πρακτικής. Ο φάκελος είναι απαραίτητο να διατηρείται για τουλάχιστον δέκα (10) χρόνια αφού κυκλοφορήσει το προϊόν στην αγορά και να είναι πάντα στη διάθεση των ρυθμιστικών οργάνων [1].

Η κλινική έρευνα λοιπόν, σαν υποσύνολο της έρευνας διερευνά οτιδήποτε μπορεί να προσδιορίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα φαρμάκων, ή καλλυντικών προϊόντων, ή διαγνωστικών προϊόντων, ή οτιδήποτε προορίζεται για τον άνθρωπο, με την συμμετοχή ανθρώπων/εθελοντών στην διεξαγωγή της. Το πρώτο βασικό ερώτημα που πρέπει να απαντήσουμε για το σχεδιασμό μιας μελέτης είναι το «τι ψάχνουμε». Είναι σημαντικό να μπορούμε να τεκμηριώσουμε αν αυτό που ψάχνουμε προσφέρει μια σαφή διαφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του προϊόντος για τον καταναλωτή, να χρησιμοποιήσουμε όλες τις τεχνικές που υπάρχουν (είτε προκλινικά είτε κλινικά), τα δεδομένα που θα προκύψουν να είναι σχετικά με το ερώτημά μας, να υποστηρίζονται και επιστημονικά και ηθικά, να έχουν σχέση και με το εργαστήριο και με αυτόν που διεξάγει τη μελέτη και με τους καταναλωτές και με τους ερευνητές και δεν πρέπει να παραλείψουμε το κομμάτι της στατιστικής ανάλυσης στο τέλος. Αν δεν καταφέρουμε μέσα από τις μελέτες να ξέρουμε τι ακριβώς ψάχνουμε, να υπάρχει διαφάνεια και στα δεδομένα και στο αντικείμενο της μελέτης και να υπάρχει συσχετισμός με τις αντίστοιχες μεθόδους, τότε δεν υφίσταται κλινική μελέτη σύμφωνα

με τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής. Από την αρχή του σχεδιασμού πρέπει να έχουμε καταλήξει στις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν (τυφλοποίηση, τυχαιοποίηση), τις υποθέσεις, τις παραμέτρους, το δείγμα των εθελοντών, να γνωρίζουμε πως θα κάνουμε την ανάλυση και πως θα βγάλουμε τα αποτελέσματα [27].

Οι αποδείξεις που παίρνουμε μέσα από τις κλινικές μελέτες για την ασφάλεια του προϊόντος είναι αυτές που πραγματικά χρειαζόμαστε για να υποστηρίξουμε την διακίνηση ενός προϊόντος [28].

Η διεξαγωγή κάθε κλινικής μελέτης γίνεται με συγκεκριμένους τρόπους και βήματα (πρωτόκολλο). Το πρωτόκολλο πρέπει να είναι καταγεγραμμένο με ακρίβεια και σαφήνεια. Να ορίζει το υπόβαθρο της μελέτης, τους στόχους, τα κριτήρια της επιλογής των εθελοντών, το χρονοδιάγραμμα διεκπεραίωσης της, τις διαδικασίες της τυχαιοποίησης, την τρόπο που θα χορηγηθεί το κάθε προϊόν, τον αριθμό των εθελοντών που θα συμμετάσχουν, τις μεθόδους της στατιστικής ανάλυσης που θα χρησιμοποιηθεί και τον προοδευτικό έλεγχο της διαδικασίας. Η ανάλυση όλων των δεδομένων ή των αποτελεσμάτων που προκύπτουν να είναι άρτια σε κάθε σημείο της και για οτιδήποτε συμβεί κατά τη διάρκεια αυτής της έρευνας να υπάρχει καταγραφή.

Οι κλινικές έρευνες μπορεί να είναι α) μελέτες παρατήρησης (κλινικές μελέτες) και να χρησιμοποιείται κάποια πληροφορία από το παρελθόν, β) μελέτες παρατήρησης και πειραματικές ταυτόχρονα και γ) μελέτες που είναι καθαρά πειραματικές και θεωρούνται δοκιμές [29].

Οι κλινικές μελέτες για τα καλλυντικά, αποτελούν όλο το σύνολο της έρευνας που συμπεριλαμβάνει τον άνθρωπο και διεξάγονται αποκλειστικά με τη συμμετοχή εθελοντών. Πρέπει πάντα να τηρούνται δύο βασικές προϋποθέσεις: να ακολουθούν τις οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι για τα ανθρώπινα δικαιώματα, καθώς και τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής (GCP). Η GCP είναι μια ομάδα ηθικών και επιστημονικών προαπαιτούμενων που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον σχεδιασμό, την εκτέλεση, την καταγραφή και την ανάλυση κλινικών μελετών. Διασφαλίζει ότι τηρούνται τα δικαιώματα των εθελοντών και ταυτόχρονα η ερευνητική ομάδα τηρεί αρχεία, καταγράφει και ακολουθεί μια πορεία στην έρευνα με σαφήνεια, ακρίβεια και εγκυρότητα διατυπωμένη ώστε να μπορεί να αναπαραχθεί. Αν αυτές οι δύο προϋποθέσεις δεν τηρούνται τότε μελέτη δεν μπορεί να διεξαχθεί ούτε να γίνει αποδεκτή.

Οι κανόνες λοιπόν με τους οποίους διεξάγεται η έρευνα απαιτούν σωστή καταγραφή και αποθήκευση όλων των πληροφοριών, ανάλυση και τεκμηριωμένη απόδειξη όλων των διαδικασιών που έχουν ακολουθηθεί, ώστε να μπορούν να αναπαραχθούν και να ελεγχθούν οποιαδήποτε στιγμή [29].

Οι κλινικές δοκιμές είναι υποσύνολο των κλινικών μελετών, εντοπίζονται κυρίως στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα προϊόντων που θα αναπτυχθούν και θα χρησιμοποιηθούν και είναι πάντα προοπτικές. Είναι πειραματικές και υπάρχει το στοιχείο της παρέμβασης. Οι μέθοδοι με τις οποίες θα επιλεγούν ποιοι εθελοντές θα δεχτούν την παρέμβαση και ποιοι όχι γίνονται τυχαία (τυχαιοποίηση), με σκοπό να μπορεί να αποδειχθεί ότι το προϊόν είναι το ίδιο αποτελεσματικό και ασφαλές χωρίς να είναι συγκεκριμένη επιλογή αυτού του οποίου έχει δοκιμαστεί, και συνήθως διπλά τυφλά δηλαδή χωρίς να γνωρίζει κανείς (ερευνητές, εθελοντές) ποιοι εθελοντές δέχονται την παρέμβαση και ποιοι όχι (placebo). Την μεγαλύτερη ισχύ για την απόδειξη ότι ένα προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό την έχουν οι τυχαιοποιημένες και τυφλοποιημένες κλινικές δοκιμές. Μόνο μέσα από αυτούς τους δύο τρόπους μπορούμε να προσεγγίσουμε με ακρίβεια και εγκυρότητα τα αποτελέσματα που λαμβάνονται.

Στις βιοϊατρικές επιστήμες οι κλινικές μελέτες και δοκιμές διαμορφώνουν το πρότυπο για να μπορούμε να πούμε ότι ένα προϊόν είναι αποτελεσματικό και ασφαλές. Είναι επιστήμες που βασίζονται στα τεκμήρια. Τα προϊόντα που διερευνώνται μπορεί να είναι καινούρια, αλλά μπορεί να είναι και ένα προϊόν που ήδη υπάρχει και θέλουμε να το χρησιμοποιήσουμε για κάποια άλλη χρήση [29].

Όπως ήδη έχουμε αναφέρει πρέπει να τηρούνται ευλαβικά οι αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής τις οποίες τις παραθέτουμε στη συνέχεια:

- Όλοι οι συμμετέχοντες παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης με βάση κανόνες ηθικής και οφείλουν να τηρούν την ποιότητα στην διεξαγωγή αυτής της δοκιμής.
- Όποιος συμμετέχει θα πρέπει να εκπαιδεύεται και να αποκτά την εμπειρία που απαιτείται.
- Οι εθελοντές πρέπει να πληροφορούνται για το πώς θα διεξαχθεί η έρευνα και να υποβάλλουν γραπτώς τη συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η διαδικασία.

- Σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η καλή κατάσταση των εθελοντών πρέπει να τηρούνται, να παρακολουθούνται και να υπερέχουν της επιστήμης και του κοινωνικού συμφέροντος. Οποιαδήποτε φροντίδα χρειάζεται αυτός που παίρνει μέρος σε μια μελέτη θα πρέπει να του παρέχεται.
- Η εμπιστευτικότητα θα πρέπει να τηρείται απαράβατα.
- Η αποθήκευση και διαχείριση του προϊόντος που ερευνάται στην κλινική μελέτη θα πρέπει να γίνεται με τον τρόπο που περιγράφεται στο πρωτόκολλο.
- Οτιδήποτε αφορά την μελέτη πρέπει να είναι διαθέσιμο και στον εθελοντή και σε οποιονδήποτε άλλον θέλει να την ελέγξει [30].
- Ο σκοπός όλων των κλινικών μελετών λοιπόν είναι η συλλογή δεδομένων και τεκμηρίων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα νέων προϊόντων ή διαδικασιών που αναπτύσσονται για ανθρώπινη χρήση. Η ερευνητική ομάδα είναι απαραίτητο να γνωρίζει και να ακολουθεί το θεσμικό και επιστημονικό υπόβαθρο της κάθε μελέτης, καθώς και πως θα παρουσιάσει τις ιδέες και τα αποτελέσματα. Μόνο έτσι θα αποδειχθεί ότι η έρευνα είναι αξιόπιστη και έγκυρη.

2.6.1 Ισχυρισμοί και σήμανση Καλλυντικών

Οι κλινικές μελέτες όμως εκτός από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα χρησιμοποιούνται για να αποδείξουν και τους ισχυρισμούς των προϊόντων. Πρέπει απαραίτητα και απαρέγκλιτα οι κοινοτικές οδηγίες και οι κανονισμοί να τηρούνται από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αυτό ισχύει και για την οδηγία 655/2013 που αφορά τους ισχυρισμούς και ορίζει ότι οι ισχυρισμοί πρέπει να διαθέτουν:

- νομιμότητα, να συμμορφώνονται με τις κείμενες διατάξεις,
- φιλαλήθεια, να λένε την αλήθεια,
- αποδεικτικά στοιχεία/τεκμηρίωση, να υποστηρίζονται από επαρκή και επαληθεύσιμα αποδεικτικά στοιχεία
- τιμότητα/ειλικρίνεια, η παρουσίαση του προϊόντος να μην υπερβαίνει τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία

- εντιμότητα, οι αξιώσεις να είναι αντικειμενικές χωρίς να υποτιμούν και να δυσφημούν ανταγωνιστές
- ενημερωμένη απόφαση, οι ισχυρισμοί δηλαδή να δίνουν τη δυνατότητα στους τελικούς χρήστες να αποφασίσουν πιο προϊόν θα χρησιμοποιήσουν βασιζόμενοι στην ενημέρωση και στις αποδείξεις που τους παρέχονται [21].

Αυτά τα 6 κριτήρια ρυθμίζουν τις απαιτήσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφουν πως πρέπει να υποβάλλονται οι ισχυρισμοί και να αναγράφονται στη συσκευασία των καλλυντικών προϊόντων. Εντάχθηκαν στη νομοθεσία για τους ισχυρισμούς στα καλλυντικά και συμπληρώνουν και ενισχύουν τον Ευρωπαϊκό Κανονισμό 1223/2009.

Για ένα καλλυντικό προϊόν υπάρχουν τρεις διαστάσεις: τι το προϊόν λέει ότι κάνει, τι πραγματικά κάνει, και γιατί το προϊόν κάνει αυτό που κάνει (αποδείξεις και τεκμήρια). Αυτό που στηρίζει ένα προϊόν στην αγορά είναι τα τεκμήρια που διαθέτουμε ώστε να μπορούμε να αποδείξουμε ότι ένα προϊόν κάνει αυτό που κάνει και το κάνει πραγματικά. Όλη λοιπόν η επιστημονική και ερευνητική πληροφορία είναι αυτή που χρειάζεται για να υποστηριχτεί ο ισχυρισμός και έτσι να προκύψει ένα προϊόν το οποίο θα αντέξει και στην αγορά και θα το εμπιστευθεί ο καταναλωτής. Για τον κάθε ισχυρισμό πρέπει να υπάρχει η αντίστοιχη μέτρηση είτε εργαστηριακά είτε σε εθελοντές. Η ετικέτα του προϊόντος πρέπει να παρέχει πληροφορίες για το προϊόν αλλά όχι να ισχυρίζεται ότι κάνει κάτι το οποίο δεν το κάνει. Να δίνει στοιχεία για το τι περιλαμβάνει και πληροφορίες για το πως θα χρησιμοποιηθεί. Ωστόσο κάποιοι ισχυρισμοί πρέπει να αποφεύγονται επειδή δεν επιτρέπονται από τη νομοθεσία γιατί θεωρούνται παραπλανητικοί και ανήθικοι (πχ chemical free, free form).

Ο μέσος καταναλωτής πρέπει να διαθέτει λογική και κρίση ώστε να μπορεί να καταλάβει τις πληροφορίες που του δίνονται [31].

Η επισήμανση των καλλυντικών προϊόντων, πρέπει να υπάρχει στο δοχείο του προϊόντος, στη συσκευασία ή σε εσώκλειστο φυλλάδιο. Χωρίς την κατάλληλη σήμανση, ένα προϊόν δεν επιτρέπεται να κυκλοφορεί στην αγορά.

Ακόμη και η διαφήμιση είναι ένα σημαντικό μέρος της αλληλεπίδρασης που έχουν οι εταιρείες καλλυντικών με τους καταναλωτές. Με την κατάλληλη στρατηγική διαφήμισης παρουσιάζεται πως λειτουργούν τα προϊόντα, σε ποιον απευθύνονται και

πως να τα χρησιμοποιούνται καλύτερα, παρέχοντας τελικά τις πληροφορίες που βοηθούν τους καταναλωτές να κάνουν συνειδητές επιλογές.

Εκτός από το ρυθμιστικό πλαίσιο, υπάρχει και μια πρωτοβουλία αυτορρύθμισης που υποστηρίζει την υπεύθυνη διαφήμιση βασιζόμενη σε στοιχεία όπως το γούστο και η ευπρέπεια, η διαφήμιση στα παιδιά και ο σεβασμός στον άνθρωπο. Η Cosmetics Europe δημοσίευσε τον «Χάρτη και τις κατευθυντήριες αρχές για την υπεύθυνη διαφήμιση και επικοινωνία μάρκετινγκ» για να βοηθήσει τα μέλη [13].

Οι επιστημονικές εταιρείες και ενώσεις και οι αρμόδιες αρχές ασχολούνται επίσης με την παρακολούθηση της ασφάλειας των προϊόντων στην αγορά, διενεργώντας κατάλληλους ελέγχους καλλυντικών προϊόντων και εταιρειών που παράγουν, εμπορεύονται και διακινούν αυτά τα προϊόντα. Αυτό γίνεται μέσω του αρχείου πληροφοριών προϊόντος και, όπου χρειάζεται, φυσικών και εργαστηριακών ελέγχων βάσει επαρκών δειγμάτων. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η ορθότητα των ισχυρισμών. Τα κράτη μέλη πρέπει επίσης να παρακολουθούν τη συμμόρφωση με τις αρχές της Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής (GMP).

Επιθεωρήσεις και αξιολογήσεις των αρχών εποπτείας της αγοράς πρέπει να διενεργούνται τουλάχιστον κάθε τέσσερα χρόνια [13].

2.7 ΚΟΣΜΕΤΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Το σύστημα κοσμετοεπαγρύπνησης, σύμφωνα με το οποίο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναφέρονται στον υπεύθυνο και τις αρμόδιες αρχές, διασφαλίζει την παρακολούθηση της ασφάλειας των καλλυντικών προϊόντων που διατίθενται στην αγορά της ΕΕ σε όλη την Ευρώπη. Κάθε κράτος μέλος της Ευρώπης πρέπει να εναρμονίζει τους κανόνες της σύμφωνα με αυτούς της Ευρωπαϊκής Ένωσης και όταν εμφανίζεται μια ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές άλλων κρατών μελών. Επιπλέον, εάν αναφερθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην αρμόδια αρχή του μέλους από τελικούς χρήστες ή επαγγελματίες υγείας, αυτή η αρμόδια αρχή πρέπει να διαβιβάσει τις πληροφορίες στις αρμόδιες αρχές άλλων

κρατών μελών και στο Υπεύθυνο Πρόσωπο. Επιπλέον οι αρχές εποπτείας της αγοράς κάθε χώρας πρέπει να πραγματοποιούν επιθεωρήσεις και αξιολογήσεις που να διενεργούνται τουλάχιστον κάθε τέσσερα (4) χρόνια [13].

2.8 ΓΚΡΙΖΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

Σήμερα όμως με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της επιστήμης υπάρχουν κάποιες κατηγορίες καλλυντικών προϊόντων που δεν έχουν ενταχθεί ούτε στην κατηγορία των καλλυντικών, ούτε των φαρμάκων είναι κάπου ενδιάμεσα και η νομοθεσία δεν έχει προβλέψει για τη ρύθμιση τους. Ονομάζονται προϊόντα διαχωριστικής γραμμής και μπορεί να είναι ιατροτεχνολογικά, δερμοκαλλυντικά, ναοκαλλυντικά, κα.

Επιπροσθέτως, η οικολογική χροιά όλων των προϊόντων, η πράσινη πλήση εγκεφάλου που γίνεται στην κοινότητα των καταναλωτών, τα διάφορα πρότυπα ποιότητας που ισχύουν για την ανάπτυξη των προϊόντων και η βιωσιμότητα των προϊόντων, είναι θέματα που απασχολούν την παραγωγή των καλλυντικών και πολλές φορές οδηγούν στην καινοτομία [31].

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη αφορά σε αφηγηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και κριτική παρουσίαση Κλινικών Μελετών για την Ασφάλεια και την Αποτελεσματικότητα Καινοτόμων Καλλυντικών Προϊόντων. Για τη συγγραφή της παρούσης, αναζητήθηκαν πρωτογενή επιστημονικά άρθρα από τις έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων Medline, Scopus, Google Scholar, και Pubmed. Με τη χρήση ορισμένων σχετικών με το θέμα λέξεων κλειδιά, όπως: Καλλυντικά Προϊόντα / Cosmetics, Κλινικές Μελέτες / Clinical Studies, Ασφάλεια Καλλυντικών / Cosmetics Safety, Καινοτομία / Innovation γίνεται αναζήτηση των πηγών που απαντούν στους ερευνητικούς σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης. Τα άρθρα τα οποία τελικά επιλέγηκαν πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής - αποκλεισμού, έτσι ώστε αυτά να είναι σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης, καθώς επίσης οι πηγές να είναι έγκυρες και αξιόπιστες μεθοδολογικά.

3.2 ΟΡΟΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ / ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

- Καλλυντικά Προϊόντα / Cosmetics,
- Καινοτόμα Καλλυντικά/ Innovative cosmetics
- Καινοτομία/ Innovation
- Κλινικές Μελέτες / Clinical Studies,
- Ασφάλεια Καλλυντικών / Cosmetics Safety,
- Αποτελεσματικότητα καλλυντικών/ Cosmetics Effectiveness

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Για να απαντηθεί το ερώτημα εάν όντως οι κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες ή/και υποστηρικτικές για την ανάπτυξη και κυκλοφορία καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων και εάν συμβάλλουν στην τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους, πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσα από αξιόπιστες πηγές δεδομένων όπως PubMed, Scopus, Scholar, Mendeley τον Απρίλιο του 2022, για την περίοδο των τελευταίων 5 ετών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται στη συνέχεια: Στο PubMed εισάγοντας λέξεις κλειδιά «Cosmetics and clinical studies and innovation» και με φίλτρο τα τελευταία πέντε (5) χρόνια, βρέθηκαν εκατό δέκα εννέα (119) άρθρα (Παράρτημα Α, Πίνακας 1Α) από τα οποία τα δέκα τρία (13) κρίθηκαν πιο σχετικά και παρουσιάζονται στη συνέχεια (Παράρτημα Α, Πίνακας 1Β).

Στο Scholar με λέξεις κλειδιά «INNOVATION "COSMETICS CLINICAL"» τα τελευταία πέντε (5) χρόνια βρέθηκαν δέκα επτά (17) αποτελέσματα (Παράρτημα Α, Πίνακας 2) από τα οποία κανένα δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλογής.

Στο Scopus με λέξεις κλειδιά «clinical and cosmetics and innovation» και φίλτρο μόνο τα reviews βρέθηκαν δώδεκα (12) αποτελέσματα (Παράρτημα Α, Πίνακας 3) από τα οποία κανένα δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλογής.

Στο Medelely data με λέξεις κλειδιά «cosmetics and clinical and innovation» και review βρέθηκαν έντεκα (11) αποτελέσματα (Παράρτημα Α, Πίνακας 4), αλλά κανένα δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλογής.

Τα άρθρα τα οποία δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής δεν περιείχαν αναφορές στην καινοτομία ή στις κλινικές μελέτες των καλλυντικών προϊόντων ή δεν υπήρχε η δυνατότητα ελεύθερης πρόσβασης. Τα περισσότερα από αυτά ερευνούσαν/περιέγραφαν θέματα που απασχολούσαν την ιατρική επιστήμη ή την επιστήμη της διατροφολογίας καθώς και ενέσιμες θεραπείες προσώπου με ιατροτεχνολογικά προϊόντα και όχι κλινικές μελέτες καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων εμφανίζονται στο Παράρτημα Α της παρούσας εργασίας.

4.2 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

4.2.1 Μία Συνδυαστική εφαρμογή επιθέματος μικροβελόνων και κρέμας για τη βελτίωση των ρυτίδων του δέρματος, την πυκνότητα του δέρματος, την ελαστικότητα και την ενυδάτωση [32].

Για να αποδειχτεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εφαρμογής ενός καινοτόμου καλλυντικού προϊόντος σύμφωνα με τον Geonwoo Kang BS et al, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία πήραν μέρος 27 υγιείς γυναίκες που ικανοποιούσαν τους σκοπούς της έρευνας. Αυτή η δοκιμή μελέτησε την συνδυαστική εφαρμογή επιθέματος μικροβελόνων (DMN) και κρέμας αδενοσίνης. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Στην αρχή μετρήθηκε το TEWL, ώστε να μελετηθεί η επανασφράγιση του δέρματος. Έπειτα αξιολογήθηκαν οι ρυτίδες στην περιοχή των ματιών, η δερματική πυκνότητα, η ελαστικότητα του δέρματος, η ενυδάτωση, ο ερεθισμός και η ευαισθητοποίηση του δέρματος. Στο τέλος ακολούθησε στατιστική ανάλυση για όλα τα δεδομένα που συλλέχθηκαν. Τα αποτελέσματά αυτής της κλινικής δοκιμής έδειξαν πως: η συνδυαστική εφαρμογή επιθέματος και κρέμας, είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από εφαρμογή μόνο της κρέμας στη βελτίωση των ρυτίδων, τη δερματική πυκνότητα, την ελαστικότητα και την ενυδάτωση στην περιοχή των ματιών. Επίσης πέτυχε μακροχρόνια δράση 2 εβδομάδων μετά τη λήξη της χρήσης. Συμπεραίνουμε λοιπόν πως μεγαλύτερη ποσότητα αδενοσίνης διείσδυσε στο δέρμα και διατηρήθηκε μέσα σ' αυτό. Οι εικόνες των ρυτίδων και της δερματικής πυκνότητας έδειξαν ότι η συνδυαστική εφαρμογή θα μπορούσε να αποδώσει μεγαλύτερη ποσότητα αδενοσίνης, οι ρυτίδες θα μπορούσαν να εξαφανιστούν πιο γρήγορα και να αυξηθεί η πυκνότητα του δέρματος. Επιπλέον, ελέγχθηκε με επιτυχία και η ασφάλεια της συνδυαστικής αυτής εφαρμογής, εφόσον δεν βρέθηκαν σημαντικές παρενέργειες. Η μέθοδος αυτή έχει τη δυνατότητα να εφαρμοστεί στον τομέα της διαδερμικής θεραπείας,

προσφέροντας μια αποτελεσματική και ελάχιστα επεμβατική μέθοδο, κατάλληλη ακόμη και για αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών.

Η αδενοσίνη είναι μια αντιρυτιδική ουσία και με τον συνδυαστικό τρόπο που εφαρμόστηκε αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη από την εφαρμογή μόνο κρέμας. Τα DMN αποτελούνται από φιλικά και μη επικίνδυνα υλικά επομένως αυτή η νέα προσέγγιση παρουσιάζει μια ασφαλή και εξαιρετικά καινοτόμο βελτιστοποίηση της διαδερμικής θεραπείας.

4.2.2. Αποτελεσματικότητα ενός παρασκευάσματος που περιέχει πεπτίδια και βιταμίνη C για την θεραπεία σημαδιών γήρανσης του προσώπου: τρεις κλινικές μελέτες [33].

Πραγματοποιήθηκαν τρεις (3) κλινικές μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της τοπικής σύνθεσης αμπούλας Peptide-C για ρυτίδες και για λάμψη σε καινοτόμο συσκευασία κεχριμπαρένιων γυάλινων αμπουλών που δεν απαιτεί συντηρητικά. Και για τις τρεις μελέτες πραγματοποιήθηκαν αξιόπιστες στατιστικές αναλύσεις. Όλες διεξήχθησαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Καλής Κλινικής Πρακτικής και την Διακήρυξη του Ελσίνκι για τα ανθρώπινα δικαιώματα και όλοι οι εθελοντές έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Μελέτη 1: Αυτή η μελέτη ήταν μονά τυφλή (για τον ερευνητή) και πήραν μέρος 35 εθελόντριες. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε τυχαία καθορισμένα αντιβράχια. Από τα 35 άτομα που είχαν εγγραφεί, τα 32 (91%) ολοκλήρωσαν την θεραπεία, δύο διέκοψαν για προσωπικούς λόγους και ένα λόγω ανεπιθύμητης παρενέργειας (μέτριο ερύθημα και κνησμός) που θεωρήθηκε ότι πιθανώς να σχετίζεται με το υπό έρευνα προϊόν. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο μέσος κύκλος ζωής των κυττάρων ήταν ταχύτερος για το δέρμα που έλαβε την αγωγή σε σύγκριση με το μη επεξεργασμένο δέρμα ($P < 0,0001$).

Μελέτη 2: Ήταν μία ανοιχτή κλινική μελέτη, δηλαδή και οι ερευνητές και οι εθελοντές γνώριζαν ποιο προϊόν εφαρμόζαν. Πήραν μέρος 51 εθελόντριες και πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης. Από τα 51 άτομα που πήραν μέρος, τα 47 ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Δύο άτομα διέκοψαν οικειοθελώς, ένα δεν πληρούσε τις προϋποθέσεις και ένα διέκοψε λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (ήπιο ερύθημα και τσούξιμο/κάψιμο). Στο τέλος της μελέτης τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ρυτίδες των ματιών μειώθηκαν κατά 9%, του μετώπου κατά 11% και της ρινοχειλικής πτυχής κατά 5,2% (όλα $P < 0,05$). Οι εθελοντές μετά την αυτοαξιολόγησή τους απάντησαν πως είχαν πιο λαμπερή επιδερμίδα 79%, πιο λείο δέρμα 77% και λιγότερες λεπτές γραμμές 64%.

Μελέτη 3: Ήταν και αυτή μια ανοιχτή κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 53 εθελόντριες και πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης. Από τα 53 άτομα που πήραν μέρος, 52 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ένα διέκοψε λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, η οποία είναι αμφίβολο για το αν σχετίζεται με το προϊόν. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση των ρυτίδων και των λεπτών γραμμών στη συνολική επιφάνειά τους. Ο αριθμός των ρυτίδων μειώθηκε κατά 11,5% ($P < 0,05$). Το κατακόρυφο βάθος των ρυτίδων μειώθηκε κατά 13% σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($P < 0,05$). Το 87% των εθελοντών συμφώνησε ότι το δέρμα τους φαινόταν πιο λείο, 80% ότι η υφή του δέρματος ήταν πιο λεία και 65% ότι οι λεπτές γραμμές ήταν λιγότερο ορατές. Συνολικά, το 81% των εθελοντών ήταν αρκετά ικανοποιημένοι ή πολύ ικανοποιημένοι με το προϊόν.

Αυτή η σύνθεση τοπικού ορού Peptide-C (που περιέχει πεπτίδια και βιταμίνη C), χωρίς συντηρητικά, σε καινοτόμο συσκευασία κεχριμπαρένιων γυάλινων αμποουλών, απέδειξε αποτελεσματικότητα του κατασκευάσματος και υψηλή ικανοποίηση για τη μείωση των ρυτίδων και την αναζωογόνηση του δέρματος.

4.2.3 Κλινική και ιστολογική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός αντιγηραντικού ορού προσώπου νύχτας 3 σε 1 που περιέχει μελατονίνη, βακουχιόλη και τετραϊσοπαλμιτικό ασκορβυλεστέρα [34].

Αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενός αντιγηραντικού ορού 3 σε 1 (NFS 3-σε-1) κατά των βλαβών που προκαλεί η γήρανση του δέρματος καθώς και την ανεκτικότητα του δέρματος και της ασφάλειας. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε κλινικά και ιστολογικά. Διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, την Καλή Κλινική Πρακτική και τους τοπικούς νόμους. Εγκρίθηκε από το

Ερευνητικό Συμβούλιο Αναθεώρησης του Allendale και το US Investigational Review Board Inc. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Η κλινική μελέτη καταχωρήθηκε αναδρομικά (ISRCTN33018063). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν σοβαρές. Ένας εθελοντής παρουσίασε ήπια ξηρότητα και απολέπιση, δύο ανέφεραν ήπιο μυρμήγκιασμα και άλλοι δύο ήπιο κνησμό. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Πραγματοποιήθηκε σε δύο τοποθεσίες των ΗΠΑ και σε κάθε μία πήραν μέρος 12 άτομα. Οι ιστολογικές αλλαγές εκτιμήθηκαν ύστερα από βιοψία δέρματος και η ποιότητα του δέρματος αξιολογήθηκε από δερματολόγους οι οποίοι παρατήρησαν πως η λάμψη και η νεανική εμφάνιση αυξήθηκαν. Ενώ η υφή του δέρματος, η μελάγχρωση, το ερύθημα, ο τόνος του δέρματος, το πάχος της επιδερμίδας, οι λεπτές γραμμές και οι ρυτίδες βελτιώθηκαν σημαντικά. Ο ερευνητής εκτίμησε τις βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση των εθελοντών. Παρατήρησε σημαντική βελτίωση του δέρματος, καθώς και μειώσεις στις βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία και την υπερμελάγχρωση. Οι βαθμολογίες όλων των ρυτίδων μειώθηκαν και κυρίως οι οριζόντιες γραμμές έκφρασης, οι κάθετες γραμμές στο μεσόφρυο και οι γραμμές μαριονέτας. Όλοι οι συμμετέχοντες δήλωσαν ότι ήταν είτε ικανοποιημένοι είτε πολύ ικανοποιημένοι στο τέλος της θεραπείας. Για την ιστολογική ανάλυση του δέρματος, πραγματοποιήθηκε βιοψία, με διάτρηση 3 mm στα αντιβράχια. Προσδιορίστηκαν και αξιολογήθηκαν το δερματικό και το επιδερμικό πάχος. Έπειτα πραγματοποιήθηκε ποσοτικοποιημένη μέτρηση για τους δερματικούς δείκτες υαλουρονικού οξέος (HA), τις πρωτεΐνες κολλαγόνου I και III, του προκολλαγόνου τύπου I, της ελαστίνης και της φιμπρονεκτίνης που φάνηκαν επαρκώς αυξημένα εκτός από τα επίπεδα κολλαγόνου III που αυξήθηκαν σημαντικά. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν από σύγχρονα όργανα και έγκυρες μεθόδους και στατιστική ανάλυση για την απόδειξη των αποτελεσμάτων.

