



**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  
Υαλουρονικό οξύ, ένα πολλά υποσχόμενο δραστικό συστατικό: Νεότερες  
μορφές του υαλουρονικού οξέος και εφαρμογές στα καλλυντικά  
προϊόντα**

**Της  
Θεοδοσίου Ευαγγελίας**

**212209**

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

**Επιβλέπουσα:** Δρ. Φωτεινή Μέλλου, MSc Χημικός

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  
Hyaluronic acid, a promising active ingredient: Newer forms of  
hyaluronic acid and applications in cosmetic products**

**By**

**Theodosiou Evangelia**

**212209**

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:** Dr Foteini Mellou, MSc Chemist

Athens, 2022

**Υαλουρονικό οξύ, ένα πολλά υποσχόμενο δραστικό συστατικό: Νεότερες μορφές του υαλουρονικού οξέος και εφαρμογές στα καλλυντικά προϊόντα**

**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
	Δρ. Φωτεινή Μέλλου, MSc	Χημικός	
	Βαρβαρέσου Αθανασία	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πα.Δ.Α	
	Παπαδόπουλος Απόστολος	Διδάκτορος Φυσικών Επιστημών, Λέκτορας (μέλος ΔΕΠ)	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ του ΑΧΙΛΛΕΑ, με αριθμό μητρώου 212209 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.*

Ο/Η Δηλών/ούσα

**\* 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

Υαλουρονικό οξύ, ένα πολλά υποσχόμενο δραστικό συστατικό: Νεότερες μορφές του υαλουρονικού οξέος και εφαρμογές στα καλλυντικά προϊόντα

Θεοδοσίου Ευαγγελία

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2022

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αναλύεται ένα από τα σημαντικότερα δραστικά συστατικά στην κοσμητολογία, το υαλουρονικό οξύ (ΥΟ). Το μεγάλο δυναμικό του υαλουρονικού οξέος στην επιστήμη των καλλυντικών έχει διεγείρει το ενδιαφέρον των εταιρειών οι οποίες, μέσω νέων τεχνολογιών μπορούν να παράγουν υαλουρονικό οξύ και αρκετά νέα παράγωγα, προκειμένου να αυξηθούν τόσο ο χρόνος παραμονής του σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς όσο και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του.

Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη αυτή αναλύονται οι νεότερες μορφές του και τα παράγωγά του, καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα καθενός από αυτά, δυσκολίες που προκύπτουν κατά τον σχηματισμό τους και ίσως δυσκολίες που μπορεί να προκύψουν κατά την ενσωμάτωσή τους σε διάφορες φόρμουλες. Επισημαίνονται οι ιδιότητες του υαλουρονικού οξέος και οι εφαρμογές του στα καλλυντικά προϊόντα. Επίσης, πολλές πληροφορίες αντλήθηκαν από πραγματικές μελέτες με αυτά τα συστατικά, μελέτες αξιολόγησης αποτελεσματικότητας τους και σταθερότητάς τους.

## ABSTRACT

### **Hyaluronic acid, a promising active ingredient: Newer forms of hyaluronic acid and applications in cosmetic products**

Theodosiou Evangelia

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2022

In this postgraduate thesis, one of the most important active ingredients in cosmetic science, that is Hyaluronic Acid (HA), is thoroughly analyzed. The great potential of HA in the science of cosmetics, has attracted the interest of companies, which through new technologies, can produce Hyaluronic Acid and several derivatives, aiming to increase both residence time in different human tissues and its anti-inflammatory properties.

The present thesis analyzes the newest forms of HA and its derivatives, as well as their advantages and disadvantages, as well as difficulties that may arise during their incorporation in various formulas. All properties of HA and its applications in cosmetics are fully indicated.

Furthermore, a lot of information was drawn from actual studies concerning these ingredients, specifically studies of effectiveness and stability evaluation.

## Αφιέρωση

Θα ήθελα να την αφιερώσω στους γονείς μου, οι οποίοι με στήριξαν και με πίστεψαν σε όλη την πορεία των μεταπτυχιακών μου σπουδών.





## Ευχαριστίες

Ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών κα. Μέλλου Φωτεινή, για την καθοδήγηση, τη συνεργασία και τις συμβουλές της, προκειμένου να ολοκληρωθεί η διπλωματική εργασία μου.



## Βιβλιογραφικό CV

### ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

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

Τίτλος: Πτυχιούχος ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ – ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ Τεχνολογικής Εκπαίδευσης (Τ.Ε.)

Επιστημονικό Πεδίο: ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Βιογραφικά Στοιχεία: ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ στο *ELXIS SPA*, PORTO CARRAS GRAND RESORT [2017 & 2018 ]

ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ στο *ACROSS HOTELS & RESORTS*, CORAL BLUE BEACH HOTEL [2019]

Εκπαίδευση: Αισθητική & Κοσμητολογία Στο Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης

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, το Μάρτιο, 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Γράψτε το Ονοματεπώνυμο του Επιβλέποντος

## Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 2

ABSTRACT 3

Αφιέρωση 4

Ευχαριστίες 5

Βιβλιογραφικό CV 6

Κατάλογος Εικόνων 9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 10

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

1.1 Ορισμός 11

1.2 Δομή και σύσταση υαλουρονικού οξέος 12

1.3 Βιοσύνθεση υαλουρονικού οξέος 13

1.4 Ιδιότητες του υαλουρονικού οξέος 13

1.5 Παραγωγή υαλουρονικού οξέος 14

1.6 Χρήση του στην Κοσμητολογία και προβλήματα που ίσως προκύπτουν 15

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ

2.1 SPACE - ethosomal system ( SES ) 20

2.2 Alcohol - free oil / water HyaluronicAcidNanoemulsion 21

2.3 HA - CL ( υαλουρονικό οξύ με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας ) 22

2.4 HA oligosaccharides 24

2.5 Λιποϊκό υαλουρονικό οξύ ( Lipophyal ) 25

2.6 Water, Honey, Phospholipids, Sphingolipids, Hyaluronic Acid 26

2.7 SODIUM HYALURONATE 26

2.8 Zinc Hydrolyzed Hyaluronate 27

2.9 4D Hyaluronic Acid ( Sodium Hyaluronate Crosspolymer , Sodium Hyaluronate , Sodium Acetylated Hyaluronate , Hydrolyzed Sodium Hyaluronate , Pentylene Glycol , Ethylhexylglycerin and Aqua ) 27

2.10 Sodium Hyaluronate Crosspolymer 29

2.11 Hydrolyzed Sodium Hyaluronate 29

2.12 Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua 30

2.13 AcHA Sodium Acetylated Hyaluronate	31
2.14 cationHA™ - Substantive Sodium Hyaluronate	32
2.15 Low Molecular Weight Sodium Hyaluronate	32
2.16 Υδρογέλη κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος σε συστήματα χορήγησης μικρογαλακτώματος W/O	33
2.17 Μη ιοντικά μικρογαλακτώματα με χαμηλό μοριακό βάρος ΥΟ	34
2.18 Λιπόσωμα H.ECMTM ( πρωτεογλυκάνη με υαλουρονικό οξύ και υδρολυμένο κολλαγόνο )	35
2.19 Υβριδικά υδρο - πηκτώματα υαλουρονικού οξέος - υδρολυμένου κολλαγόνου	36
2.20 Υβριδικό Filler με βάση το υαλουρονικό οξύ και την τροποποιημένη με λακτόζη χιτοζάνη ( CTL )	36
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ : ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>	<b>38</b>
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44
Ιστίοτοπος	49

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1 Χημική δομή του υαλουρονικού οξέος (HA):

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347214/figure/molecules-26-04429-f001/>)

Εικόνα 1.2 Δραστικότητα υαλουρονικού οξέος, εξάρτηση από το μοριακό βάρος του και ισχυριζόμενη επίδραση του : (<https://encyclopedia.pub/entry/history/show/29584>)

Εικόνα 1.3 Καλλυντικές και θρεπτικές επιδράσεις του ΥΟ : (<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/15/4429/htm#B88-molecules-26-04429>)

Εικόνα 2.1 Σχηματική απεικόνιση ενός **SPACE – ethosomal system ( SES )** :

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128962/figure/F1/>)

Εικόνα 2.2 Διασταυρούμενη σύνδεση ΥΟ

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961296001160>)

Εικόνα 2.3 Διασταυρούμενη σύνδεση ΥΟ

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961296001160>)

Εικόνα 2.4 Ανθρώπινο CD44

(<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/OB/D0OB01048K>)

Εικόνα 2.5 Οι δράσεις των 4 ειδών ΥΟ

([http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/19.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/19.html))

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναβαθμιστεί σημαντικά ο ρόλος του υαλουρονικού οξέος στην επιστήμη των καλλυντικών καθώς και στον τομέα της κοσμητικής δερματολογίας. Αποτελεί διαδεδομένη μέθοδο για την αντιγήρανση και την ανάπλαση του δέρματος.

Είναι πολυσακχαρίτης, φυσικό συστατικό του οργανισμού γενικά και το δέρματος, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενυδάτωση, την ανάπλαση και την επούλωση του δέρματος.

Με το πέρασμα των χρόνων, μειώνεται η παραγωγή του υαλουρονικού οξέος από τον οργανισμό, αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην καλύπτονται οι ανάγκες κάθε ηλικιακής ομάδας.

Το γεγονός ότι οι γυναίκες ενδιαφέρονται ιδιαίτερα για την περιποίηση της επιδερμίδας τους και συνεπώς για την συντήρηση μιας πολύ καλής όψης, οδηγεί στο να κατέχει το υαλουρονικό οξύ μία κυρίαρχη θέση στον τομέα της αντιγήρανσης.

Μέσω νέων πλέον τεχνολογιών παράγονται υαλουρονικό οξύ καθώς και νέα ανάλογά του, προκειμένου να αυξηθεί τόσο ο χρόνος παραμονής σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς όσο και οι ιδιότητες του.

Κυκλοφορεί στο εμπόριο σε διάφορες μορφές : ως ενέσιμο υλικό με σκοπό την διόρθωση των ατελειών του προσώπου, ως συστατικό διάφορων καλλυντικών προϊόντων (κρέμες, σέρουμ) αλλά και ως συμπλήρωμα διατροφής (χάπια, υγρή μορφή).

Πρόσφατα χρησιμοποιείται και από διάφορες ειδικότητες του ιατρικού χώρου όπως: την οφθαλμολογία, την ορθοπαιδική, την πλαστική χειρουργική.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

## ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

### 1.1 Ορισμός

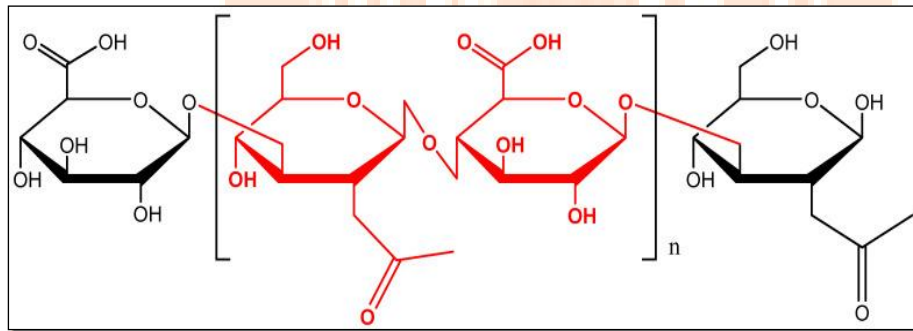
Το όνομα υαλουρονικό οξύ (ΥΟ) προέρχεται από την ελληνική λέξη ύαλος (hyaloid) και το ουρονικό (uronic) οξύ (1) επειδή απομονώθηκε από το υαλοειδές υγρό του οφθαλμού ( vitreous humor) και είχε υψηλή περιεκτικότητα σε ουρονικό οξύ. Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1934 από τον Karl Meyer και τον βοηθό του, John Palmer στο υαλώδες των ματιών ενός βοοειδούς (2).

Θεωρείται ως ένα φυσικό βιοπολυμερές, το οποίο έχει σημαντικές βιολογικές λειτουργίες τόσο σε βακτήρια όσο και σε ανώτερους ζώντες οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων (2).

Το υαλουρονικό οξύ ανιχνεύεται σε πολλούς συνδετικούς ιστούς αλλά κυρίως στο αρθρικό υγρό, στο υαλώδες σώμα των οφθαλμών, στο σπερματικό υγρό, τους χόνδρους και τον ομφάλιο λώρο. Παράγεται φυσικά από τις συνθάσες υαλουρονάνης, μια κατηγορία ενσωματωμένων πρωτεϊνών μεμβράνης και αποικοδομείται από τις υαλουρονιδάσες, που είναι μια οικογένεια ενζύμων (2). Οι συνθάσες υαλουρονάνης συγκαταλέγονται στις φωσφοπρωτεΐνες και η ρύθμιση του συνθετικού ρυθμού γίνεται μέσω της φωσφορυλίωσης (3).

## 1.2 Δομή και σύσταση υαλουρονικού οξέος

Το υαλουρονικό οξύ ( Hyaluronic Acid ), ή αλλιώς υαλουρονάνη, είναι ένας πολυσακχαρίτης που ανήκει στις γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG) (4). Αποτελεί έναν φορτισμένο αρνητικά, γραμμικό πολυσακχαρίτη, αποτελούμενο από επαναλαμβανόμενες μονάδες (β,1-4) – D - γλυκουρονικού οξέος - (β,1-3) – N – ακέτυλο – D - γλυκοζαμίνης (5).



**Εικόνα 1.1** Χημική δομή του υαλουρονικού οξέος (HA)

Πηγή: doi: [10.3390/molecules26154429](https://doi.org/10.3390/molecules26154429)

Είναι συστατικό του συνδετικού, του επιθηλιακού και του νευρικού ιστού και αντιπροσωπεύει ένα ουσιαστικό συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM). Έχει ένα ευρύ φάσμα μοριακών βαρών που κυμαίνονται από  $2 \times 10^5$  έως 107 Da. Το μέσο μοριακό βάρος του ΥΟ μπορεί να επηρεάσει τις φυσικοχημικές του ιδιότητες (4).

Το υαλουρονικό οξύ σε σχέση με τις υπόλοιπες γλυκοζαμινογλυκάνες εμφανίζει ορισμένες διαφορές. Μια από τις πολλές είναι ότι υπάρχει σε ελεύθερη μορφή στο δέρμα και δεν έχειθειϊκές ομάδες (6). Επίσης συντίθεται στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης (7). Ένα χαρακτηριστικό του υαλουρονικού οξέος είναι ότι εξωκυτταρώνεται πολύ πριν την ολοκλήρωση της σύνθεσης του, εξαιτίας του πολύ μεγάλου του μεγέθους. Το MRP5 ( Multidrug Resistance Protein ) (5), ένα σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς, διαδραματίζει τον κυρίαρχο ρόλο για την μεταφορά του υαλουρονικού οξέος έξω από το κύτταρο.

Μία ακόμη διαφορά του υαλουρονικού οξέος είναι ότι δεν έρχεται σε σύνδεση με πρωτεΐνες, ώστε να σχηματιστούν πρωτεογλυκάνες και δεν παρουσιάζει μετασυνθετικές τροποποιήσεις, όπως είναι ο επιμερισμός και η προσθήκη σουλφυδρυλικών ομάδων.



Αυτές οι σουλφυδρυλικές ομάδες συντελούν στην δομική πολυπλοκότητα και ποικιλομορφία των υπόλοιπων γλυκοζαμινογλυκανών, ώστε οι τελευταίες να συμμετέχουν σε μια ποικιλία λειτουργιών (5).

### 1.3 Βιοσύνθεση υαλουρονικού οξέος

Το υαλουρονικό οξύ συντίθεται από συνθάσες υαλουρονίου, που είναι μια κατηγορία ενσωματωμένων πρωτεϊνών μεμβράνης. Τα σπονδυλωτά έχουν τρεις τύπους: HAS1, HAS2 και HAS3. Ο ρόλος αυτών των ενζύμων είναι να επιμηκύνουν την υαλουρονάνη προσθέτοντας επανειλημμένα D - γλυκουρονικό οξύ και N - ακετυλ - D - γλυκοζαμίνη στον πολυσακχαρίτη και αυτός με την σειρά του εξωθείται μέσω ενός μεταφορέα ABC μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στον εξωκυττάριο χώρο (8).