Μετά από 3 μήνες χρήσης του NFS 3 σε 1, υπήρξαν σημαντικά αποτελέσματα στις κλινικές βλάβες που προέρχονται από τη γήρανση και στις ιστολογικές ενδείξεις της δερματικής και επιδερμικής αναδόμησης. Μετά από 6 μήνες χρήσης του, τα κλινικά αποτελέσματα ήταν θετικά πιο έντονα. Επομένως η χρήση του ορού NFS 3 σε 1, αποτελεί μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή επιλογή για άτομα που αναζητούν ένα προϊόν αντιγήρανσης τη νύχτα. Λίγες μελέτες για καλλυντικά προϊόντα έχουν

συμπεριλάβει αξιολόγηση βιοψίας δέρματος. Αν και το δέρμα στο χέρι έχει κάποιες διαφορές με το δέρμα του προσώπου, επιτεύχθηκε η σύγκριση, βελτιώνοντας έτσι την αξία των αποτελεσμάτων. Ακόμη, όλες οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο ερευνητή, μειώνοντας έτσι τις διαφορές μεταξύ των παρατηρητών. Ο μόνος περιορισμός της μελέτης είναι ότι η βιοψία πραγματοποιήθηκε μόνο σε πέντε ασθενείς. Ένα μεγαλύτερο δείγμα θα μπορούσε να είχε μεγαλύτερη στατιστική σημασία.

4.2.4 Υποστήριξη για την ασφαλή χρήση αντηλιακών νανοσωματιδίων οξειδίου ψευδαργύρου: Έλλειψη διείσδυσης στο δέρμα ή κυτταρική τοξικότητα μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή σε εθελοντές [35].

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για να αντικρούσει τους ισχυρισμούς και τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών που υποστήριζαν πως τα νανοσωματίδια του Οξειδίου του Ψευδαργύρου (ZnO-NP) στα αντηλιακά προϊόντα μπορούν να διαπεράσουν το φραγμό του δέρματος, να μπουν στη συστηματική κυκλοφορία και να προκαλέσουν τοξικότητα στα κύτταρα και στους ινοβλάστες του ανθρώπινου οργανισμού. Οι παλαιότερες μελέτες όμως δεν είχαν αξιολογήσει τη διείσδυση του δέρματος και την τοπική ασφάλεια του ZnO-NP μετά από επανειλημμένη τοπική εφαρμογή σε ανθρώπους, αλλά μόνο με μια εφαρμογή σε ανθρώπους, ή σε *in vitro* μελέτες σε τεμάχια ανθρώπινου δέρματος, ή σε ποντίκια. Ωστόσο, αυτές οι αναφορές δεν είναι αντιπροσωπευτικές της πραγματικής χρήσης των αντηλιακών από τους καταναλωτές. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Για να διερευνηθεί η παρουσία ZnO-NP στην επιφάνεια του δέρματος, πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε περιοχή δέρματος εθελοντών, με σκοπό την ανίχνευση ιόντων ψευδαργύρου στο δέρμα. Πήραν μέρος πέντε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έδωσαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση και ακολούθησαν τις οδηγίες που τους είχαν δοθεί. Οι θεραπείες του μάρτυρα φορέα (καπρυλικό/καπρικό τριγλυκερίδιο) και τα μη επικαλυμμένα και επικαλυμμένα ZnO-NPs εφαρμόστηκαν τοπικά σε συγκεκριμένη ποσότητα και σε συγκεκριμένες περιοχές του πηγχι κάθε εθελοντή, σε δύο χρονικές περιόδους ώστε να αποδώσουν την ρεαλιστική χρήση των αντηλιακών προϊόντων.

Αυτές οι επαναλαμβανόμενες τοπικές εφαρμογές των ZnO-NPs δεν οδήγησαν σε σημαντικά αυξημένη διείσδυσή τους από την επιδερμίδα. Αποδείχθηκε ότι η μορφή ψευδάργυρου που διεισδύει στο δέρμα και στη συνέχεια στη συστηματική κυκλοφορία είναι πολύ πιθανό να είναι το ιόν του ψευδάργυρου (Zn^{2+}) το οποίο θα οδηγήσει σε μια ασήμαντη αύξηση συγκέντρωσης ιόντων ψευδαργύρου στο αίμα και τα ούρα εθελοντών. Τα ZnO-NPs ανιχνεύθηκαν με οπτικά φαινόμενα σκέδασης και εντοπίστηκαν μόνο στην επιφάνεια της κεράτινης στιβάδας και στα αυλάκια του δέρματος. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές αλλαγές στα κερατινοκύτταρα που να έχουν σχέση με κυτταρική τοξικότητα ή απόπτωση (συρρίκνωση κυττάρων, φυσαλίδες). Αυτά τα ευρήματα μπορούν να αποτελέσουν επέκταση των προηγούμενων μελετών. Τέλος, τα *in vivo* ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με αυτά των *in vitro*. Η μελέτη αυτή έρχεται να καλύψει το κενό γνώσης που έχει προκύψει και χρησιμοποιείται από διάφορους ρυθμιστικούς φορείς οι οποίοι σχετίζονται με την υγεία των καταναλωτών και την αξιολόγηση της ασφάλειας των αντηλιακών με νανοσωματίδια (NPs).

Η πραγματική ανησυχία όμως είναι ότι οι καταναλωτές διστάζουν να χρησιμοποιήσουν αντηλιακά λόγω όλων αυτών των αντικρουόμενων απόψεων για τα NPs που επικρατούν. Πράγματι, η πρόσφατη μελέτη National Sun Protection Survey, κατέγραψε μείωση τα τελευταία 3 χρόνια από 61% σε 55% των Αυστραλών που πιστεύουν ότι είναι ασφαλές να χρησιμοποιούν αντηλιακό κάθε μέρα. Σε μια άλλη πάλι μελέτη (Slevin, 2012) αναφέρεται πως ο πιθανός κίνδυνος αυξημένου καρκίνου του δέρματος λόγω της μείωσης της χρήσης αντηλιακού είναι πολύ μεγαλύτερος από ό,τι θα μπορούσε να προκύψει από την τοξικότητα των NPs. Η σημασία αυτής της μελέτης, για την ανάγκη ανάκτησης της εμπιστοσύνης των αντηλιακών μέτρων προστασίας και η αποδοχή των αποτελεσματικών προϊόντων ZnO-NP, είναι εμφανής στις εκτιμώμενες 13.941 νέες περιπτώσεις εμφάνισης μελανώματος και στους 1.839 θανάτους από μελάνωμα στην Αυστραλία το 2017 (Cancer_Australia, 2018).

4.2.5 Μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό προϊόν για την επίδραση των μικροσωματιδίων χιτοζάνης με εκχύλισμα πράσινου τσαγιού στο δέρμα του προσώπου [36].

Εξετάστηκε η αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των μικροσωματιδίων χιτοζάνης με εκχύλισμα πράσινου τσαγιού ενσωματωμένα σε γαλάκτωμα λάδι σε νερό, εφόσον η κλινική αξιολόγηση που διαθέταμε έως τώρα σχετικά για την αποτελεσματικότητά του ήταν περιορισμένη. Πραγματοποιήθηκε μια κλινική μελέτη στην οποία πήραν μέρος 29 εθελοντές με ρυτίδες στο πρόσωπο. Ο κάθε εθελοντής εφάρμοσε ένα εικονικό προϊόν στο μισό πρόσωπό του και μία κρέμα 1% με μικροσωματίδια χιτοζάνης (Green Tea Microparticle GTP) στο άλλο μισό του προσώπου του. Η μελέτη σχεδιάστηκε να είναι διπλά τυφλή και τυχαιοποιημένη καθώς η επιλογή του τι θα εφαρμοστεί σε κάθε πλευρά του προσώπου έγινε τυχαία και ήταν άγνωστη στους εθελοντές και στους ερευνητές. Οι εθελοντές δεν είχαν σοβαρό ιατρικό ιστορικό και αλλεργίες και έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια ένταξης. Όλοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής και ενημερώθηκαν για το σχεδιασμό της μελέτης. Το πρωτόκολλο αναθεωρήθηκε και εγκρίθηκε από το θεσμικό συμβούλιο αναθεώρησης (Αρ. Αναφ. 5102040035) και από το Μητρώο Κλινικών Δοκιμών της Ταϊλάνδης: καταχωρημένος αριθμός TCTR20200911006. Κάποιοι εθελοντές διέκοψαν, λόγω αλλεργίας που εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, είχαν όμως χρησιμοποιήσει παράλληλα με την έρευνα και άλλα προϊόντα περιποίησης. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Πριν την αξιολόγησή τους, οι εθελοντές περίμεναν σε δωμάτιο με ελεγχόμενη θερμοκρασία και σχετική υγρασία. Αξιολογήθηκαν οι ρυτίδες των ματιών και η ποιότητα του δέρματος (υγρασία, ελαστικότητα, ρυτίδες, δείκτης μελανίνης, ερεθισμός). Συνολικά όλες οι ρυτίδες στην πλευρά όπου εφαρμόστηκε η κρέμα GTP ήταν λιγότερες σε σχέση με την πλευρά του μισού προσώπου στην οποία εφαρμόστηκε η κρέμα placebo. Ωστόσο, μόνο οι λεπτές ρυτίδες μειώθηκαν ορατά, εφόσον οι βαθιές ρυτίδες σπάνια μειώνονται.

Συνοψίζοντας λοιπόν μπορούμε να πούμε αυτή η κλινική μελέτη έδειξε πως η εφαρμογή κρέμας GTP με μικροσωματίδια χιτοζάνης βελτίωσε σημαντικά την

ελαστικότητα του δέρματος και οι λεπτές ρυτίδες μειώθηκαν. Επιπλέον, ο δείκτης μελανίνης βελτιώθηκε σημαντικά την 6η εβδομάδα μετά την εφαρμογή. Επομένως συμπεραίνουμε πως τα μικροσωματίδια χιτοζάνης με εκχύλισμα πράσινου τσαγιού είναι ένα πολλά υποσχόμενο αντιρυτιδικό και λευκαντικό συστατικό τόσο για καλλυντικά όσο και για δερματολογικά προϊόντα.

4.2.6 Μια κρέμα από μείγμα βοτάνων για τη βελτίωση του μέλασματος [37].

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός νέου σκευάσματος το οποίο περιέχει συστατικά που στοχεύουν στην παθογένεση του μέλασματος (καμέλια Κίνας, Sanchi, γλιστρίδα, έλαιο το *Prinsepia utilis*). Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πραγματοποιήθηκε το χειμώνα του 2017-2018 σε 90 εθελοντές, σε Νοσοκομείο της Κίνας. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Κινεζικού Μητρώου Κλινικών Δοκιμών (ChiCTR). Τα οφέλη, οι κίνδυνοι και οι πιθανές επιπλοκές εξηγήθηκαν στους εθελοντές και ελήφθη γραπτή συγκατάθεσή τους. Οι εθελοντές ήταν άνδρες και γυναίκες, χωρίς συστηματικές διαταραχές και με φωτότυπο δέρματος III ή IV. Όσοι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης πήραν μέρος στην μελέτη, ενώ οι υπόλοιποι αποκλείστηκαν. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Οι εθελοντές χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Η Α ομάδα εφάρμοσε κρέμα που περιείχε το υπό έρευνα φυτικό μείγμα, η ομάδα Β κρέμα αρβουτίνης και η ομάδα Γ ένα εικονικό προϊόν χωρίς ενεργά συστατικά. Όλες οι ομάδες ακολούθησαν τις οδηγίες εφαρμογής των προϊόντων. Η βαθμολογία της περιοχής και του δείκτη μέλασματος (Melasma Area and Severity Index MASI), ο δείκτης μελανίνης (Melanin Index MI), ο δείκτης ερυθήματος (Erythema Index EI), οι αλλαγές στην πυκνότητα των φλεγμονωδών κυττάρων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογούνταν κάθε 4 εβδομάδες. Δύο εξειδικευμένοι δερματολόγοι αξιολόγησαν το μέλασμα και με σύγχρονα όργανα και εργαλεία αξιολογήθηκε ο δείκτης μελανίνης (MI), ο δείκτης ερυθήματος (EI) και η πυκνότητα των φλεγμονωδών κυττάρων. Τέλος οι εθελοντές συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο σχετικά με το πόσο ικανοποιημένοι ήταν. Όλα τα

δεδομένα αναλύθηκαν στατιστικά και συγκρίθηκαν με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η στατιστική σημασία ήταν $P < 0,05$.

Μετά τις 12 εβδομάδες θεραπείας, τόσο η κρέμα βοτάνων (A) όσο και η κρέμα αρβουτίνης (B), βελτίωσαν σημαντικά τις βαθμολογίες MASI για το μέλασμα, όμως πιο πολύ βελτιώθηκαν στην ομάδα A. Ο μέσος δείκτης μελανίνης (MI) μειώθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες A και B σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Με πιο σημαντική μείωση να παρατηρείται πάλι στην Ομάδα A. Επίσης, η κρέμα βοτάνων, ήταν αυτή που μείωσε δραματικά τον δείκτη ερυθρήματος μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Αντίθετα, οι θεραπείες με το εικονικό προϊόν δεν έδειξαν να βελτιώνουν σημαντικά τις βαθμολογίες MASI και τον δείκτη ερυθρήματος. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα A και στην ομάδα Γ. Στην ομάδα B, δύο άτομα παρουσίασαν ήπιο ερύθημα και κνησμό, τα οποία εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή της χρήσης της κρέμας αρβουτίνης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κρέμα βοτάνων βελτιώνει το μέλασμα, είναι αποτελεσματική, αλλά και ασφαλής για τον καταναλωτή.

4.2.7 Πρόοδος στη δερματολογία με τη χρήση καινοτόμων απταμερούς DNA «Aptamin C»: Πρόληψη του οξειδωτικού στρες και μεγιστοποίηση αποτελέσματος της βιταμίνης C μέσω αντιοξειδωτικής δράσης [38].

Η Απταμίνη C είναι ένα καινοτόμο απταμερές DNA που αναπτύχθηκε για να δεσμεύει τη βιταμίνη C, να καθυστερεί την οξείδωσή της και να αυξάνει την αντιοξειδωτική της ιδιότητα. Για να επιβεβαιωθεί η αξιολόγηση ασφάλειας της απταμίνης C, διεξήχθησαν έρευνες σε κυτταρικό επίπεδο και εφαρμόστηκαν απευθείας σε ανθρώπους όπου δεν παρατηρήθηκε καμία τοξικότητα. Για να διερευνηθούν τα αποτελέσματα του συμπλέγματος απταμίνης C και βιταμίνης C στο ανθρώπινο δέρμα, πραγματοποιήθηκαν τόσο in vitro μελέτες όσο και in vivo κλινικές δοκιμές. Το οξείδιο του γραφενίου έδειξε ότι τρία είδη απταμίνης C προστατεύουν τη βιταμίνη C από την οξείδωση. Η Θερμιδομετρία ισοθερμικής τιτλοδότησης (Isothermal Titration Calorimetry ITC) προσδιόρισε τη δέσμευση της βιταμίνης C. Οι δοκιμασίες μικροπλακών με βάση τον φθορισμό ενός προϊόντος, έδειξαν πως πέντε απταμερή, έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Μία έρευνα που χρησιμοποίησε την αντίδραση

DCPIP (2,6-Διχλωροφαινολινοφαινόλη), έδειξε πως η βιταμίνη C αντιδρά με το DCPIP και επομένως η απταμίνη C αποτρέπει την οξείδωση της βιταμίνης C για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η αντιρυτιδική δράση της απταμίνης C σε συνδυασμό με τη βιταμίνη C αξιολογήθηκε με μια *in vitro* δοκιμασία σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες. Διεξήχθη στατιστική ανάλυση για τις μετρήσεις που ελήφθησαν με επίπεδο σημαντικότητας $P < 0,05$. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η παραγωγή μεταλλοπρωτεΐνάσης μήτρας-1 (MMP-1) μειώθηκε σημαντικά. Κατά την ανάλυση της σύνθεσης κολλαγόνου, το καρβοξυτελικό πεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I (PIP) αυξήθηκε σημαντικά, οπότε συμπεράνουμε πως η αντιρυτιδική δράση του συνδυασμού είναι σημαντική.