Η σύνθεση του υαλουρονικού οξέος είναι δυνατόν να καταλυθεί από κάθε μία από τις τρεις ανωτέρω συνθάσες. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα UDP - γλυκουρονικό οξύ και UDP - N - ακέτυλο - γλυκοζαμίνη (5).

Η ρύθμιση της σύνθεσης του υαλουρονικού οξέος δεν είναι ακριβώς γνωστό από ποιους μηχανισμούς επιτελείται. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες διεγείρουν την σύνθεση του, όπως είναι ο Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας (Platelet – Derived Growth Factor – PDGF), ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας (Epidermal Growth Factor – EGF), ο Αυξητικός Παράγοντας των Ινοβλαστών (basic Fibroblast Growth Factor – bFGF) και ο Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας β (Transforming Growth Factor-b-1 - TGFb1) (9).

### 1.4 Ιδιότητες του υαλουρονικού οξέος

Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται ευρέως στην αισθητική λόγω των ειδικών ιδιοτήτων του, που του επιτρέπουν να δεσμεύει μεγάλο αριθμό μορίων νερού (H<sub>2</sub>O) (10). Συγκεκριμένα 1 μόριο υαλουρονικού οξέος συγκρατεί 300 μόρια H<sub>2</sub>O, σχηματίζοντας έτσι διάλυμα με υψηλό ιξώδες. Είναι πλήρως απορροφήσιμο και βιοσυμβατό, βιοαποδομήσιμο, βλεννοπροσκολλητικό (6), ενώ παίζει βασικό ρόλο στην αντικραδασμική προστασία και τη λίπανση του σώματος (11).

Το ανθρώπινο σώμα, βάρους 70 kg, περιέχει 15 g υαλουρονικού οξέος. Η μεγαλύτερη ποσότητα του υπάρχει στο δέρμα (περίπου το 50% του συνολικού υαλουρονικού οξέος). Η παρουσία του, στον συγκεκριμένο ιστό, είναι θεμελιώδης για τις ρεολογικές, υγροσκοπικές και ιξωδοελαστικές ιδιότητες του (12). Ποσότητα υαλουρονικού οξέος υπάρχει και στο αρθρικό υγρό, στο υαλοειδές σώμα και στον ομφάλιο λώρο. Μπορεί επίσης να βρεθεί στα σημεία όπου εμφανίζεται τριβή. Για παράδειγμα στις αρθρώσεις, τους τένοντες, τα έλυτρα, τον υπεζωκότα και το περικάρδιο (10).

Όσον αφορά στο δέρμα, το υαλουρονικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι παίζει κρίσιμο ρόλο επηρεάζοντας τις φλεγμονώδεις, πολλαπλασιαστικές φάσεις ή φάσεις επαναμοντελοποίησης της διαδικασίας επούλωσης του. Έχει είτε αντιφλεγμονώδεις είτε προφλεγμονώδεις ιδιότητες, σε σχέση με το μοριακό του βάρος (13). Προστατεύει τον κοκκώδη ιστό από βλάβες από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και διεγείρει την επούλωση των πληγών (14). Συγκεκριμένα, το υαλουρονικό οξύ δεσμεύει τους υποδοχείς των κερατινοκυττάρων CD44, οδηγώντας στη διαφοροποίησή τους και στην αύξηση της κινητικότητάς τους (15).

Για τη βελτίωση και την προσαρμογή των ιδιοτήτων και των εφαρμογών του, το υαλουρονικό οξύ μπορεί να υποβληθεί σε χημικές τροποποιήσεις: όπως είναι η σύζευξη και η σταυροσύνδεση (6).

## 1.5 Παραγωγή υαλουρονικού οξέος

Οι κύριες πηγές απόκτησης υαλουρονιδάσης είναι το λειρί του κόκορα και το δέρμα του καρχαρία, γιατί αυτές οι δομές είναι που περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα αυτής. Υαλουρονικό οξύ, το οποίο απομονώθηκε από ζωικούς ιστούς που περιέχουν πρωτεΐνες και DNA, ενδέχεται να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ανοσολογικές αντιδράσεις. Για το λόγο αυτό, το ενδιαφέρον για ζωικές πηγές έχει μειωθεί (10).

Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί εναλλακτικές μεθοδολογίες για τη βιομηχανική παραγωγή υαλουρονικού οξέος. Το υαλουρονικό του εμπορίου παράγεται κυρίως με βιοτεχνολογία (μικροβιακή ζύμωση), που προέρχεται από μικροοργανισμούς και είναι βιοσυμβατό με το ανθρώπινο σώμα (6).

Τα στελέχη στρεπτόκοκκων A και C ήταν τα πρώτα βακτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή ΥΟ και σήμερα, πολλά εμπορικά προϊόντα προέρχονται από το *Streptococcus equi* (όπως το Restylane® της Q-med AB και το Juvederm® της Allergan) (6). Εκτός από τα βακτήρια, τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί και ευκαρυωτικοί οργανισμοί, όπως οι ζυμομύκητες, για τη σύνθεση ΥΟ. Οι πιο γνωστοί είναι: οι *Saccharomyces cerevisiae* και *Pichia pastoris*. Ένας ιδανικός μικροοργανισμός για τη βιοσύνθεση ΥΟ πρέπει γενικά να θεωρείται ασφαλής, να μην εκκρίνει τοξίνες και να μπορεί να παράγει τουλάχιστον 106 Da HA (6).

Ωστόσο, οι χημικές τροποποιήσεις της δομής του ΥΟ αντιπροσωπεύουν μια στρατηγική για την επέκταση των πιθανών εφαρμογών του πολυμερούς, λαμβάνοντας προϊόντα καλύτερης απόδοσης που μπορούν να ικανοποιήσουν συγκεκριμένες απαιτήσεις και μπορούν να χαρακτηριστούν από μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής. Κατά τον σχεδιασμό νέων συνθετικών παραγώγων, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποφυγή της απώλειας των φυσικών ιδιοτήτων του υαλουρονικού οξέος, όπως η βιοσυμβατότητα, η βιοαποδομησιμότητα και η βλεννοπροσκόλληση (16).

## 1.6 Χρήση του στην Κοσμητολογία και προβλήματα που ίσως προκύπτουν

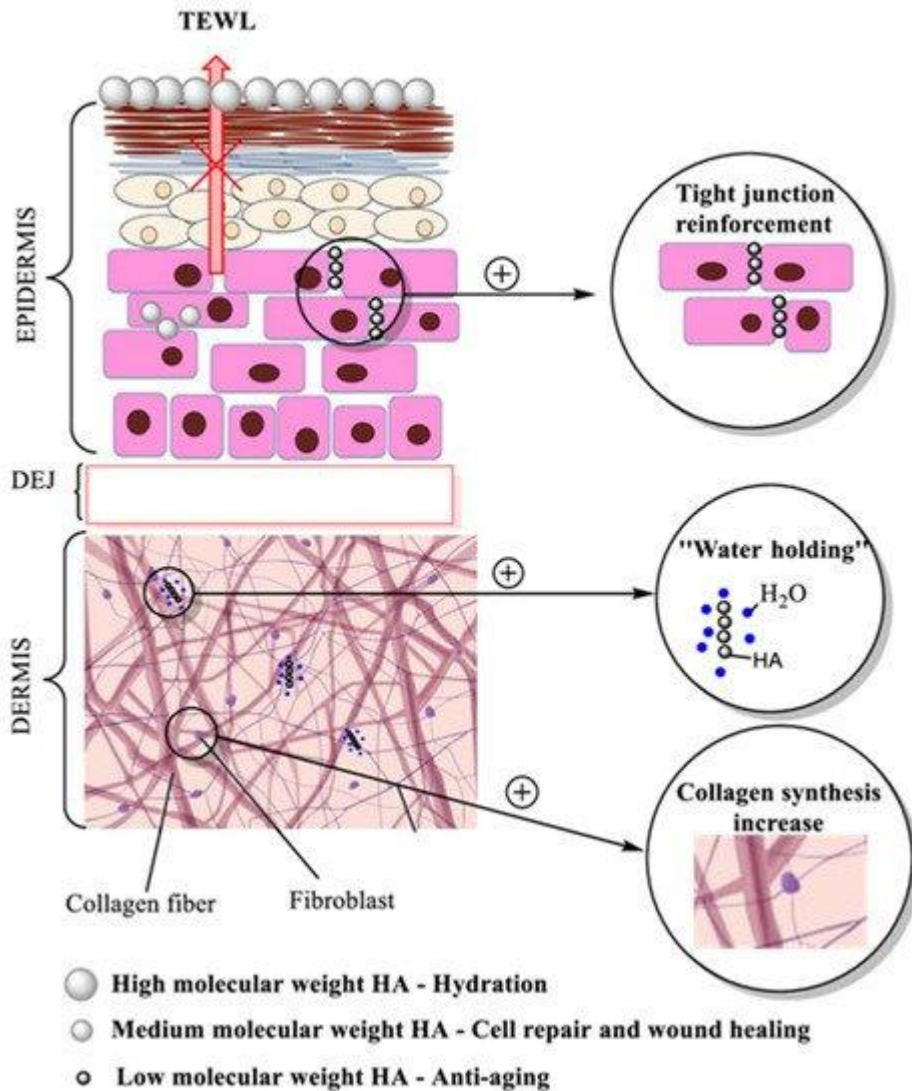
Σήμερα, το υαλουρονικό οξύ είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ενεργά συστατικά σε καλλυντικά σκευάσματα. Η γενική αντίληψη σχετικά με την αναγέννηση του δέρματος είναι διαρκούς ενδιαφέροντος τόσο για όσους ασχολούνται επαγγελματικά όσο και για τα άτομα που τα καταναλώνουν (4).