Πραγματοποιήθηκε και μια κλινική δοκιμή στην οποία πήραν μέρος 22 γυναίκες. Αξιολογήθηκαν οι ρυτίδες στην περιοχή των ματιών, η ενυδάτωση του δέρματος, το TEWL και η ελαστικότητα του δέρματος. Κατά την διάρκεια της κλινικής δοκιμής δεν παρουσιάστηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Τα άτομα που πήραν μέρος στη θεραπεία εμφάνισαν τεράστια βελτίωση έναντι του ερεθισμού του δέρματος και μείωση του κνησμού. Ακολούθησε ποσοτική ανάλυση της τραχύτητας, του βάθους, της επιφάνειας και του όγκου των ρυτίδων του δέρματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως όλοι οι παράμετροι των ρυτίδων του δέρματος μειώθηκαν σημαντικά, ενώ όλοι οι άλλοι παράμετροι αυξήθηκαν.

Η βιταμίνη C είναι ένα ασταθές μόριο, επομένως η βελτίωση της σταθερότητάς της είναι ένα σημαντικό επίτευγμα. Αυτή η έρευνα απέδειξε πως η απταμίνη C, έχει την δυνατότητα να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής και να αυξάνει την ισχύ προϊόντων καθυστερώντας την οξείδωση της βιταμίνης C. Επίσης το σύμπλεγμα απταμίνης C θα μπορούσε να προσφέρει ανακούφιση του δέρματος. Τέλος, η αξία αυτής της μελέτης φαίνεται στο ότι για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στην αναστολή της οξείδωσης της βιταμίνης C με τα απταμερή DNA. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα έδειξαν πως η απταμίνη C είναι μια καινοτόμος ένωση που θα πρέπει ενδεχομένως να χρησιμεύει ως βασικό συστατικό καλλυντικών για διάφορες δερματικές παθήσεις.

4.2.8 Ένα δερμοκαλλυντικό σκεύασμα που περιέχει ηφαιστειακό μεταλλικό νερό Vichy, εκχύλισμα *Vitreoscilla filiformis*, νιασιναμίδη, υαλουρονικό οξύ και βιταμίνη E αναζωογονεί και επανορθώνει δέρμα με οξύ στρες [39].

Σε αυτήν την ανασκόπηση, παρουσιάζονται 8 μελέτες (in vivo και ex vivo) που αποσκοπούν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας δερμοκαλλυντικής σύνθεσης (M89PF) η οποία περιέχει 80% ηφαιστειακό μεταλλικό νερό Vichy (VVMW), 5% *Vitreoscilla filiformis* (VfeV), 4% νιασιναμίδη (βιταμίνη B3), 0,4% υαλουρονικό οξύ και 0,2% βιταμίνη E. Όλες κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Καλής Κλινικής Πρακτικής της ICH (International Council for Harmonisation) και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι εθελοντές ήταν υγιείς και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση. Δεν απαιτήθηκε έγκριση από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας καθώς το υπό έρευνα προϊόν δεν περιείχε και δεν προερχόταν από υλικό με συγκεκριμένους κινδύνους. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

1. Σε κλινική δοκιμή που πήραν μέρος 24 γυναίκες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του M89PF στην ενυδάτωση του δέρματος το οποίο εκτέθηκε σε απότομες αλλαγές θερμοκρασίας. Οι μετρήσεις που ελήφθησαν έδειξαν ότι η εφαρμογή του M89PF αύξησε σημαντικά την ενυδάτωση του δέρματος, σε σύγκριση με μη επεξεργασμένο δέρμα ($P < 0,05$).
2. Σε κλινική μελέτη στην οποία πήραν μέρος 22 Καυκάσιες γυναίκες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του M89PF στην αποκατάσταση του δερματικού φραγμού μετά από ελεγχόμενο ερεθισμό, ο οποίος προκλήθηκε κολλώντας και αποκαλώντας αυτοκόλλητη ταινία D-Squames™*, σε έναν πήχη άνω άκρου. Στον άλλο πήχη δεν εφαρμόστηκε η θεραπεία. Στατιστικά παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές TEWL στον πήχη που είχε εφαρμοστεί θεραπεία με M89PF σε σύγκριση με τον πήχη που δεν εφαρμόστηκε η αγωγή. Επομένως ο δερματικός φραγμός ανακτήθηκε γρηγορότερα στην περιοχή που εφαρμόστηκε M89PF.
3. Σε κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 24 γυναίκες, οι οποίες έπασχαν από άγχος και έλλειψη ύπνου αξιολογήθηκε η διαδερμική απώλεια ύδατος.

Μετά την αφαίρεση αυτοκόλλητης ταινίας από το δέρμα, το M89PF εφαρμόστηκε μία φορά σε καθορισμένη περιοχή του αντιβράχιου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το M89PF βελτίωσε τη φυσική ανάκαμψη του δέρματος στα άτομα που δεν κοιμούνται καλά κατά 69,5% ($P < 0,010$).

4. Μια κλινική μελέτη σε 33 γυναίκες αξιολόγησε την επίδραση του M89PF στην ανανέωση του δέρματος. Στην αρχή τοποθετήθηκαν επιθέματα χλωριούχου dansyl** και στους δύο πήχεις για 24 ώρες. Το M89PF εφαρμόστηκε σε ένα αντιβράχιο που ορίστηκε τυχαία και στο άλλο αντιβράχιο δεν εφαρμόστηκε καμία θεραπεία. Την 22η ημέρα η τιμή του αθροιστικού φθορισμού ήταν χαμηλότερη και ο μέσος κυτταρικός κύκλος ζωής ήταν ταχύτερος για το δέρμα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με M89PF σε σχέση με το μη επεξεργασμένο δέρμα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το M89PF επιταχύνει σημαντικά την ανανέωση του δέρματος.
5. Σε μια δοκιμασία ex vivo , συλλέχθηκε σμήγμα δέρματος από το μέτωπο 6 ατόμων χρησιμοποιώντας διηθητικό χαρτί. Από κάθε άτομο συλλέχθηκε ένα διηθητικό χαρτί με δείγμα σμήγματος χωρίς κανένα προϊόν και ένα ακόμη διηθητικό χαρτί με δείγμα σμήγματος στο οποίο εφαρμόστηκε περίπου 15 mg M89PF. Στη συνέχεια και τα δύο χαρτιά εκτέθηκαν σε ρύπανση από καπνό τσιγάρου και έπειτα σε ακτινοβολία UVA (5 J/cm^2). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως αυξήθηκε η αντιοξειδωτική άμυνα και μειώθηκε η οξείδωση του σμήγματος από το χαρτί που είχε δείγμα σμήγματος και M89PF.
6. Σε κλινική μελέτη που πήραν μέρος 33 υγιείς Καυκάσιοι αξιολογήθηκε η επίδραση του ορού M89PF στο μικροβίωμα της επιδερμίδας. Πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις μικροβιώματος πριν και μετά την εφαρμογή ενός προϊόντος καθαρισμού. Η επιθετικότητα του καθαριστικού στην επιφάνεια του δέρματος μείωσε σημαντικά το βακτηριακό φορτίο. Πολλαπλές καθημερινές εφαρμογές ορού M89PF για 14 ημέρες προώθησαν σημαντικά την ανάκτηση του βακτηριακού φορτίου του δέρματος σε σύγκριση με δέρμα που δεν εφάρμοσε ορό M89PF ($P = 0,003$).
7. Σε δύο ανοιχτές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του ορού M89PF. Οι εθελόντριες έκαναν στρεσογόνο τρόπο ζωής και ήταν εκτεθειμένες σε διάφορους τύπους ρύπανσης. Το δέρμα

τους ήταν ευαίσθητο, θαμπό, με λεπτές γραμμές, απώλεια σφριγηλότητας και ελαστικότητας, με ανομοιόμορφο τόνο δέρματος και τραχύτητα. Όλες οι αξιολογήσεις έγιναν από δερματολόγο. Στην πρώτη μελέτη, πήραν μέρος 52 Καυκάσιες γυναίκες και στη δεύτερη μελέτη 51 γυναίκες από την Ασία. Οι απαντήσεις που έδωσαν κατά την αυτοαξιολόγησή τους μετά την εφαρμογή του ορού M89PF για 4 εβδομάδες καθώς και οι κλινικές αξιολογήσεις του δερματολόγου έδειξαν πως στο τέλος των τεσσάρων (4) εβδομάδων η μείωση στις λεπτές γραμμές ήταν 28% και η λάμψη, η ελαστικότητα, το πάχος επιδερμίδας, η ομοιομορφία και η ομαλότητα είχαν αύξηση 57%, 48%, 37%, 37% και 16%, αντίστοιχα.

8. Σε κλινική μελέτη που πήραν μέρος 53 Κινέζες αξιολογήθηκαν οι ιδιότητες αποχρωματισμού από την εφαρμογή ορού M89PF. Ο ορός M89PF εφαρμόστηκε σε καθορισμένες περιοχές και αξιολογήθηκε το χρώμα των κηλίδων, το χρώμα του περιβάλλοντος δέρματος καθώς και η μελάγχρωση. Τα αποτελέσματα όλων των μετρήσεων έδειξαν ότι το M89PF μείωσε το σκούρο χρώμα του περιβάλλοντος δέρματος και των σκούρων κηλίδων.

Συνίσταται να διεξαχθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του M89PF ως επικουρικής φροντίδας για την πρόληψη και την επιδιόρθωση της διάσπασης του δερματικού φραγμού και την ενίσχυση της άμυνας του δέρματος που εκτίθεται σε οξείες καταπονήσεις λόγω φωτορύπανσης, χρήση μάσκας προσώπου κατά την πανδημία COVID-19, θεραπεία με τοπικά ρετινοειδή, καθώς και σε άτομα με ευαίσθητο δέρμα και ροδόχρους ακμή.

* **αυτοκόλλητη ταινία D-Squames™**: ειδική αυτοκόλλητη ταινία η οποία προσκολλάται στην επιφάνεια του δέρματος με σκοπό την αποκόλληση των κερατινοκυττάρων. Χρησιμοποιείται για διάφορες μετρήσεις.

** **γλωριούχο dansyl**: είναι ένα ισχυρό παράγοντας φθορισμού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα ή να προσδιορίζεται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Επίσης είναι ένας αντιδραστικός ανιχνευτής για την παραγωγή πρωτοταγών αμινών και ενώσεων που περιέχουν ομάδες φαινόλης.

4.2.9 Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας κρέμας για ευαίσθητο δέρμα [40].

Η κρέμα δοκιμής που ερευνάται είναι μια καινοτόμος σύνθεση που λόγω των συστατικών που περιέχει προάγει την επούλωση του κατεστραμμένου δέρματος. Πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη. Πήραν μέρος είκοσι (20)

εθελοντές με ευαίσθητο δέρμα. Η κλινική βαθμολόγηση του δέρματος του προσώπου αξιολογήθηκε από ειδικούς, συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης των εθελοντών, και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα σύγχρονα όργανα. Η μελέτη διεξήχθη στο Κέντρο Έρευνας και Μελέτης για την Ενσωμάτωση στη Γαλλία (Department of Dermatology, Research and Studies Center on the Integument (CERT), University Hospital, Besancon, France.) Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Ινστιτούτου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής (ICH E6), τη νομοθεσία των τοπικών κλινικών μελετών και θεωρήθηκε ως μη παρεμβατική μελέτη (οδηγία 2001/20/CE, διάταγμα ημερομηνίας Απριλίου 27, 2006). Όλοι οι εθελοντές έδωσαν γραπτή συγκατάθεση μετά την ενημέρωσή τους. Επιλέχθηκαν μετά από ιατρική εξέταση δερματολόγου, μέτρηση ενυδάτωσης του δέρματος και ευαισθησίας. Αποκλείστηκαν όσοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Πριν από κάθε αξιολόγηση παρέμεναν σε ελεγχόμενο δωμάτιο (θερμοκρασία $22 \pm 2^\circ\text{C}$, υγρασία $50\% \pm 10\%$). Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε μια εύκαμπτη διαφανή πλαστική μάσκα ώστε να διεξάγονται οι μετρήσεις ακριβώς στο ίδιο σημείο σε κάθε επίσκεψη.

Οι μέθοδοι που ακολουθήθηκαν για τις αξιολογήσεις ήταν: Α) Οπτικές: μελετώντας την κλινική εικόνα των εθελοντριών (ξηρότητα, τραχύτητα, απολέπιση, ερύθημα), τα αποτελέσματα έδειξαν πως βελτιώθηκαν σημαντικά. Β) με ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης: η κρέμα δοκιμής ήταν σημαντικά ευνοϊκή, αφού το δέρμα του προσώπου τους ήταν πιο σφριγηλό και πιο ενυδατωμένο μετά την εφαρμογή της δοκιμαστικής κρέμας. Γ) Με ψηφιακές εικόνες: ελήφθησαν χρησιμοποιώντας ένα σύστημα φωτογραφίας και ακολουθώντας τις ίδιες συνθήκες για όλους τους εθελοντές. Αξιολογήθηκε η λειτουργία του δερματικού φραγμού της κεράτινης στιβάδας, όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση. Δ) Με μέτρηση της ηλεκτρικής χωρητικότητας της κεράτινης στιβάδας: προσδιορίστηκε η ενυδάτωση και φάνηκε πως βελτιώθηκε, όπως επίσης και το σμήγμα στο μέτωπο, η υφή και η τραχύτητα του δέρματος που αναλύθηκαν. Ε) Μετρήθηκε η περιεκτικότητα της επιφάνειας του δέρματος σε λιπίδια και τέλος υπολογίστηκε το χρώμα του δέρματος, όπου σε κανένα δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση. Για όλες τις μετρήσεις υπολογίστηκε η μέση τιμή 3 μετρήσεων (εκτός του δερματικού φραγμού που ήταν μία). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση και όλα τα δεδομένα, συγκρίθηκαν στατιστικά. Οι διαφορές με $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα και την ανοχή της νέας αυτής κρέμας σε άτομα με ευαίσθητο δέρμα. Αυτή η καινοτόμος κρέμα θα μπορούσε να προσφέρει περαιτέρω βοήθεια στη καθημερινή περιποίηση του ευαίσθητου δέρματος.

4.2.10 Αξιολόγηση των αντιγηραντικών επιδράσεων μιας νέας σύνθεσης που βασίζεται σε παράγοντες HSF™ με μονοκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή [41].

Σ αυτό το άρθρο περιγράφεται η εφαρμογή μιας κρέμας με νέα σύνθεση που βασίζεται σε διεγερτικό παράγοντα HIF (HSF™) για την αναζωογόνηση του δέρματος και αξιολογείται η απόδοσή του με μια μονοκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Η διεξαγωγή της μελέτης και η ανάλυση δεδομένων βασίστηκαν στο Σύστημα Διαχείρισης Ποιότητας DIN EN ISO 9001:2015 και στις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής και ήταν σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Στην κλινική μελέτη πήραν μέρος 32 υγιείς γυναίκες οι οποίες πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης, ενώ αποκλείστηκαν εκείνες που δεν τα πληρούσαν. Πραγματοποιήθηκε φωτογραφική τεκμηρίωση για αξιολόγηση από ομάδα εμπειρογνομόνων και αυτοαξιολόγηση από τους εθελοντές. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθούν οι επιδράσεις του προϊόντος HSF™ στις παραμέτρους της φυσιολογίας του δέρματος. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι κλιματικές επιδράσεις στα αποτελέσματα της μελέτης, όλες οι μετρήσεις και οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ειδικό εργαστήριο με σταθερή θερμοκρασία και υγρασία δωματίου (22°C και 50% σχετική υγρασία). Ένας πιστοποιημένος δερματολόγος έλεγξε την κατάσταση, τον τύπο, την ευαισθησία του δέρματος, το ιατρικό ιστορικό των εθελοντών και τη βιοσυμβατότητα του HSF™. Πριν και μετά την εφαρμογή, οι περιοχές δοκιμής εξετάστηκαν υπό συνθήκες σταθερού φωτός. Οι δερματικές αντιδράσεις (κοκκίνισμα, απολέπιση, ξηρότητα) βαθμολογήθηκαν. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση για όλα τα αποτελέσματα που προέκυψαν και τα οποία θεωρήθηκαν σημαντικά σε $P \leq 0,05$.

Δεν διαπιστώθηκαν αρνητικές δερματικές αντιδράσεις δερματολογικής σημασίας για το προϊόν δοκιμής. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν πως στην περικογχική

περιοχή παρουσιάστηκε σημαντική μείωση στην τραχύτητα του δέρματος, ότι υπήρξε σημαντική βελτίωση στις ρυτίδες του προσώπου ($P < 0.05$) και ιδιαίτερα στις λεπτές γραμμές, στις ρυτίδες των χειλιών και των ματιών. Επίσης, έδειξαν σημαντική αύξηση της υγρασίας του δέρματος για το προϊόν δοκιμής σε σύγκριση με το προϊόν ελέγχου. Οι μετρήσεις TEWL δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές με την τιμή πριν την έναρξη της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει τη διατήρηση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού. Τέλος το 94% των εθελοντών ήταν ικανοποιημένοι ή πολύ ικανοποιημένοι με τα ατομικά τους αποτελέσματα μετά την τακτική χρήση του σκευάσματος που βασίζεται σε HSF™. Αυτά τα ευρήματα αποτελούν κλινική απόδειξη για τα ευεργετικά αποτελέσματα του HSF στη φροντίδα του γηρασμένου δέρματος. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δείχνουν τον ισχυρό ρόλο αυτής της νέας προσέγγισης στην αναγέννηση του δέρματος. Όμως προκύπτουν κάποιοι περιορισμοί όπως η έλλειψη του ίδιου του φορέα με το ενεργό προϊόν ως ομάδα ελέγχου και η έλλειψη συγκριτικών μετρήσεων τρισδιάστατης επιφάνειας. Ωστόσο το σκεύασμα που βασίζεται σε HSF™ δεν παρουσίασε αρνητικές δερματικές αντιδράσεις και όλα τα δεδομένα που προέκυψαν υποσχόνται πως, αυτή η νέα προσέγγιση αποτελεί μια πραγματική καινοτομία στην αισθητική και την αισθητική ιατρική.

4.2.11 Ένα σύστημα στοχευμένων υβριδικών νανοφορέων που ενισχύει τη δομή του δέρματος [42].

Αυτή η έρευνα είχε στόχο να ενσωματώσει δύο τύπους νανοσυστημάτων- νανοσωματίδια Ilevan* (NP) και ένα νανογαλάκτωμα (NE) στις συνθέσεις μιας κρέμας, ενός τονωτικού και μιας γέλης. Ελέγχθηκαν για τυχόν μικροβιακή ανάπτυξη, διατηρήθηκαν και χαρακτηρίστηκαν ως προς το μέγεθος, την πολυδιασπορά, το δυναμικό Zeta και τη σταθερότητα τους. Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή σε 10 γυναίκες. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε δωμάτιο με θερμοκρασία 20 °C και σχετική υγρασία $50 \pm 10\%$. Η κλινική αυτή μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τον Κανονισμό 1223/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου για τα καλλυντικά προϊόντα. Ακολούθησε τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής και τους κανόνες της Διακήρυξης του Ελσίνκι για τα ανθρώπινα δικαιώματα. Πραγματοποιήθηκαν στατιστικές αναλύσεις για όλες τις μετρήσεις και η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά

σημαντική. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος επιβεβαιώνεται με θετικά αποτελέσματα σε τουλάχιστον 50% των εθελοντριών που συμμετείχαν στη μελέτη. Το γαλάκτωμα, μέσα από τη μελέτη εφαρμογής αποδείχθηκε πως είχε την ισχυρότερη συνέργεια NP, NE και μήτρας. Η κρέμα αύξησε την ενυδάτωση του δέρματος, την ελαστικότητα και είχε μαλακτικό αποτέλεσμα στις ρυτίδες. Στην περίπτωση του τονωτικού και του ορού, η απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών ήταν μέτρια, αλλά η κρέμα έδειξε πολύ μεγαλύτερες ιδιότητες. Αντίθετα σκεύασμα χωρίς NE και NP-Ievan δεν παρείχε καμία δέσμευση των ελευθέρων ριζών. Στις αγγειακές βλάβες η κοινή κρέμα και τα προϊόντα με νανοσυστήματα, είχαν αμελητέες διαφορές, καθώς οι τιμές τους ήταν παρόμοιες μεταξύ τους. Στην περίπτωση του αποχρωματισμού, διαπιστώθηκε ότι η κρέμα χωρίς νανοσυστήματα δεν μείωσε τον αποχρωματισμό, σε αντίθεση με την κρέμα δοκιμής. Η χρήση της τονωτικής λοσιόν και του τζελ, μείωσε επιπλέον τον ήδη υπάρχοντα αποχρωματισμό του δέρματος σε $10,42 \pm 0,58\%$.

Το παρασκεύασμα που αναπτύχθηκε με ένα διπλό νανοσύστημα βρίσκεται στο αρχικό στάδιο της έρευνας. Γίνονται περαιτέρω εργασίες για τη βελτίωσή του. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση τους σε καλλυντικά σκευάσματα έχει θετική επίδραση στην κατάσταση του δέρματος. Η προσθήκη περισσότερων του ενός πολυμερών μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη συνένωση ή απομόνωση των σταγονιδίων του γαλακτώματος και να οδηγήσει στη δημιουργία νέων υλικών με βάση τη μοριακή αλληλεπίδραση. Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της χρήσης νανογαλακτωμάτων στα καλλυντικά είναι η διαλυτοποίηση μεγάλων ποσοτήτων υδρόφοβων ενώσεων, η ικανότητα προστασίας των προϊόντων από την αποικοδόμηση και η παροχή των δραστικών συστατικών. Ο εγκλεισμός των δραστικών ουσιών στο νανογαλάκτωμα επιτρέπει τη μεταφορά τους στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Η σύνθεση που παρουσιάζεται σε αυτή τη μελέτη έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και να επιβραδύνει τις διαδικασίες γήρανσης. Τα πρωτότυπα σκευάσματα που παρουσιάστηκαν είναι πολλά υποσχόμενα για τη βελτίωση των δερματικών παθήσεων.

***Ievan:** είναι ένα φυσικό πολυμερές, το οποίο δεν υπάρχει στο δέρμα. Διαθέτει αντιοξειδωτικές και ενυδατικές ιδιότητες και θεωρείται καλός υπονήφιος αντικαταστάτης του Υαλουρονικού Οξέως. Προσφέρει βαθιά και μακροχρόνια ενυδάτωση του δέρματος λόγω της πορώδους δομής του. Είναι μη τοξικό και δεν έχει αιμολυτική δράση. Μπορεί να ενσωματωθεί σε μια ποικιλία συστημάτων χορήγησης δραστικών ουσιών. Ενώ η διάμετρος των σωματιδίων του είναι μεγάλη η χρήση τους σε πολυμερή νανοσωματίδια επηρεάζει σημαντικά τις δυνατότητες διείσδυσης στο δέρμα.

4.2.12 Μια νέα φυτική κρέμα που μειώνει το ερύθημα του ευαίσθητου δέρματος [43].

Για να αξιολογηθούν τα οφέλη μιας πρόσφατα αναπτυγμένης φυτικής κρέμας για πολλά κλινικά σημεία και συμπτώματα του ευαίσθητου δέρματος και ειδικά για τη μείωση του ερυθήματος πραγματοποιήθηκε μια κλινική μελέτη η οποία διεξήχθη στο Τμήμα Δερματολογίας του Ιατρικού Πανεπιστημίου Kunming, Yunnan, στην Κίνα. Η μελέτη καταχωρήθηκε στο Κινεζικό Μητρώο Κλινικών Δοκιμών (ChiCTR1900023439) και το ερευνητικό πρωτόκολλο εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Ιδρύματος. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ενημερωθεί για το σχεδιασμό της μελέτης, τα οφέλη και τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν. Αυτή η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη και διπλά τυφλή και οι εθελόντριες είχαν ορατό και επίμονο ερύθημα στο πρόσωπο με υποκειμενικά συμπτώματα, (κάψιμο δέρματος, μυρμήγκιασμα, κνησμό). Επίσης όλοι οι εθελοντές έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια ένταξης, όσοι δεν τα πληρούσαν αποκλείστηκαν. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Πρώτα εφαρμόστηκε φυτική κρέμα (A), στη μία πλευρά του προσώπου και κρέμα ελέγχου (B) στην άλλη πλευρά του προσώπου. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την εφαρμογή. Έπειτα πραγματοποιήθηκε φωτογράφιση. Οι παράμετροι της φωτογραφίας, ο φωτισμός και η απόσταση μεταξύ προσώπου και φακού ήταν ίδια για όλους. Οι μετρήσεις για όλες τις παραμέτρους λήφθηκαν τρεις φορές σε όλο το πρόσωπο και ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων. Τέλος οι εθελοντές αυτοαξιολογήθηκαν και βαθμολόγησαν τη συνολική ικανοποίησή τους. Όλα τα αποτελέσματα των μετρήσεων αναλύθηκαν στατιστικά, το $P < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν πως και οι δύο κρέμες (A και B) παρουσίασαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση του ερυθήματος, μείωσαν το TEWL, ενώ αύξησαν την ενυδάτωση του SC. Το πιο ενδιαφέρον όμως είναι ότι η φυτική κρέμα A αύξησε τη λευκότητα του δέρματος (τιμή L^*). Από την αυτοαξιολόγηση των εθελοντών συμπεραίνουμε ότι η ικανοποίηση από την κρέμα A ήταν υψηλότερη από ότι της κρέμας B (48,57% έναντι 20%, $P < 0,05$). Επομένως αντιλαμβανόμαστε τα οφέλη των πρόσθετων φυσικών συστατικών για το ευαίσθητο δέρμα.

Η νέα φυτική κρέμα αποδείχθηκε ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Συγκρίθηκε με ένα ευρέως αποδεκτό προϊόν (κρέμα Β) για την χρόνια ερυθρότητα και απέδειξε την αποτελεσματικότητά της και την ασφάλειά της. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθεί εάν αυτή η φυτική κρέμα ωφελεί και άλλα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ευαίσθητου δέρματος. Με βάση τη σύστασή της υποθέτουμε πως η κρέμα Α μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονή, να μειώσει το ερύθημα, το οίδημα, τον πόνο στο δέρμα και τον κνησμό. Ωστόσο αυτά τα συμπτώματα δεν συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο κρεμών. Επομένως, ίσως να μπορούσε η κρέμα Α να είναι πιο ισχυρή από την κρέμα Β και τα ποσοστά ικανοποίησης των εθελοντών να είναι υψηλότερα. Όμως, αυτό είναι υποθέσεις και για να αποδειχθούν απαιτούνται πρόσθετες μελέτες.

4.2.13 Μια ανοιχτή, με πρωτοβουλία ερευνητή, μονοκεντρική, προοπτική, πιλοτική κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός ορού λεύκανσης δέρματος σε συνδυασμό με ένα αντηλιακό SPF50+ [44].

Πραγματοποιήθηκε μια κλινική μελέτη για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ενός ορού λεύκανσης του δέρματος που εφαρμόστηκε μαζί με αντηλιακή προστασία SPF50+. Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν κλινική βαθμολόγηση, αξιολογήσεις με χρήση αξιόπιστων οργάνων και ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής και τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Πήραν μέρος 12 γυναίκες, οι οποίες έδωσαν συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη και τη λήψη φωτογραφιών. Από τις 12 γυναίκες που πήραν μέρος οι 11 ολοκλήρωσαν την έρευνα και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε αίσθημα δυσφορίας για κανέναν από τους εθελοντές. Όλες οι μετρήσεις και αξιολογήσεις προέκυψαν μέσω σύγχρονων οργάνων και έγκυρων μεθόδων.

Οι αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας έδειξαν πως: το μέλασμα μειώθηκε σημαντικά, η υπερμελάγχρωση είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση, ομοίως και η φωτοφθορά και οι ρυτίδες των ματιών βελτιώθηκαν σημαντικά. Η αξιολόγηση της ποιότητας του δέρματος πραγματοποιήθηκε και από τον ερευνητή και από τις εθελόντριες και αποκάλυψε πως το 45,5% των εθελοντριών είχε μέτρια βελτίωση και το 54,5% είχε

σημαντική βελτίωση. Η αυτοαξιολόγηση των εθελοντών έδειξε ότι την 8η εβδομάδα, το 100% των εθελοντριών ήταν ικανοποιημένο και την 12η το 72,7% ήταν πολύ ικανοποιημένο με τη θεραπεία. Επίσης αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή η λάμψη, η απαλότητα, η μελάγχρωση, το ερύθημα, το μέγεθος των πόρων, η διαύγεια του δέρματος, ο τόνος του δέρματος, η φωτεινότητα και η χροιά και όλα έδειξαν μια αξιοσημείωτη τάση βελτίωσης.

Μια *in vivo* μέθοδος απεικόνισης παρείχε εικόνες σε πραγματικό χρόνο σε επίπεδο σχεδόν κυτταρικής ανάλυσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν συνολική βελτίωση στην υπερμελάγχρωση του μελάσματος, καθώς ανιχνεύθηκε μείωση των μελανοφάγων και των δενδριτικών κυττάρων στο θηλώδες χόριο. Τέλος ακολούθησε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και η στατιστική σημασία ορίστηκε σε τιμές $p < 0,05$.

Αυτή είναι η πρώτη αναφορά θεραπείας ενός ορού λεύκανσης συνδυαστικά με ένα προϊόν με αντηλιακή προστασία SPF50+. Αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα που αναφέρονται πρέπει να επιβεβαιωθούν σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από την βιβλιογραφική έρευνα που πραγματοποιήθηκε για την εύρεση πηγών σχετικά με την συμβολή των κλινικών μελετών στην διερεύνηση ή/και στην τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων διαπιστώνουμε πως από τα 161 πρωτογενή επιστημονικά άρθρα που βρέθηκαν συνολικά σε έγκυρες επιστημονικές βάσεις δεδομένων και χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις κλειδιά, σε βάθος πενταετίας, μόνο τα 13 πληρούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν. Τα άρθρα αυτά αναφέρονταν σε κλινικές μελέτες και δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν για να διερευνήσουν και να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων και να υποστηρίξουν την ανάγκη συμμετοχής τους στον όλο σχεδιασμό της ανάπτυξης αυτών των προϊόντων. Αντικειμενικά το ποσοστό των άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια είναι πολύ μικρό, όμως αυτό είναι αναμενόμενο εφόσον το θέμα της εργασίας περιέχει το στοιχείο της καινοτομίας και επομένως οι πληροφορίες που παρέχονται είναι περιορισμένες, αλλά πολύτιμες.