Σε σκευάσματα περιποίησης δέρματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ενυδατικό συστατικό, λόγω της υδρόφιλης φύσης του. Η χρήση καλλυντικών προϊόντων όπως κρέμες ή λοσιόν που περιέχουν ΥΟ βοηθά στην ενυδάτωση της επιδερμίδας και στην ενίσχυση της ελαστικότητας, μειώνοντας έτσι το βάθος των ρυτίδων. Θεωρείται ότι, όταν εφαρμόζονται στην επιφάνεια του δέρματος, τα διαλύματα ΥΟ σχηματίζουν ένα αποφρακτικό στρώμα, απορροφούν την υγρασία, ενυδατώνοντας έτσι το δέρμα. Επίσης διεγείρει τη μετανάστευση των επιδερμικών κυττάρων (4).

Σύμφωνα με μελέτες, ορισμένα καλλυντικά προϊόντα ΥΟ έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην ελαχιστοποίηση της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας στην ανθρώπινη επιδερμίδα. Ταυτόχρονα, τα αντηλιακά προϊόντα που περιέχουν

υαλουρονικό οξύ βοηθούν στη διατήρηση ενός πιο σφριγηλού δέρματος, προστατεύοντάς το από τις βλαβερές επιπτώσεις της υπερϊώδους ακτινοβολίας, λόγω της πιθανής αντιοξειδωτικής δράσης του ΥΟ (6).

Σε καλλυντικές φόρμουλες, το υαλουρονικό οξύ έχει τη λειτουργία ενός τροποποιητή ιξώδους ή/και ενός παράγοντα περιποίησης-ενυδάτωσης του δέρματος (4). Πρόσφατες μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι η τοπική εφαρμογή του ΥΟ στο δέρμα μειώνει τις ρυτίδες του δέρματος. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείται κυρίως σε καλλυντικά προϊόντα κατά της γήρανσης (17). Ανάλογα με το μοριακό του βάρος όπως παρουσιάζεται και στην [εικόνα 1.2](#), έχει την ικανότητα να ενισχύει το επίπεδο υγρασίας του δέρματος ή να επιταχύνει την ανάπλαση. Για παράδειγμα, το υψηλό μοριακού βάρους υαλουρονικό οξύ ενυδατώνει το δέρμα σχηματίζοντας ένα φιλμ όταν εφαρμόζεται στην επιφανειακή στιβάδα του δέρματος, αποτρέποντας την διαδερμική απώλεια νερού και έτσι έχει αποφρακτικό αποτέλεσμα. Ενώ, το χαμηλό μοριακό βάρος του υαλουρονικού οξέος μπορεί να διεισδύσει στο δέρμα για να προστατεύσει και να υποστηρίξει την επιδερμική ενυδάτωση, να ενυδατώνει συνεχώς την κεράτινη στιβάδα για να εξασφαλίσει την υψηλή ποιότητα της επιδερμικής υφής (17).



[Εικόνα 1.2](https://encyclopedia.pub/entry/history/show/29584) Δραστηκότητα ΥΟ, εξάρτηση από το μοριακό βάρος του και επίδραση του (TEWL - Διεπιδερμική Απώλεια Νερού, DEJ - Δερμοεπιδερμική διασταύρωση) Πηγή: <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/29584>

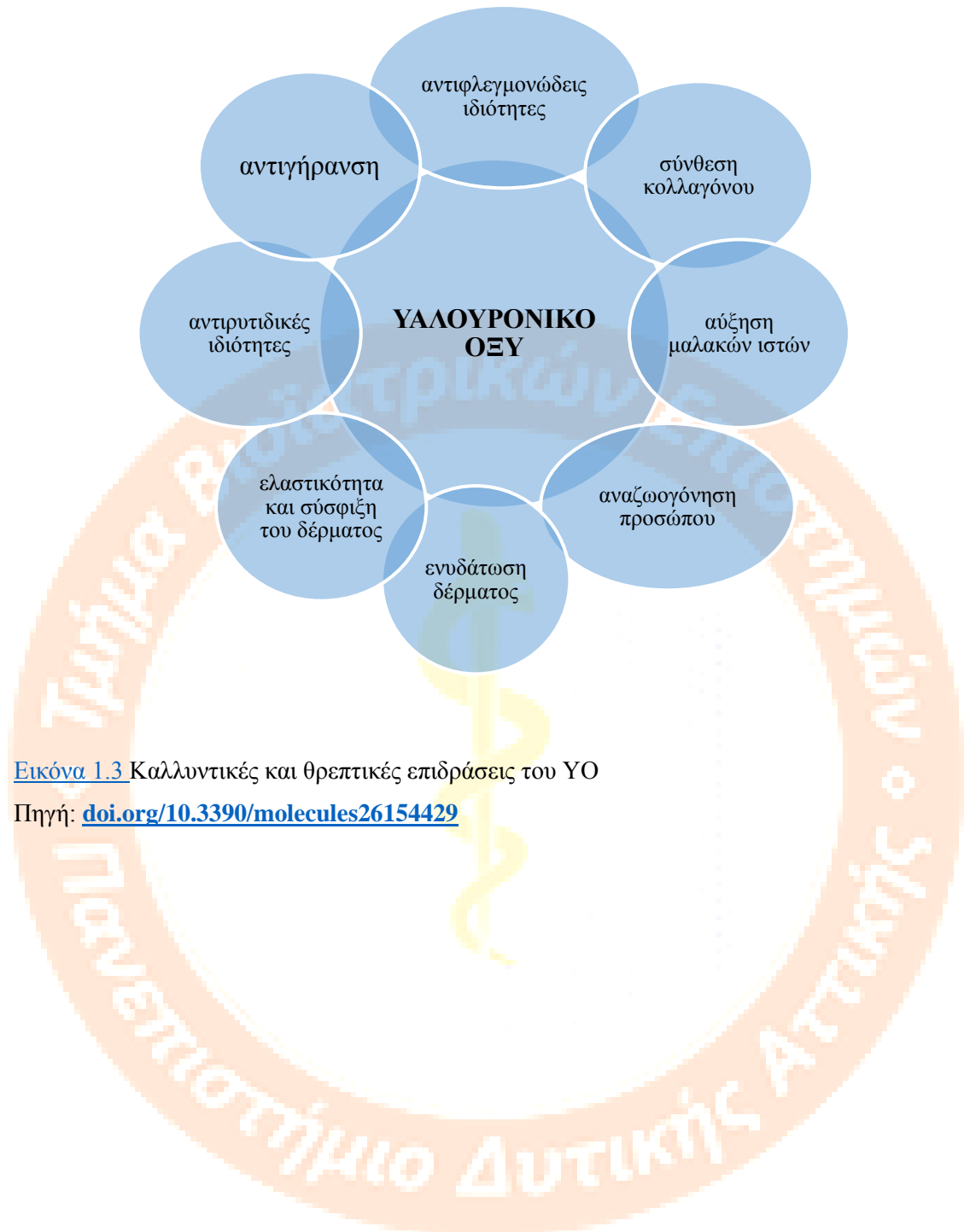
Πρόσφατες έρευνες σχετικά με το μέγεθος του ΥΟ και την επίδρασή του στη γήρανση του δέρματος δείχνουν ότι υαλουρονικό, χαμηλού μοριακού βάρους, περίπου 50 kDa, έχει αποκαλύψει σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς διείσδυσης στο δέρμα από ΥΟ υψηλότερου μεγέθους. Πράγματι, η χαμηλού μοριακού βάρους ΥΟ μπορεί να επηρεάσει την έκφραση πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συμβάλλουν στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και στο σχηματισμό συμπλεγμάτων ενδοκυτταρικής στενής σύνδεσης, τα οποία αναφέρεται ότι μειώνονται σε γερασμένο και φωτοκατεστραμμένο δέρμα, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα του δέρματος (18).

Προϊόντα με βάση το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιούνται επίσης στην αισθητική χειρουργική. Είτε σε σταθεροποιημένη μορφή είτε σε συνδυασμό με άλλα πολυμερή, το ΥΟ χρησιμοποιείται ως συστατικό εμπορικών δερματικών πληρωτικών. Επιστημονικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η έγχυση τέτοιων προϊόντων στο χόριο μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία αύξησης των μαλακών ιστών του προσώπου μειώνοντας μακροπρόθεσμα τις γραμμές και τις ρυτίδες του προσώπου με λιγότερες παρενέργειες και καλύτερη ανεκτικότητα σε σύγκριση με τη χρήση κολλαγόνου (19).

Αν και το υαλουρονικό έχει διάφορες εφαρμογές, απαιτείται μετέπειτα έρευνα και τεχνολογική ανάπτυξη, επειδή υπάρχουν επί του παρόντος ορισμένα ζητήματα που πρέπει να διευκρινιστούν. Πρώτον, είναι απαραίτητη η περαιτέρω εξέταση του μεταβολισμού του ΥΟ (4). Δεδομένου ότι το υαλουρονικό είναι ένας πολυηλεκτρολύτης, οι ρεολογικές του ιδιότητες στα υδατικά διαλύματα επηρεάζονται επίσης από την ιοντική ισχύ, το pH και τη θερμοκρασία. Καθώς αυτοί οι παράγοντες αυξάνονται, το ιζώδες του ΥΟ μειώνεται σημαντικά, υποδηλώνοντας εξασθένηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τις πολυμερείς αλυσίδες. Ειδικότερα, το ΥΟ είναι πολύ ευαίσθητο στις μεταβολές του pH: σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον. Με αποτέλεσμα όταν το pH είναι χαμηλότερο από τέσσερα ή υψηλότερο από 11, το ΥΟ αποικοδομείται με υδρόλυση (6).

Η πληθώρα ευεργετικών επιδράσεων του ΥΟ περιορίζεται από το μοριακό του μέγεθος. Το οποίο μπορεί να κυμαίνεται από 5.000 έως 5.000.000 Da, παρεμποδίζοντας έτσι την αποτελεσματική διείσδυση στο δέρμα για καλύτερο αποτέλεσμα (17). Ουσιαστικά, το μοριακό του βάρος το εμποδίζει να διαπεράσει τον επιδερμικό φραγμό του δέρματος. Ένα παρασκεύασμα υαλουρονικού οξέος χαμηλού μοριακού βάρους είναι ικανό να διαπεράσει το δέρμα, αλλά είναι άγνωστο εάν διατηρεί ή όχι τις σαρωτικές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στον κοκκώδη ιστό (14).

Για να ενσωματωθεί το ΥΟ σε γαλακτώματα και πηκτώματα πρέπει να είναι υπό μορφή άλατος μετά Νατρίου ( NaHa ) και σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,2 έως 1%. Η μέγιστη συγκέντρωση NaHA σε μια λοσιόν σώματος είναι 2%. Όταν εφαρμόζεται ποσοστό 1 mg/cm<sup>2</sup> ενός προϊόντος, η συνεισφορά του υαλουρονικού οξέος είναι 0,02 mg/cm<sup>2</sup> δέρματος (4).



Εικόνα 1.3 Καλλυντικές και θρεπτικές επιδράσεις του ΥΟ

Πηγή: [doi.org/10.3390/molecules26154429](https://doi.org/10.3390/molecules26154429)

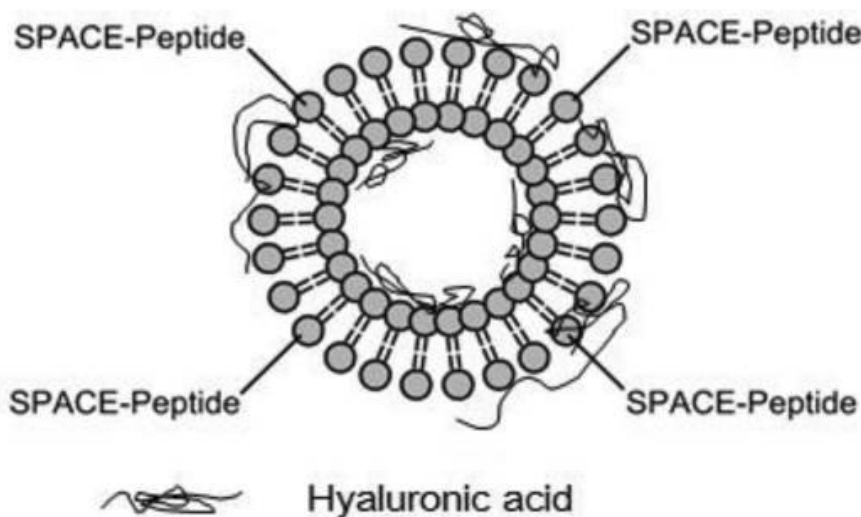
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

### ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους του, το υαλουρονικό αδυνατεί να διεισδύσει στις κατώτερες στιβάδες της επιδερμίδας και για αυτό οι επιστήμονες έπρεπε να καταφύγουν σε νέες μορφές ή νέα συστήματα μεταφοράς. Μέχρι σήμερα, πρόσφατες *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι οι κίνδυνοι σχετικά με την ασφάλεια είναι ελάχιστοι και η αποτελεσματικότητα των νεότερων μορφών και παράγωγων ενώσεων του υαλουρονικού οξέος δημιουργεί αισιόδοξες προοπτικές.

#### 2.1 SPACE – ethosomal system (SES)

Σε επιστημονική μελέτη αναπτύχθηκε ένα σύστημα αιθοσωμικού φορέα (διάμετρος ~110 nm) που ενθυλακώνει το ΥΟ με ένα πεπτίδιο που διεισδύει στο δέρμα (SPACE) συζευγμένο με φωσφολιπίδια με σκοπό την βελτίωση της τοπικής δράσης του (20). Για την δημιουργία του SES, κατάλληλη μάζα λιποσώματος ( Phospholipon 90G ) διαλύθηκε σε αιθανόλη και προστέθηκε στο διάλυμα σύζευξης SPACE – Peptide - POPE. Το σύστημα ενίσχυσε τη διείσδυση του ΥΟ στην επιδερμίδα και το χόριο, στο ανθρώπινο δέρμα *in vitro*, διαταράσσοντας την κεράτινη στοιβάδα. Διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις ΥΟ στο δέρμα ήταν περίπου 1000 φορές υψηλότερες από εκείνες στο αίμα. Πειράματα *in vivo* που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας άτριχα ποντίκια επιβεβαίωσαν επίσης αυξημένη δερματική διείσδυση του ΥΟ χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο σύστημα χορήγησης.