Πάραυτα τα άρθρα που επιλέχθηκαν είναι τα πιο σχετικά με τα ερωτήματα που μας απασχολούν σε αυτή την έρευνα. Μέσα από τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν σχετικά με τις κλινικές μελέτες στα καινοτόμα καλλυντικά προϊόντα μπορούμε να πούμε πως έγινε περισσότερο κατανοητό πως διεξάγονται αυτές οι έρευνες αλλά και την αξία τους για το ευοίωνο μέλλον των καλλυντικών προϊόντων. Ο έλεγχος στα καινοτόμα καλλυντικά είναι απαραίτητος καθώς χρησιμοποιούνται νέα συστατικά και τρόποι παρασκευής ή νέος συνδυασμός συστατικών. Επομένως κατανοούμε πως τα καλλυντικά προϊόντα πρέπει να έχουν μια ολοκληρωμένη τοξικολογική εκτίμηση και αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*.

Σε όλες τις αναφορές που μελετήθηκαν διαπιστώθηκε πως όλες οι κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι ώστε να διασφαλιστούν τα δικαιώματα των εθελοντών, καθώς και με τις αρχές της Καλής Κλινικής Πρακτικής σύμφωνα με την οποία ακολουθούνται κάποιοι ηθικοί κανόνες και απαραίτητη τεκμηρίωση, που πρέπει να τηρούνται για την αξιοπιστία και εγκυρότητα των μελετών που γίνονται με την συμμετοχή εθελοντών. Επίσης σχεδόν όλες οι μελέτες, ήταν τυχαιοποιημένες και διπλά τυφλές. Που σημαίνει πως οι ομάδες ήταν πιο ομοιογενείς

και αποφεύχθηκαν τυχόν σφάλματα και μεροληψία από τους ερευνητές. Επομένως ευνοήθηκε η αντικειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Σχεδιάστηκαν δηλαδή με τον πιο έγκυρο συνδυασμό μεθόδων προκειμένου να υπάρχουν αξιόπιστα και αμερόληπτα αποτελέσματα.

Είδαμε επίσης πως οι εθελοντές καταθέτουν την άποψη τους για ένα προϊόν το οποίο θα χρησιμοποιήσουν, λαμβάνοντας υπόψη σε ποιο μέρος του δέρματος θα εφαρμοστεί. Οι στόχοι των μελετών πρέπει να συνδυάζονται με τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί ότι ένα προϊόν είναι αποτελεσματικό και ασφαλές. Ανάμεσα στις συνηθισμένες και βασικές τεχνικές που εφαρμόζονται στην αξιολόγηση των καλλυντικών, συμπεριλαμβάνονται σίγουρα και οι κλινικές δοκιμές και μελέτες. Επομένως το σύνολο των τεκμηρίων βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα, χρησιμοποιείται η γνώση και η εμπειρία όλων των ειδικών (δερματολόγων, ερευνητών) και ενισχύονται τόσο με εργαστηριακές μελέτες όσο και με μελέτες σε υγιείς εθελοντές, αναδεικνύοντας τη σημασία των θεμάτων που αφορούν τη χρήση αυτών των προϊόντων από τον καταναλωτή.

Η σημασία της εισαγωγής κλινικών μελετών στην ανάπτυξη και κυκλοφορία καλλυντικών αποδεικνύεται μέσα από όλες τις διαδικασίες αξιολόγησης της ασφάλειας τους, όπου πάντα ακολουθούνται τα 2 κανάλια: αυτό του θεσμικού και νομοθετικού πλαισίου και εκείνο της βιομηχανίας των καλλυντικών, το οποίο σαφώς και δεν θέλει να ξεκινήσει τη διαδικασία παραγωγής και διακίνησης προϊόντος που μπορεί να αποδειχτεί πως δεν είναι ασφαλές για τον καταναλωτή. Αυτά τα δύο κανάλια πάνε χέρι-χέρι και είναι αυτά που διασφαλίζουν ότι στο τέλος το προϊόν που έχουμε, μέσα από τις μελέτες που θα κάνουμε είναι αποτελεσματικό και ασφαλές. Αν οι ισχυρισμοί αποδεικνύονταν με υποκειμενικό τρόπο ή εάν δεν μας παρέχονταν οι απαραίτητες αποδείξεις ώστε να κρίνουμε αν ένα προϊόν έχει τις ιδιότητες που ισχυρίζεται ότι έχει, τότε το προϊόν δεν θα μπορούσε να σταθεί στην αγορά και οι καταναλωτές δεν θα το επέλεγαν. Οι κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να εμπιστευτούμε ένα προϊόν. Πρέπει να γίνεται αντιληπτό μέσα από τις πληροφορίες που δίνονται αν οι ισχυρισμοί στηρίζονται σε επιστημονική τεκμηρίωση και είναι κατά συνέπεια αξιόπιστοι και αποδεκτοί. Με τη συμμετοχή των κλινικών μελετών και δοκιμών στην τεκμηρίωση και την τήρηση των οδηγιών της Καλής Κλινικής Πρακτικής ενισχύεται η καινοτομία και επιτυγχάνεται η αξιοποίηση και εφαρμογή του τελικού προϊόντος, από τον καταναλωτή.

Αυτό που προωθεί την εξέλιξη των προϊόντων είναι η διάθεση περισσότερων αποδείξεων ασφάλειας, οι οποίες είναι απαραίτητες ώστε να είναι αξιόπιστες οι πληροφορίες στην ετικέτα. Έτσι γίνονται περισσότερες κοινοποιήσεις για το κάθε προϊόν και προσφέρεται ένας χώρος πρόσβασης σε όλους. Άλλωστε οι ισχυρισμοί πρέπει να βασίζονται στα 6 κριτήρια, και οι ανεπιθύμητες παρενέργειες θα πρέπει να περιλαμβάνονται και να αναφέρονται στο φάκελο του προϊόντος. Όλοι οι ισχυρισμοί θα πρέπει να αποδεικνύονται και η καλλυντικοεπαγρύπνηση να μπαίνει όλο και περισσότερο στη ζωή μας.

Γίνεται όλο και περισσότερο εμφανές ότι για να αποδείξουμε ότι το προϊόν είναι αποτελεσματικό και ασφαλές χρειαζόμαστε οπωσδήποτε κλινικά δεδομένα. Βέβαια, για να αποδείξουμε την ασφάλεια μπορούμε να βασιστούμε σε παλιές ή καινούργιες εργαστηριακές μελέτες που θα γίνουν *in vitro*, *ex vivo*, *in silico* και ίσως σε *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα που έγιναν πριν την απαγόρευση τους για τα καλλυντικά. Χρειαζόμαστε όμως σίγουρα και κλινικές μελέτες, όλο και περισσότερο.

Οι αποδείξεις που χρειάζονται είναι σημαντικές γιατί θα πρέπει να διεξάγονται εκείνες οι μελέτες οι οποίες θα δίνουν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, θα έχουν ακρίβεια, ειδικότητα και αξιοπιστία και θα συμφωνούν με όλες τις νομοθετικές απαιτήσεις. Μόνο έτσι μπορούμε να στηρίξουμε και να «δώσουμε ζωή» σε ένα προϊόν, που αποδεδειγμένα κάνει αυτό που ισχυρίζεται ότι κάνει. Μέσα από την τεκμηριωμένη επιστημονικά και ερευνητικά πληροφορία υποστηρίζονται οι ισχυρισμοί και τελικά έχουμε ένα προϊόν το οποίο θα «αντέξει» στην αγορά και θα το επιλέγει ο καταναλωτής, διαχρονικά. Οι αποδείξεις που χρειάζονται είναι σημαντικές γιατί θα πρέπει να γίνονται εκείνες οι μελέτες οι οποίες θα δίνουν σαφείς και σχετικές με την εφαρμογή του προϊόντος μετρήσεις.

Κλινικές μελέτες και δοκιμές διεξάγονται για να προσδιορίσουν ή να επαληθεύσουν τις δράσεις ενός προϊόντος. Αποδεικνύουν αν το προϊόν που ερευνάται είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για ανθρώπινη χρήση και συμβάλουν στο να βρεθούν καλύτεροι τρόποι πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας. Η αξιοποίηση των κλινικών μελετών και δοκιμών στην ανάπτυξη καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων είναι σημαντική, γιατί παρέχουν αυτές τις αποδείξεις και τα τεκμήρια που είναι απαραίτητα για να στηρίξουν τους ισχυρισμούς των προϊόντων και συχνά η διεξαγωγή τους αποτελεί ικανή και

αναγκαία συνθήκη για την κυκλοφορία αυτών των προϊόντων στην αγορά. Εξάλλου δεν πρέπει να λησμονούμε πως δεν υφίσταται επιστήμη χωρίς έρευνα και κανόνες.

Επομένως ναι, τις χρειαζόμαστε τις κλινικές μελέτες για να είναι τα καλλυντικά επιτυχημένα. Βέβαια, ας αναλογιστούμε ότι εκτός από τα συστατικά που ένα προϊόν περιέχει, το τι κάνει, το αν έχει βιωσιμότητα στην αγορά, το αν είναι ικανοποιητικό αυτό που βλέπουμε ή πιστεύουμε ή αποδεικνύεται ότι το προϊόν κάνει, θα πρέπει κυρίως να έχει ανταπόκριση και στις πραγματικές ανάγκες του κάθε καταναλωτή.

Παράλληλα, εκτός από όλα τα παραπάνω που λίγο-πολύ θεωρούνται δεδομένα, ή/και αποδεικνύονται, δεν πρέπει να ξεχνάμε πως η τεχνολογία εξελίσσεται. Υπάρχει η τάση πολλές μελέτες να υποστηρίζονται μέσω ψηφιακών εφαρμογών και προϊόντων (π.χ. skin on chip, ιστός δέρματος σε ψηφιακό μέσο/φορέα) και να ελαχιστοποιούν την κλινική συμμετοχή εθελοντών. Αν αυτό είναι εφικτό και πραγματοποιήσιμο θα το δείξει το μέλλον και είναι ένα ερώτημα που χρειάζεται σίγουρα περαιτέρω διερεύνηση.

Λεξιλόγιο/Glossary:

- **Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη/randomisation:** μέθοδος τυχαίας κατάταξης εθελοντών σε μία από τις πολλές ομάδες μιας μελέτης. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί συνήθως έναν υπολογιστή που δημιουργεί μια τυχαία λίστα αριθμών.
- **Τυφλοποίηση:** «Τυφλή» είναι η μέθοδος εκείνη κατά την οποία η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη. Η εκ των προτέρων γνώση από πλευράς του ερευνητή ή του ασθενή της θεραπείας που θα λάβει μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Μπορούμε να έχουμε τυφλοποίηση του εθελοντή, του ερευνητή, του στατιστικού ή και των τριών ταυτόχρονα.
- **Μονά – τυφλή κλινική μελέτη/ single-blindstudy:** Όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη στους εθελοντές, αλλά γνωστή στους ερευνητές, υπάρχει ο κίνδυνος για υποκειμενικές εκτιμήσεις από μέρους των θεραπειών.
- **Διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή:** Όταν η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης είναι άγνωστη τόσο στους ασθενείς όσο και στους ερευνητές, η κατανομή της θεραπευτικής παρέμβασης αποκαλύπτεται μόνον όταν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή όταν ολοκληρωθεί η μελέτη [45].
- **Εικονικό προϊόν/placebo:** α) Φάρμακο, το οποίο χορηγείται σε ασθενή με σκοπό περισσότερο την ψυχολογική του στήριξη και την ανακούφιση παρά τη θεραπεία της ίδιας του της πάθησης, β) αδρανής ουσία σε σύγκριση προς την οποία δοκιμάζεται η χρήση μιας άλλης (π.χ. φαρμάκου) σε ελεγχόμενες συνθήκες εργαστηρίου
- **Συμμετέχων/participant:** Ένα άτομο που συμμετέχει σε μια μελέτη, όπως για παράδειγμα μια κλινική δοκιμή. Το άτομο αυτό μπορεί να συμμετέχει είτε ως μέλος της ομάδας μελέτης, είτε ως μέλος της ομάδας ελέγχου, είτε, ως άτομο το οποίο παραχωρεί συνέντευξη. Ορισμένες φορές, συμμετέχοντες ονομάζονται οι ερωτηθέντες, οι ασθενείς, τα μεμονωμένα άτομα, οι εθελοντές ή οι καταναλωτές.
- **Κριτήρια ένταξης/inclusion criteria:** Συγκεκριμένοι όροι που πρέπει να πληρούνται για να πάρει μέρος κάποιος σε μια κλινική δοκιμή, όπως το φύλλο, η ηλικία, ο τύπος η το στάδιο της νόσου και το ιατρικό ιστορικό. Τα κριτήρια

ένταξης μπορεί επίσης να είναι ένα σύνολο κανονισμών για να συμπεριληφθούν κάποια στοιχεία σε μια συστηματική αξιολόγηση.

- **Στατιστικά σημαντικό/Statistically significant:** Η πιθανότητα να παρατηρήσουμε μια επίδραση θεραπείας τόσο μεγάλη όσο αυτή του δείγματος (όπως σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή), όταν δεν υπάρχει επίδραση θεραπείας στον ευρύτερο πληθυσμό, μικρότερη από 0.05.
- **Προοπτική μελέτη/Prospective study:** Ένα σχέδιο μελέτης στο οποίο η πορεία των ατόμων μιας ομάδας που παίρνουν μέρος εξετάζεται και σε μελλοντικό χρόνο. Για παράδειγμα, μια ομάδα ατόμων μπορεί να βρίσκεται υπό παρακολούθηση για την πιθανότητα να εμφανίσει μια ασθένεια και για να διαπιστωθεί εάν αυτή η ασθένεια μπορεί να συνδυαστεί με έκθεση σε έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου. Οι μελέτες προοπτικής είναι πιο αργές και πολλές φορές διεξάγονται για πολλά χρόνια για ασθένειες που εξελίσσονται αργά. Επίσης κοστίζουν περισσότερο στη διεξαγωγή τους από τις αναδρομικές μελέτες. Οι μελέτες προοπτικής δίνουν πιο ακριβή αποτελέσματα, διότι είναι πιο σπάνιο να εμφανίσουν αγνοούμενους παράγοντες [46].
- **Ανοιχτή μελέτη:** Είναι η μελέτη όπου ο εθελοντής και ο ερευνητής γνωρίζουν ποια θεραπεία ακολουθούν. Το αντίθετο της διπλά τυφλής μελέτης.
- **Μονοκεντρική μελέτη:** Η μελέτη διεξάγεται σε ένα ερευνητικό κέντρο σε αντίθεση με τις πολυκεντρικές που συμμετέχουν περισσότερα ερευνητικά κέντρα.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 30ής Νοεμβρίου 2009 , για τα καλλυντικά προϊόντα., «Eur-Lex Access to European Union Law,» European Union, 22 12 2009. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223>. [Πρόσβαση 10 11 2021].
- [2] Καλλυντικό, Καλλυντής, «Wiktionary,» Wiktionary, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://el.m.wiktionary.org/wiki/>. [Πρόσβαση 15 10 2021].
- [3] Christy, Tillery French. The History of Makeup., «Medusasmakeup,» Medusa's Makeup, 12 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://medusasmakeup.com/pages/history-of-makeup>. [Πρόσβαση 20 2 2022].
- [4] P. Morganti, G. Morganti, A. Gagliardini και A. Lohani, «From Cosmetics to Innovative Cosmeceuticals-Non-Woven Tissues as New Biodegradable Carriers,» *Cosmetics*, 6 6 2021.
- [5] R. Sarkar, P. Arora και V. Garg, «Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available?,» *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, pp. 4-11, 3 2013.
- [6] Cosmetics Overview, «FDA U.S. Food and Drug Administration,» FDA U.S. Food and Drug Administration, 17 3 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.fda.gov/industry/regulated-products/cosmetics-overview>. [Πρόσβαση 18 1 2022].
- [7] Πολυξένη, Δασκαλάκη. Γνωρίζοντας καλύτερα τα καλλυντικά μας., «Ιδρυματικό Καταθετήριο Εύρηκα,» 2010. [Ηλεκτρονικό]. Available: http://eureka.teithe.gr/jspui/bitstream/123456789/7323/2/Daskalaki_Polixeni.pdf. [Πρόσβαση 29 11 2021].
- [8] FDA Authority Over Cosmetics: How Cosmetics Are Not FDA-Approved, but Are FDA-Regulated, «FDA U.S. Food and Drug Administration,» FDA U.S. Food and Drug Administration, 12 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/fda-authority-over-cosmetics-how-cosmetics-are-not-fda-approved-are-fda-regulated>. [Πρόσβαση 8 3 2022].
- [9] Συχνές ερωτήσεις (FAQ) γενικού και ειδικού περιεχομένου σχετικά με τα συντηρητικά στα καλλυντικά προϊόντα. "Ομάδα εργασίας για τη συντήρηση

- των καλλυντικών προϊόντων, της Διεθνούς Συνεργασίας για τη Νομοθεσία περί Καλλυντικών (ICCR)", «European Commission,» International Cooperation on Cosmetics Regulation, 13 6 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://ec.europa.eu › translations › renditions › pdf>. [Πρόσβαση 25 10 2021].
- [10] Καινοτομία Προϊόντος, Μαρία Κλειδέρη, «Metrics Δείκτες Έρευνας και Καινοτομίας,» Metrics Δείκτες Έρευνας και Καινοτομίας, 14 1 2014. [Ηλεκτρονικό]. Available: <http://helpdesk.metrics.ekt.gr/index.php?/Knowledgebase/Article/View/38/11/>. [Πρόσβαση 26 11 2021].
- [11] K. M. Feroze, A. D. M. Mahdi και A. P. Mohammad, «Attitudes toward organic cosmetics: A cross-sectional population-based survey from the Middle East,» *Epub*, 23 12 2020.
- [12] Innovation and Future Trends in the Cosmetics Industry, «Cosmetic Europe,» Cosmetic Europe The Personal Care Association, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/innovation-and-future-trends-cosmetics-industry/>. [Πρόσβαση 10 1 2022].
- [13] Understanding the Cosmetics Regulation, «Cosmetics Europe,» Cosmetics Europe, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/understanding-cosmetics-regulation/>. [Πρόσβαση 12 1 2022].
- [14] Καλή Κλινική Πρακτική, «ICH Harmonisation for Better Health,» ICH Harmonisation for Better Health, 6 2019. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>. [Πρόσβαση 3 3 2022].
- [15] The “Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation by the SCCS”, 11th revision, SCCS/1628/21, «Europa.eu,» Europa.eu, 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committee/consumer_safety/docs/sccs. [Πρόσβαση 28 1 2022].
- [16] H. Kalasariya, V. Yadav, K. Yadav, V. Tirth, A. Algahtani, S. Islam, N. Gupta και B.-H. Jeon, «Seaweed-Based Molecules and Their Potential Biological Activities: An Eco-Sustainable Cosmetics,» *Molecules*, p. 5313, 1 9 2021.
- [17] A. Aslam, A. Bahadar, R. Liaquat, M. Saleem, A. Waqas και M. & Zwawi, «Algae as an attractive source for cosmetics to counter environmental stress,» *Sci Total Environ*, 10 6 2021.
- [18] Understanding REACH, «ECHA European Chemicals Agency,» ECHA European Chemicals Agency, 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available:

- <https://echa.europa.eu/regulations/reach/understanding-reach>. [Πρόσβαση 25 1 2022].
- [19] M. Barthe, C. Bavoux, F. Finot, I. Mouche, C. Cuceu-Petrenci και A. Forreryd, «Safety Testing of Cosmetic Products: Overview of Established,» *MDPI Cosmetics*, 21 5 2021.
- [20] ΕΚΘΕΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ σχετικά με την ανάπτυξη, την επικύρωση και τη νομική αποδοχή εναλλακτικών μεθόδων που μπορούν να υποκαταστήσουν τις δοκιμές σε ζώα στον τομέα των καλλυντικών., «Eur-Lex Access to European Union Law,» European Union, 2018. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX:52019DC0479>. [Πρόσβαση 15 10 2021].
- [21] Commission Regulation (EU) No 655/2013 of 10 July 2013 laying down common criteria for the justification of claims used in relation to cosmetic products Text with EEA relevance., «Eur-Lex Access to European Union Law,» European Union, 11 7 2013. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32013R0655>. [Πρόσβαση 20 11 2021].
- [22] Standards by ISO/TC 217 Cosmetics., «International Organization for Standardization /ISO,» International Organization for Standardization, 1 2022. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.iso.org/committee/54974/x/catalogue/>. [Πρόσβαση 22 2 2022].
- [23] The Cosmetics Industry and REACH, «Cosmetics Europe,» Cosmetics Europe, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/cosmetics-industry-and-reach/>. [Πρόσβαση 10 1 2022].
- [24] Z. Martina, M. C. Maria, C. Donato, F. Jessica, G. Massimo, M. Elisa, M. Sonia, M. Assimo, M. Mara και E. Luca, «Immunological Analytical Techniques for Cosmetics Quality Control and Process Monitoring,» *Processes*, 6 11 2021.
- [25] Κλινικές Μελέτες (Δοκιμές)-Παρεμβατικές, «ΕΟΦ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων,» ΕΟΦ Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.eof.gr/web/guest/clinical/interventional>. [Πρόσβαση 29 1 2022].
- [26] Clinical research, «Wikipedia,» Wikipedia The f\Free Encyclopedia, [Ηλεκτρονικό]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_research. [Πρόσβαση 12 12 2021].

- [27] Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s), «Good Clinical Practice Network,» Good Clinical Practice Network, [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://ichgcp.net/6-clinical-trial-protocol-and-protocol-amendments>. [Πρόσβαση 7 12 2021].
- [28] Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP), «World Health Organisation,» World Health Organisation, 2005. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43392/924159392X_eng.pdf. [Πρόσβαση 12 12 2021].
- [29] H. Allan, A concise guide to clinical trials, BMJ Books, Wiley-Blackwell. ISBN1405167742, 2009.
- [30] Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Clinical Practice-E6(R2)-Current Step 4 version, «ICH Harmonisation for Better Health,» INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH), 9 11 2016. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. [Πρόσβαση 15 10 2021].
- [31] C. Theresa, «Youtube,» Cosmetic Claims Specialist, 2021. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.youtube.com/channel/UCqa17fimQIUoMAIB-xlju2g>. [Πρόσβαση 12 11 2021].
- [32] G. Kang, S. Kim, H. Yang, M. Jang, L. Chiang, J. Baek, J. Ryu, G. Choi και H. Jung, «Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 1083-1091, 18 8 2019.
- [33] S. Escobar, A. Valois, M. Nielsen, B. Closs και D. Kerob, «Effectiveness of a formulation containing peptides and vitamin C in treating signs of facial ageing: three clinical studies,» *Int J Cosmet Sci*, pp. 131-135, 4 2021.
- [34] D. Goldberg, D. Mraz-Robinson και C. Granger, «Efficacy and safety of a 3-in-1 antiaging night facial serum containing melatonin, bakuchiol, and ascorbyl tetraisopalmitate through clinical and histological analysis,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 884-890, 19 4 2020.
- [35] Y. Mohammed, A. Holmes, I. Haridass, W. Sanchez, H. Studier, J. Grice, H. Benson και M. Roberts, «J Invest Dermatol,» *Support for the Safe Use of Zinc Oxide Nanoparticle Sunscreens: Lack of Skin Penetration or Cellular Toxicity after Repeated Application in Volunteers*, pp. 308-315, 2 2019.

- [36] W. Wisuitiprot, K. Ingkaninan, S. Jones και N. Waranuch, «Online ahead of print. Effect of green tea extract loaded chitosan microparticles on facial skin: A split-face, double-blind, randomized placebo-controlled study,» *J Cosmet Dermatol*, 29 12 2021.
- [37] Q. Zhang, Y. Tu, H. Gu, D. Sun, W. Wu, M. Man, H. Chen, H. Liu, X. Ma και L. He, «Clinical Trial. A cream of herbal mixture to improve melasma,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 1721-1728, 18 12 2019.
- [38] S. Choi, J. Han, J. Kim, A. Kim, S. Kim, W. Lee, M. Yoon, G. Kim and Y. Kim, "Advances in dermatology using DNA aptamer "Aptamin C" innovation: Oxidative stress prevention and effect maximization of vitamin C through antioxidation," *J Cosmet Dermatol*, pp. 970-976, 19 4 2020.
- [39] A. Gueniche, A. Valois, C. L. Salomao, H. O. Sanchez, F. Labatut, D. Kerob και M. Nielsen, «A dermocosmetic formulation containing Vichy volcanic mineralizing water, Vitreoscilla filiformis extract, niacinamide, hyaluronic acid, and vitamin E regenerates and repairs acutely stressed skin,» *J Eur Acad Dermatol Venereol*, pp. 26-34, 1 2022.
- [40] Y. Wang, C. Viennet, A. Jeudy, F. Fanian, L. He και P. Humbert, «Assessment of the efficacy of a new complex antisensitive skin cream,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 1101-1107, 17 12 2018.
- [41] D. Duscher, Z. Maan, M. Hu και D. Thor, «A single-center blinded randomized clinical trial to evaluate the anti-aging effects of a novel HSFTTM-based skin care formulation,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 2936-2945, 19 11 2020.
- [42] A. Lewińska, M. Domżał-Kędzia, K. Kierul, M. Bochynek, D. Pannert, P. Nowaczyk και M. Łukaszewicz, «Targeted Hybrid Nanocarriers as a System Enhancing the Skin Structure,» *Molecules*, p. 1063, 18 2 2021.
- [43] Y. Zhang, Y. Jin, P. Humbert, X. Fan, Y. Cha, Y. Guo και L. He, «An herbal cream reduces erythema of sensitive skin.,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 792-797, 20 3 2021.
- [44] M. Cantelli, M. Ferrillo, C. Granger και G. Fabbrocini, «An open-label, investigator-initiated, single-center, prospective, pilot clinical study to evaluate the efficacy of a skin whitening serum applied twice daily combined with a spot-preventing SPF50+ sunscreen in healthy female subjects with melasma hyperpi,» *J Cosmet Dermatol*, pp. 1523-1532, 21 4 2022.
- [45] Κλινικές Μελέτες – Βασικές έννοιες, Κωνσταντίνος Πουλημένος, «Quality in Health,» *Quality in Health*, 14 6 2015. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.qualityinhealth.gr/arhra/katigories-arthrwn/item/144-klinikes->

meletes-vasikes-ennoies-konstantinos-poulimenos.html. [Πρόσβαση 20 11 2021].

- [46] Γλωσσάρι ΑΙΤ για καταναλωτές και ασθενείς, Έκδοση: 1, «HTAi Health Technology Assessment International,» HTAi Health Technology Assessment International, 8 2009. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/PCISG-Resource-GREEK-PatientandConsumerGlossary-Oct09.pdf>. [Πρόσβαση 20 12 2021].



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Πίνακας 1Α

PubMed	
α/α	ΑΡΘΡΑ
1	Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin.
2	Reducing catheter-associated urinary tract infections in hospitals: study protocol for a multi-site randomized controlled study.
3	Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus.
4.	Bioactive ingredients in Korean cosmeceuticals: Trends and research evidence.
5.	Preclinical and clinical studies to evaluate cutaneous biodistribution, safety and efficacy of UV filters encapsulated in mesoporous silica SBA-15.
6.	Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase.
7.	Chlorhexidine for meatal cleaning in reducing catheter-associated urinary tract infections: a multicentre stepped-wedge randomised controlled trial.
8.	An Objective, Quantitative Assessment of Flexible Hyaluronic Acid Fillers in Lip and Perioral Enhancement.
9.	Central venous Access device SeCurement And Dressing Effectiveness for peripherally inserted central catheters in adult acute hospital patients (CASCADE): a pilot randomised controlled trial.
10.	Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial.
11.	Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study.
12.	Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 307/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial.

13.	Peripherally InSerted CEntRAL catheter dressing and securement in patients with cancer: the PISCES trial. Protocol for a 2x2 factorial, superiority randomised controlled trial.
14.	AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History.
15.	Evaluating safety in hyaluronic acid lip injections.
16.	Human Adipose-Derived Stem Cells with Great Therapeutic Potential.
17.	Attitudes toward organic cosmetics: A cross-sectional population-based survey from the Middle East.
18.	Stain removal and whitening by baking soda dentifrice: A review of literature.
19.	Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare.
20.	Anti-discoloration system: a new chlorhexidine mouthwash.
21.	Preoperative non-palpable breast lesion localization, innovative techniques and clinical outcomes in surgical practice: A systematic review and meta-analysis.
22.	Formulation of Sunscreens for Optimal Efficacy.
23.	Clinical Impact and Cosmetic Acceptability of Chlorhexidine-enriched Toothpaste and Mouthwash Application on Periodontal Disease: A Randomized Clinical Study.
24.	Unraveling the molecular and cellular mechanisms of stretch marks.
25.	Botulinum toxin and platelet rich plasma as innovative therapeutic modalities for keloids.
26.	Salidroside can target both P4HB-mediated inflammation and melanogenesis of the skin.
27.	Evaluation of moisturizing Save
28.	Thermoregulatory effects of guava leaf extract-menthol toner application for post-exercise use.
29.	Three-tier testing approach for optimal ocular tolerance sunscreen.
30.	Effect of Text Messaging on Bowel Preparation and Appointment Attendance for Outpatient Colonoscopy: A Randomized Clinical Trial.
31.	A clinical study to assess the gingivitis reduction efficacy of a novel stannous-containing fluoride dentifrice.
32.	The Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term evaluation (UMBRELLA): objectives, design, and baseline results.
33.	UV detection stickers can assist people to reapply sunscreen.
34.	New image analysis tool for facial pore characterization and assessment.

35.	Effect of Chinese herbal medicine for patients with benign thyroid nodules in adults: A protocol for systematic review and meta-analysis.
36.	Cytotoxic effects of a chlorhexidine mouthwash and of an enzymatic mouthwash on human gingival fibroblasts.
37.	Therapeutic angiogenesis using zinc oxide nanoflowers for the treatment of hind limb ischemia in a rat model.
38.	Effect of Passive Choice and Active Choice Interventions in the Electronic Health Record to Cardiologists on Statin Prescribing: A Cluster Randomized Clinical Trial.
39.	The Use of Emotional Artificial Intelligence in Plastic Surgery.
40.	Plasma Exeresis Treatment for Epidermoid Cysts: A Minimal Scarring Technique.
41.	Daily Fluctuation of Facial Pore Area, Roughness and Redness among Young Japanese Women; Beneficial Effects of Galactomyces Ferment Filtrate Containing Antioxidative Skin Care Formula.
42.	A randomized, split-face, double-blind, comparative study of the safety and efficacy of small- and large-particle hyaluronic acid fillers for the treatment of nasolabial folds.
43.	Behavioral interventions to improve population health outreach for hepatitis C screening: randomized clinical trial.
44.	Fixed combination of tazarotene and betamethasone dipropionate for treatment of psoriasis vulgaris: The result of a phase 3, multicenter, randomized controlled trial.
45.	Antiseptic efficacy of an innovative perioperative surgical skin preparation: A confirmatory FDA phase 3 analysis.
46.	An anti-hair loss treatment in the management of mild androgenetic alopecia: Results from a large, international observational study.
47.	Efficacy and Safety of Centella Asiatica (L.) Urb. on Wrinkles: A Systematic Review of Published Data and Network MetaAnalysis.
48.	Randomized controlled and double-blinded study of Caphosol versus saline oral rinses in pediatric patients with cancer.
49.	Physical drug delivery enhancement for aged skin, UV damaged skin and skin cancer: Translation and commercialization.
50.	Consensus on the Use of Hyaluronic Acid Fillers from the Cohesive Polydensified Matrix Range: Best Practice in Specific Facial Indications.
51.	Effectiveness of Toothpaste Containing REFIX Technology against Dentin Hypersensitivity: A Randomized Clinical Study.