**Εικόνα 2.1:** Σχηματική απεικόνιση ενός SPACE – **ethosomalsystem (SES)**

Πηγή: doi: [10.1016/j.jconrel.2013.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.007)

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, η διείσδυση του YO στο δέρμα ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση του πεπτιδίου SPACE και το pH, ενώ η βέλτιστη συγκέντρωση πεπτιδίου SPACE παρατηρήθηκε να είναι 5 mg/mL με βέλτιστο pH 4,0. Το σκεύασμα SES που περιείχε YO ήταν σταθερό για 28 ημέρες στους 4°C όσον αφορά την κατανομή μεγέθους των σωματιδίων και το ζ-δυναμικό. Εμφάνισε τιμές χαμηλού δείκτη πολυδιασποράς ( $PDI < 0,2$ ), υποδεικνύοντας ότι ήταν ένα ομοιογενές εναιώρημα. Στη συνέχεια όμως, η κατανομή μεγέθους σωματιδίων και το ζ-δυναμικό του συστήματος άλλαξαν σταδιακά μέσα σε 4 εβδομάδες (από  $110,1 \pm 2,3$  nm σε  $133,6 \pm 6,7$  nm και από  $-36,7 \pm 0,8$  mV σε  $-48,6 \pm 1,3$  mV, αντίστοιχα). Συμπερασματικά, σε μελέτες στο άμεσο μέλλον, η μακροπρόθεσμη σταθερότητα του σκευάσματος SES θα πρέπει να εξεταστεί ενδελεχώς (20).

## 2.2 Alcohol-free oil / water Hyaluronic Acid Nanoemulsion

Αναπτύχθηκε ένα νανογαλάκτωμα με βάση το υαλουρονικό οξύ χωρίς αλκοόλη O/W με σκοπό να εφαρμοστεί ως διαδερμικός φορέας, να διεισδύει στην κεράτινη στοιβάδα και να διαχέεται βαθιά στο χόριο μέσω της διακλάδωσης και της διακυτταρικής διαδρομής (21).

Τα νανογαλακτώματα είναι γαλακτώματα νανομετρικού μεγέθους, διάφανα ή ημιδιάφανα συστήματα, που καλύπτουν ένα εύρος μεγεθών από 50 - 200 nm και μπορεί να είναι έως και 500 nm. Είναι επίσης συχνά γνωστά και ως γαλακτώματα λεπτής διασποράς αλλά όλα χαρακτηρίζονται από μεγάλη σταθερότητα στην εναιώρηση λόγω του πολύ μικρού μεγέθους των διεσπαρμένων σταγονιδίων (22).

Σε αυτήν την μελέτη πραγματοποιήθηκε *in vitro* αιμόλυση, διείσδυση στο δέρμα και ιστολογικές εξετάσεις χρησιμοποιώντας α-τοκοφερόλη ως συστατικό μοντέλου για την αξιολόγηση της διαπερατότητας του δέρματος και της βιοδιαθεσιμότητας. Χωρίς τη χρήση χημικού ενισχυτή, το νανογαλάκτωμα απέδωσε την επιθυμητή διαπερατή ικανότητα του δέρματος. Ο μηχανισμός διείσδυσης μελετήθηκε και μπορεί να σχετίζεται στενά με τη διαμεμβρανική διαβάθμιση συγκέντρωσης, τα χαρακτηριστικά του φορέα και τους ενισχυτές διείσδυσης (21).

Δεν έχει βρεθεί ερεθισμός στο χόριο και στην επιφάνεια του δέρματος, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα νανογαλακτώματα υαλουρονικού οξέος θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς ως φορέας χορήγησης δραστικού λιπόφιλου συστατικού από το δέρμα και για φαρμακευτικές και για καλλυντικές εφαρμογές (21).

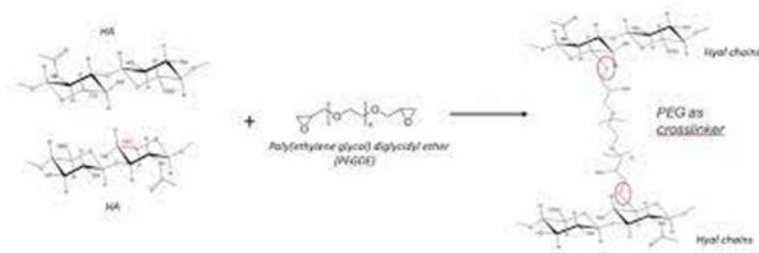
Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τη σταθερότητα και τη δυνατότητα χορήγησης των νανογαλακτωμάτων με βάση το υαλουρονικό οξύ, βρέθηκε αστάθεια και δημιουργία κροκίδωσης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης τους. Συγκεκριμένα, η σταθερότητα του νανογαλακτώματος μελετήθηκε συστηματικά και βελτιώθηκε μέσω του παράγοντα διασύνδεσης, της ρύθμισης του pH και του ελέγχου του DS του HA-GMS (22).

Το υαλουρονικό οξύ δηλαδή τροποποιήθηκε σε αμφίφιλο μέσω εστεροποίησης μεταξύ των τμημάτων καρβοξυλίου και υδροξυλίου σε α-μονοστεατικήγλυκερόλη (GMS) (23). Η σύζευξη επαληθεύτηκε μέσω FT/IR και  $^1\text{H}$  NMR. Ο υπερήχος και η εξάτμιση του διαλύτη χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή ενός λεπτού νανογαλακτώματοςελαίου/νερού/επιφανειοδραστικού (O/W/S) που αποτελείται από χλωριούχο μεθυλένιο ως ελαιώδη φάση (O), υδατικό διάλυμα YO (W) και μη ιονικό Tween-80 και Span-20 ως επιφανειοδραστικό (S) (23).

Οι έρευνες αποτελεσματικότητας της ενθυλάκωσης δείχνουν ότι τα νανογαλακτώματα HA-GMS είναι κατάλληλοι φορείς για λιπόφιλα συστατικά. Το μικρό μέγεθος, η βελτιωμένη σταθερότητα και οι επιθυμητές επιδόσεις καθιστούν το νανογαλακτώμα HA-GMS έναν δυναμικά ενδιαφέροντα κολλοειδή διαδερμικό φορέα για την περιποίηση της επιδερμίδας και τα καλλυντικά προϊόντα σε σύγκριση με τους μεγάλους φορείς (22).

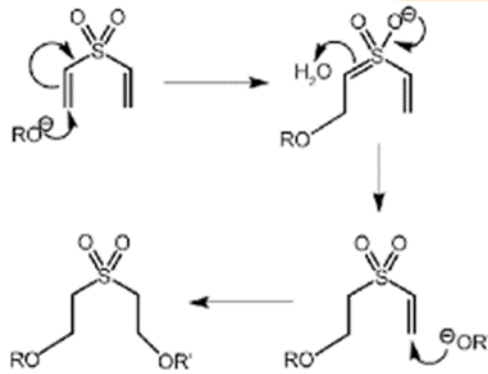
### 2.3 HA - CL (υαλουρονικό οξύ με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας)

Συνήθως το YO ενώνεται με διασταυρούμενη σύνδεση με μόρια συνθετικής προέλευσης που διαθέτουν δυο λειτουργικές ομάδες όπως ο πολυ (αιθυλενο γλυκόλη) διγλυκιδυλ αιθέρας [poly(ethylene glycol) diglycidyl ether] και η διβινυλο σουλφώνη (divinyl sulfone) (εικ. 2.2, 2.3) και παράγεται ένα βιοαποικοδομήσιμο, αδιάλυτο στο νερό υδροπρήκτωμα χαμηλής περιεκτικότητας σε νερό (24).



**Εικ. 2.2** Διασταυρούμενη σύνδεση ΥΟ

Πηγή: [doi.org/10.1016/S0142-9612\(96\)00116-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(96)00116-0)



**Εικ.2.3** Διασταυρούμενη σύνδεση ΥΟ

Πηγή: [doi.org/10.1016/S0142-9612\(96\)00116-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(96)00116-0)

Όμως τελευταία πραγματοποιείται προσπάθεια για τη διασύνδεση του πολυμερούς με ουσίες που χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη τοξικότητα και εγγενής υγιή δραστηριότητα. Σκοπός είναι η απόκτηση ενός διασταυρωμένου πολυμερούς που θα μπορεί να δράσει ως πολυλειτουργικό μόριο ικανό να παρέχει ενεργά συστατικά και να ασκεί, ταυτόχρονα, μια δράση στην υγεία (25). Η ουρία, είναι ένα μόριο που υπάρχει φυσικά στο ανθρώπινο σώμα και χρησιμοποιείται επίσης ως δραστική ουσία. Γι' αυτό το λόγο, θα μπορούσε το HA-CL (υαλουρονικό οξύ με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας) να είναι ένα υποσχόμενο βιοϋλικό για θεραπείες, οι οποίες απαιτούν ταυτόχρονα και επανεπιθηλιοποίηση και ενυδάτωση ώστε να προβεί στην επίλυση αισθητικών ή λειτουργικών προβλημάτων του δέρματος (25).

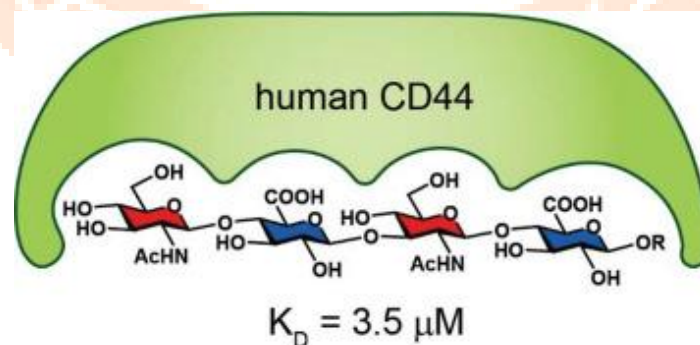
Μερικές πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει το HA-CL σε οφθαλμικές σταγόνες για ανθρώπινες εφαρμογές. Αυτές οι μελέτες έδειξαν σημαντική βιοσυμβατότητα με το ανθρώπινο επιθηλιακό κύτταρο του κερατοειδούς καθώς και αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και επουλωτικές ιδιότητες (26).

Μία άλλη έρευνα αξιολογεί τη χρήση του υαλουρονικού οξέος διασταυρωμένου με ουρία (HA-CL), για την παραγωγή μικροσφαιρών (MS) με γαλακτωματοποίηση - εξάτμιση διαλύτη, για τη δερματική παροχή ασκορβυλοφωσφορικού νατρίου. Η

έρευνα οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι μηχανικές ιδιότητες του νέου HA-CL θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πιο αποτελεσματικά μικροσυστήματα, τα οποία θα μπορούσαν να βελτιωθούν, στο μέλλον, με την προσθήκη εκδόχων ικανών να επιβραδύνουν περαιτέρω την απελευθέρωση της εμπεριεχόμενης ουσίας (25).

## 2.4 HA oligosaccharides

Οι ολιγοσακχαρίτες υαλουρονικού οξέος έχουν την δυνατότητα να διεισδύουν στο χόριο του δέρματος, να αναπληρώνουν την περιεκτικότητα σε ΥΟ του σώματος, καθώς και να ρυθμίζουν το μεταβολισμό του δέρματος και να καθυστερούν τη γήρανση της επιδερμίδας (27). Διάφορες μελέτες κρυστάλλων και NMR μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν, εντόπισαν έναν εξασακχαρίτη του προτύπου (GlcA – GlcNAc)<sub>3</sub> ως το βραχύτερο ΥΟ που θα μπορούσε να συνδεθεί με το CD44, μιας διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης που είναι σημαντική στη μετανάστευση των κυττάρων και συνδέεται άμεσα με το ΥΟ. Αντιθέτως, οι προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής έδειξαν ότι ένας τετρασακχαρίτης του προτύπου (GlcNAc – GlcA)<sub>2</sub> είναι η βασική δομή που αλληλεπιδρά με το CD44 (28). Για τους παραπάνω λόγους, αναπτύχθηκε μια συνθετική διαδικασία για την απόδοση των ολιγοσακχαριτών ΥΟ με την επαναλαμβανόμενη μονάδα GlcNAc - GlcA. Το τελικό αποτέλεσμα αποκάλυψε ότι ο τετρασακχαρίτης HA (GlcNAc – GlcA)<sub>2</sub> θα μπορούσε πράγματι να αλληλοεπιδράσει και να συνδεθεί με το ανθρώπινο CD44 (28).



[Εικόνα 2.4](#) Ανθρώπινο CD44

Πηγή: [doi.org/10.1039/D0OB01048K](https://doi.org/10.1039/D0OB01048K)

## 2.5 Λιποϊκό υαλουρονικό οξύ ( Liporhyal )

Το Liporhyal είναι ένα ενδιαφέρον παράγωγο του υαλουρονικού οξέος τόσο για εφαρμογές στον δερμοκαλλυντικό τομέα όσο και ως αντιγηραντικό συστατικό στην κοσμητολογία. Η δημιουργία του βασίζεται σε μικτούς λιποϊκούς και μυρμηκικούς εστέρες υαλουρονάνης (29). Το λιποϊκό οξύ είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό με δερματοκοσμητικές ιδιότητες και αναφέρεται στη βιβλιογραφία για τη σημαντική επίδραση του στις παραμέτρους του δέρματος μέσω της ενσωμάτωσης του σε γαλακτωματοποιημένα προϊόντα και συμπληρώματα διατροφής, Βιβλιογραφία ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Int j Cosm Sci, ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ pergamos . Προλαμβάνει επίσης και τις ελεύθερες ρίζες (30). Η χημική σύζευξη του λιποϊκού οξέος και του ΥΟ είναι ένας τρόπος για να αξιοποιηθούν οι ιδιότητες των δύο αυτών συστατικών.

Επιπλέον, μπορεί εύκολα να επιτευχθεί φωτο - διασταυρούμενη σύνδεση με UV ακτινοβολία που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός καινοτόμου πηκτώματος με βάση το νερό, με χαρακτηριστικές ιξωδοελαστικές ιδιότητες το οποίο είναι κατάλληλο και ως δερματικό πληρωτικό (29).

Σύμφωνα με πείραμα *in vitro*, που πραγματοποιήθηκε (29), το Liporhyal απομάκρυνε τις ελεύθερες ρίζες (-OH) πιο αποτελεσματικά από το ΥΟ ή το λιποϊκό οξύ μεμονωμένα. Οι ιδιότητες καθαρισμού ριζών αναλύθηκαν με φασματοσκοπία UV-vis. Ελεύθερες ρίζες (-OH) δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας την διαδικασία της αντίδρασης Fenton (  $\text{H}_2\text{O}_2$  0,1 mM +  $\text{Fe}^{2+}$  0,05 mM, pH 4,0 με προσθήκη αραιωμένου οξικού οξέος). Το ποσοστό των ελευθέρων ριζών (- OH ) μετρήθηκε έμμεσα, χρησιμοποιώντας φασματοφωτομετρία, όπου ένα πρότυπο διάλυμα μπλε τρυπανίου (TB), 0,031 mM, υποβλήθηκε σε επεξεργασία με την αντίδραση Fenton στους 25°C για 30 λεπτά. Άλλα πανομοιότυπα διαλύματα προστέθηκαν με αυξημένες ποσότητες ΥΟ, λιποϊκού οξέος και Liporhyal σε συγκεντρώσεις κυμαινόμενες από 0,04 ως 6,0 mM. Τα αποτελέσματα του πειράματος (29), δείχνουν ότι το 50 % του συνόλου των ελευθέρων ριζών μπορεί να εξουδετερωθεί, χρησιμοποιώντας διάλυμα υαλουρονικό οξύς 1,5 mM, ή εναλλακτικά διάλυμα 0,4 mM λιποϊκού οξέος. Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει χρησιμοποιώντας Liporhyal με συγκέντρωση 0,26 mM. Αυτό ακριβώς το αποτέλεσμα είναι ενδεικτικό μεγαλύτερης δραστηριότητας.

Είναι ελεύθερα διαλυτό στο νερό, σταθερό και βιοσυμβατό. Έχει την ικανότητα δέσμευσης ομάδων θειόλης, όπως αυτές που υπάρχουν στην κερατίνη, και έτσι ενδείκνυται και για την φροντίδα των μαλλιών.

Με βάση των παραπάνω, το Liporhyal με τις ευεργετικές του ιδιότητες μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καλλυντικές φόρμουλες για ενυδάτωση, αντιγήρανση, σταθερότητα.