52.	Bio-Dermal Restoration With Rapidly Polymerizing Collagen: A Multicenter Clinical Study.
53.	Characterization of Metabolites in Plasma, Urine and Feces of Healthy Participants after Taking Brahmi Essence for Twelve Weeks Using LC-ESI-QTOF-MS Metabolomic Approach.
54.	Quality of life after mastectomy with or without immediate breast reconstruction.
55.	Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy.
56.	Evaluation of physician volumetric accuracy during hyaluronic acid gel injections: An observational, proof-of-concept study.
57.	A Randomized Controlled Trial of Caries Prevention in Dental Practice.
58.	Minilaparoscopic Total Hysterectomy in Current Practice Feasibility and Benefits: A Unicentric, Randomized Controlled Trial.
59.	Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials.
60.	Correcting Poland Syndrome with a Custom-Made Silicone Implant: Contribution of Three-Dimensional Computer-Aided Design Reconstruction.
61.	Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a novel scarless parathyroid surgery.
62.	Bovine Acellular Dermal Matrix for Levator Lengthening in Thyroid-Related Upper-Eyelid Retraction.
63.	Microbiological Changes and Caries-Preventive Effect of an Innovative Varnish Containing Chlorhexidine in Orthodontic Patients.
64.	Hair Growth Promoting Effects of 650 nm Red Light Stimulation on Human Hair Follicles and Study of Its Mechanisms via RNA Sequencing Transcriptome Analysis.
65.	Oral bacterial decontamination using an innovative prototype for photocatalytic disinfection.
66.	Liquid Formulation of AbobotulinumtoxinA: A 6-Month, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of a Single Treatment, Ready-to-Use Toxin for Moderate-to-Severe Glabellar Lines.
67.	The Prevalence and Diagnostic Ratio of Familial Hypercholesterolemia (FH) and Proportion of Acute Coronary Syndrome in Japanese FH Patients in a Healthcare Record Database Study.

68.	Implementation of 3D Printing Technology in the Field of Prosthetics: Past, Present, and Future.
69.	A novel Nitrizinc Complex() solution for topical treatment of seborrhoeic keratosis: an interventional clinical study.
70.	Efficacy of Licorice on Salivary Streptococcus mutans Levels vs Chlorhexidine Mouthwash in High Caries Risk Patients: A Randomized Clinical Trial.
71.	A split-face comparison of a fractional microneedle radiofrequency device and fractional radiofrequency therapy for moderate-to-severe acne vulgaris.
72.	Moist exposed burn therapy in recovery of patients with immature, red hypertrophic scars successfully treated with a pulsed dye laser in combination with a fractional CO2 laser.
73.	A randomized study to evaluate the efficacy and effectiveness of two sunscreen formulations on Indian skin types IV and V with pigmentation irregularities.
74.	Application of lipidomics to reveal differences of facial skin surface lipids between atopic dermatitis and healthy infants.
75.	An innovative method to quantitate tissue integration of hyaluronic acid-based dermal fillers.
76.	Cost-Effectiveness of Caries Prevention in Practice: A Randomized Controlled Trial.
77.	Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study.
78.	Study protocol for a randomized controlled pilot-trial on the semioclusive treatment of fingertip amputation injuries using a novel finger cap.
79.	Use of the ShangRing circumcision device in boys below 18 years old in Kenya: results from a pilot study.
80.	Significantly Increased Patient Satisfaction Following Liquid Formulation AbobotulinumtoxinA Treatment in Glabellar Lines:FACE-Q Outcomes From a Phase 3 Clinical Trial.
81.	Oral administration of porcine liver decomposition product for 4 weeks enhances visual memory and delayed recall in healthy adults over 40 years of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.
82.	Development of Sponge Microspicule Cream as a Transdermal Delivery System for Protein and Growth Factors from Deer Antler Velvet Extract.

83.	Topographical diversity of common skin microflora and its association with skin environment type: An observational study in Chinese women.
84.	Postoperative effects on lower third molars of using mouthwashes with super-oxidized solution versus 0.2% chlorhexidine gel: A randomized double-blind trial.
85.	Effects of oligomeric proanthocyanidins (OPCs) of red wine to improve skin whitening and moisturizing in healthy women - a placebo-controlled randomized double-blind parallel group comparative study.
86.	Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration.
87.	Effect of an intervention on observed sun protection by vacationers in a randomized controlled trial at North American resorts.
88.	Innovative Product Development Partnership Reduced Neonatal Mortality In Nepal Through Improved Umbilical Cord Care.
89.	Efficacy and Safety of Crisaborole Ointment, 2%, for the Treatment of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis Across Racial and Ethnic Groups.
90.	Inguinal microbiome in patients undergoing an endovascular aneurysm repair: Application of next-generation sequencing of the 16S-23S rRNA regions.
91.	Sesquiterpene-Enriched Extract of <i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb. Retards Axillary Hair Growth: A Randomized, PlaceboControlled, Double-Blind Study.
92.	Alcoholic versus aqueous chlorhexidine for skin antisepsis: the AVALANCHE trial.
93.	Randomized controlled trial of the mySmartSkin web-based intervention to promote skin self-examination and sun protection behaviors among individuals diagnosed with melanoma: study design and baseline characteristics.
94.	Preliminary analysis of the antimicrobial activity of a postoperative wound dressing containing chlorhexidine gluconate against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in an in vivo porcine incisional wound model.
95.	A Randomized Trial of an Advanced Sun Safety Intervention for Vacationers at 41 North American Resorts.
96.	Randomized, single-blinded, crossover study of a novel wound dressing vs current clinical practice after percutaneous collagen induction therapy.
97.	Impact of topical fluorouracil cream on costs of treating keratinocyte carcinoma (nonmelanoma skin cancer) and actinic keratosis.

98.	Innovative Product Development Partnership Reduced Neonatal Mortality In Nepal Through Improved Umbilical Cord Care.
99.	A single-arm, phase 2 study of steroid-containing mouthwash for the prevention of everolimus-associated stomatitis in multiple tumor types.
100	Bathing Does Not Facilitate Human Skin Penetration or Adverse Cellular Effects of Nanoparticulate Zinc Oxide Sunscreens after Topical Application.
101	MDA5+ Dermatomyositis Is Associated with Stronger Skin Type I Interferon Transcriptomic Signature with Upregulation of IFN-κ Transcript.
102	Efficacy and safety of two hyaluronic acid fillers with different injection depths for the correction of moderate-to-severe nasolabial folds: A 52-week, prospective, randomized, double-blinded study in a Chinese population.
103	Evaluation of the safety and effectiveness of intradermal administration of QR678 Neo() hair growth factor formulation: A phase-IV, open-label, single-arm multi-ethnicity clinical trial.
104	Vacuum-assisted minimally invasive surgery-An innovative method for the operative treatment of gynecomastia.
105	Advanced film-forming gel formula vs spring thermal water and white petrolatum as primary dressings after full-face ablative fractional CO2 laser resurfacing: a comparative split-face pilot study.
106	Liquid Formulation of Abobotulinumtoxin A Exhibits a Favorable Efficacy and Safety Profile in Moderate to Severe Glabellar Lines: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Trial.

Πίνακας 1B

PubMed			
α/α	PMID/HΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΑΡΘΡΑ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ
1.	PMID: 30448212 J Invest Dermatol. 2019 Feb;139(2):308-315. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.024. Epub 2018 Nov 15. Clinical Trial.	Support for the Safe Use of Zinc Oxide Nanoparticle Sunscreens: Lack of SkinPenetration or Cellular Toxicity after Repeated Application in Volunteers.	Mohammed YH, Holmes A, Haridass IN, Sanchez WY, Studier H, Grice JE, Benson HAE, Roberts MS.
2.	PMID: 33038010 Int J Cosmet Sci. 2021 Apr;43(2):131-135. doi: 10.1111/ics.12665. Epub 2020 Dec 22. Free PMC article.	Effectiveness of a formulation containing peptides and vitamin C in treating signs of facial ageing: three clinical studies.	Escobar S, Valois A, Nielsen M, Closs B, Kerob D.
3.	PMID: 32710585 J Cosmet Dermatol. 2021 Mar;20(3):792-797. doi: 10.1111/jocd.13610. Epub 2020 Jul 25. Clinical Trial.	An herbal cream reduces erythema of sensitive skin.	Zhang Y, Jin Y, Humbert P, Fan X, Cha Y, Guo Y, He L.
4.	PMID: 33670519 Molecules. 2021 Feb 18;26(4):1063. doi: 10.3390/molecules26041063. Free PMC article. Clinical Trial.	Targeted Hybrid Nanocarriers as a System Enhancing the Skin Structure.	Lewińska A, Domżał-Kędzia M, Kierul K, Bochynek M, Pannert D, Nowaczyk P, Łukaszewicz M.
5.	PMID: 34965006	Effect of green tea extract loaded chitosan microparticles on facial	Wisuitiprot W, Ingkaninan K, Jones S, Waranuch N.

	J Cosmet Dermatol. 2021 Dec 29. doi: 10.1111/jocd.14707. Online ahead of print.	skin: A split-face, double-blind, randomized placebo-controlled study.	
6.	PMID: 30980618 J Cosmet Dermatol. 2019 Dec;18(6):1721-1728. doi: 10.1111/jocd.12938. Epub 2019 Apr 13. Free PMC article. Clinical Trial.	A cream of herbal mixture to improve melasma.	Zhang Q, Tu Y, Gu H, Sun D, Wu W, Man MQ, Chen H, Liu H, Ma X, He L.
7.	PMID: 29356277 J Cosmet Dermatol. 2018 Dec;17(6):1101-1107. doi: 10.1111/jocd.12486. Epub 2018 Jan 22. Clinical Trial.	Assessment of the efficacy of a new complex antisensitive skin cream.	Wang Y, Viennet C, Jeudy A, Fanian F, He L, Humbert P.
8.	PMID: 34979590 J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Jan;36 Suppl 2:26-34. doi: 10.1111/jdv.17785. Review.	A dermocosmetic formulation containing Vichy volcanic mineralizing water, Vitreoscilla filiformis extract, niacinamide, hyaluronic acid, and vitamin E regenerates and repairs acutely stressed skin.	Gueniche A, Valois A, Salomao Calixto L, Sanchez Hevia O, Labatut F, Kerob D, Nielsen M.
9.	PMID: 32061043 J Cosmet Dermatol. 2020 Apr;19(4):884-890. doi: 10.1111/jocd.13329. Epub 2020 Feb 15. FOLLOW NCBI Page 2 Clinical Trial.	Efficacy and safety of a 3-in-1 antiaging night facial serum containing melatonin, bakuchiol, and ascorbyl tetraisopalmitate through	Goldberg DJ, Mraz-Robinson D, Granger C.

		clinical and histological analysis.	
10.	PMID: 32306525 J Cosmet Dermatol. 2020 Nov;19(11):2936-2945. doi: 10.1111/jocd.13356. Epub 2020 Apr 19. Clinical Trial.	A single-center blinded randomized clinical trial to evaluate the anti-aging effects of a novel HSF™-based skin care formulation.	Duscher D, Maan ZN, Hu MS, Thor D.
11.	PMID: 31353789 J Cosmet Dermatol. 2020 Apr;19(4):970-976. doi: 10.1111/jocd.13081. Epub 2019 Jul 28. Free PMC article. Clinical Trial.	Advances in dermatology using DNA aptamer "Aptamin C" innovation: Oxidative stress prevention and effect maximization of vitamin C through antioxidation.	Choi S, Han J, Kim JH, Kim AR, Kim SH, Lee W, Yoon MY, Kim G, Kim YS.
12.	PMID: 30375189 J Cosmet Dermatol. 2019 Aug;18(4):1083-1091. doi: 10.1111/jocd.12807. Epub 2018 Oct 29. Clinical Trial.	Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration.	Kang G, Kim S, Yang H, Jang M, Chiang L, Baek JH, Ryu JH, Choi GW, Jung H.
13.	PMID: 34087055 J Cosmet Dermatol. 2022 Apr;21(4):1523-1532. doi: 10.1111/jocd.14271. Epub 2021 Jun 25. Clinical Trial.	An open-label, investigator-initiated, single-center, prospective, pilot clinical study to evaluate the efficacy of a skin whitening serum applied twice daily combined with a spot-preventing SPF50+ sunscreen in	Cantelli M, Ferrillo M, Granger C, Fabbrocini G.

		healthy female subjects with melasma hyperpigmentation.	
--	--	---	--



Πίνακας 2

Scholar	
α/α	ΑΡΘΡΑ
1.	Non-invasive in vivo methods to measure lipidic formulae efficacy at the skin surface: advantages and limits
2.	Clinical Profile of Spirulina on Skin Diseases-A Study in Tertiary care Hospital, Bangladesh
3.	Organic personal care cosmetics: behavior of choice and consumption
4.	Plant-derived products as antibacterial and antifungal agents in human health care
5.	Cosmetics Usage Habits And Related Side Effects Among Females: Lithuanian Case
6.	Chlorella vulgaris, a microalgae important to be used in Biotechnology: a review
7.	Occupational contact dermatitis: from physiopathology, to diagnosis and prevention
8.	Translation of polymeric microneedles for treatment of human diseases: Recent trends, Progress, and Challenges
9.	10 Modern professional pharmaceutical education of Ukraine in the context of social responsibility
10.	Regulatory and Legal Issues in Pharmacy Education: Cases in Latin American Countries
11.	Department of Bio-Sciences
12.	agrowastes: past, present, and the future
13.	Supramolecular carotenoid complexes of enhanced solubility and stability—The way of bioavailability improvement
14.	Translation of Polymeric Microneedles for Treatment of Human Diseases: Recent Trends, Progress, and Challenges
15.	Challenges in sun protection
16.	Transglutaminase, nutrition and human health
17.	Volatilome for the detection of bladder cancer in urine using gas chromatography-mass spectrometry

Πίνακας 3

Scopus	
α/α	ΑΡΘΡΑ
1.	Stability improvement of Chinese medicinal essential oils based on delivery systems and their application in medical field
2.	An updated review on efficacy and benefits of sweet almond, evening primrose and jojoba oils in skin care applications
3.	Endoscopic Lateral Neck Dissection: A New Frontier in Endoscopic Thyroid Surgery
4.	Innovative Standards in Oncoplastic Breast Conserving Surgery: From Radical Mastectomy to Extreme Oncoplasty
5.	Endoscopically-assisted scar-free midline neck mass excision Novel Cosmetic Uses of Botulinum Toxin in the Head and Neck
6.	Chemical peeling for acne and melasma: Current knowledge and innovations
7.	Physical drug delivery enhancement for aged skin, UV damaged skin and skin cancer: Translation and commercialization
8.	Innovations in skin camouflaging techniques: Where are we scientifically?
9.	Review on medicinal importance of Vigna genus
10.	Interfacing with the nervous system: a review of current bioelectric technologies
11.	Current surgical practices of robotic-assisted tissue repair and reconstruction
12.	Limonene: Aroma of innovation in health and disease

Πίνακας 4

Medeley data	
α/α	ΑΡΘΡΑ
1.	Dataset of endoscopic thyroidectomy via axillary-breast-shoulder approach: early experience of 42 cases
2.	Methods of Chitin Production a Short Review
3.	Bases de datos por regiones y artículos DOAJ
4.	Colorado Alliance of Research Libraries Demand Driven Acquisition Program E-Book Pool and Purchases with GOBI Profiling Data
5.	Knowledge and Utilization of Edible Insects Among Youth I'm
6.	A New Perspective on Minimally Invasive Endodontics: A Systematic Review
7.	Analysis bibliometrico de produccioncientificaen salud bucal durantela pandemiade covid19 en America LatinayEl Caribe
8.	Marketing
9.	Lisa Test Collection
10.	Epidemiological and clinical features of pattern III frontal fibrosing alopecia(pseudo fringe type): a multicenter series of 38 patients
11.	Integrative analysis using molecular profiles (CHIP)