## 2.6 Water, Honey, Phospholipids, Sphingolipids, Hyaluronic Acid

Περιέχει λιποσώματα με βάση τα φυτικά λιπίδια, με ενθυλακωμένο βιοτεχνολογικά παραγόμενο υαλουρονικό οξύ και μέλι ανθέων, σε ασθενώς όξινο, υδατικό μέσο. Η λιποσωμική του δομή υποστηρίζει τη γρήγορη απορρόφηση του ΥΟ και του ανθόμελου. Αποκαθιστά τον λιπιδικό φραγμό της κερατίνης στιβάδας, σχηματίζοντας ένα ενυδατικό φιλμ και ενισχύει τον Φυσικό Ενυδατικό Παράγοντα (NMF). Ενδείκνυται για χρήση σε πηκτώμα και ειδικά διαμορφωμένα γαλακτώματα για αφυδατωμένες και ξηρές επιδερμίδες, παρεμποδίζοντας τη δια επιδερμική απώλεια νερού και την ταυτόχρονη παροχή υγρασίας (31).

## 2.7 SODIUM HYALURONATE

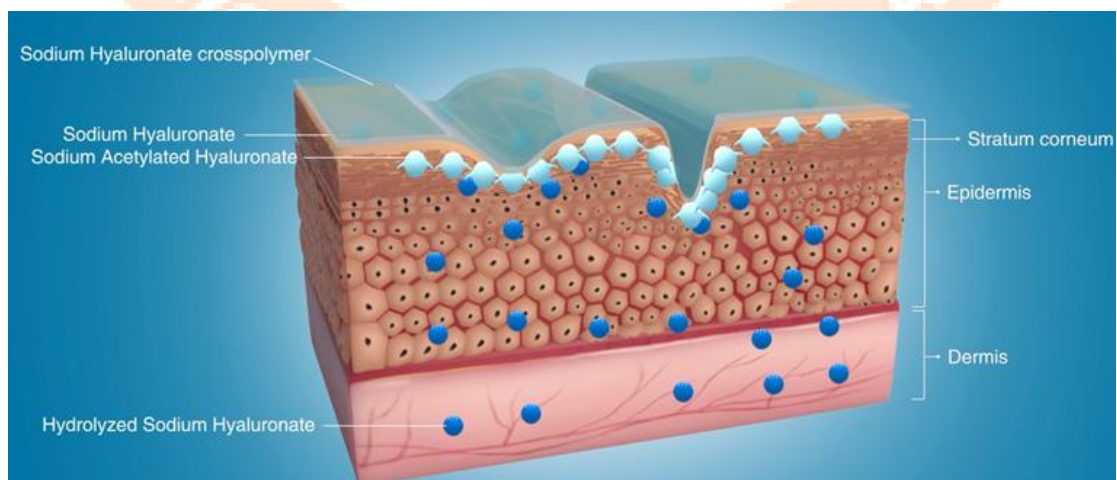
Το Sodium Hyaluronate είναι υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους, 150 - 1300 kDa. Παράγεται με ζύμωση ενός μη αιμολυτικού μικροβιακού στελέχους, του *Streptococcus equi* (32). Έχει ένα ευρύ φάσμα δράσης στο δέρμα : έχει την ιδιότητα να ακινητοποιεί μεγάλο όγκο νερού στις δομές της επιδερμίδας, προσδίδοντας ενυδάτωση και είναι ικανό να δρα θετικά στη μεσοκυττάρια επικοινωνία, αυξάνοντας τα αντιοξειδωτικά ένζυμα για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες. Κλινικές δοκιμές (32) *in vivo* σε 30 εθελοντές, έδειξαν μείωση των ρυτίδων στο πόδι της χήνας έως και 43% σε διάστημα 6 εβδομάδων.

## 2.8 Zinc Hydrolyzed Hyaluronate

Ο Υαλουρονικός Ψευδάργυρος συνδυάζει τις ιδιότητες και των δύο συστατικών, και του ΥΟ και του ψευδαργύρου. Προσδίδει στο δέρμα την ενυδάτωση που χρειάζεται, επανόρθωση και θρέψη, καθώς και αντιοξειδωτικές και καταπραϋντικές δράσεις. Έχει καταχωρηθεί ως νέο καλλυντικό πρώτων υλών του NMPA στις 23 Απριλίου 2022 και το χαρακτηρίζει από υψηλής περιεκτικότητας σε ψευδάργυρο και χαμηλό ποσοστό υπολειμμάτων νατρίου.

## 2.9 4D Hyaluronic Acid ( Sodium Hyaluronate Crosspolymer , Sodium Hyaluronate , Sodium Acetylated Hyaluronate , Hydrolyzed Sodium Hyaluronate , Pentylene Glycol , Ethylhexylglycerin and Aqua )

Είναι ένας συνδυασμός τεσσάρων ειδών υαλουρονικού οξέος με διαφορετικές ευεργετικές ιδιότητες. Μπορεί να δημιουργήσει και να σχηματίσει ένα τρισδιάστατο δίκτυο, στοχεύοντας έτσι τα διαφορετικά στρώματα του δέρματος, με σκοπό να αναπληρώσει το νερό από την εξωτερική επιφάνεια και να συγκρατήσει το νερό από μέσα. Με αυτόν τον τρόπο, το δέρμα ενυδατώνεται στο μέγιστο βαθμό και βελτιώνεται η ελαστικότητα του. Προσφέρει θρέψη, επανόρθωση και προστατεύει το δέρμα από την ατμοσφαιρική ρύπανση.



Εικόνα 2.5 Οι δράσεις των 4 ειδών ΥΟ

[http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/19.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/19.html)

Το καθένα από τα 4 είδη του υαλουρονικού οξέος έχει διαφορετική δράση στην επιδερμίδα. Για παράδειγμα, το πολυμερές του υαλουρονικού νατρίου σχηματίζει ένα προστατευτικό φιλμ στην επιφάνεια της επιδερμίδας, μειώνοντας την απώλεια νερού από το εσωτερικό, ενώ παρέχει 24ωρη ενυδάτωση καθώς και αντιρρυπαντική δράση. Το υαλουρονικό νάτριο συγκρατεί το νερό στην επιφάνεια του δέρματος, θρέφοντας έτσι την κερατίνη στιβάδα. Από την άλλη, το ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο προσκολλάται στην κερατίνη στιβάδα, παρέχοντας εξαιρετική ενυδάτωση και επανορθώνοντας την. Τέλος, το υδρολυμένο υαλουρονικό νάτριο διεισδύει εις το βάθος, στην επιδερμίδα και το χόριο, ενυδατώνοντας και αποκαθιστώντας το δέρμα εσωτερικά.

Πραγματοποιήθηκε έρευνα *in vivo* (33), η οποία αναφέρεται στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε ευαίσθητα δέρματα. Συνολικά 33 άτομα συμμετείχαν στην κλινική δοκιμή, τα οποία και διαγνώστηκαν με ευαίσθητο δέρμα. Το 4D Hyaluronic Acid εφαρμόστηκε τυχαία στη μία πλευρά του προσώπου τους ενώ μακρομοριακό υαλουρονικό οξύ εφαρμόστηκε στην αντίθετη πλευρά για 28 ημέρες. Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αξιολογήθηκαν από ερευνητές την ημέρα 0, την ημέρα 7, την ημέρα 14 και την ημέρα 28. Ταυτόχρονα, μετρήθηκαν η περιεκτικότητα του δέρματος σε νερό και το TEWL. Τα ποσοστά τραχύτητας του δέρματος, ξηρότητας και ερυθρήματος στην πλευρά που εφαρμόστηκε το 4D Hyaluronic Acid ήταν σημαντικά χαμηλότερη από πριν και σημαντικά χαμηλότερη από αυτή στην πλευρά ελέγχου. Η ενυδάτωση και το TEWL βελτιώθηκαν και στις δύο πλευρές του προσώπου, χωρίς κάποια στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο πλευρές του προσώπου στο σύνολο της θεραπείας 28 ημερών.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το 4D Hyaluronic Acid είναι πιο αποτελεσματικό στην αποκατάσταση του δερματικού φραγμού και στην αναστολή της φλεγμονής του δέρματος σε σχέση με το υαλουρονικό οξύ ενός μόνο συστατικού σε άτομα με ευαίσθητη επιδερμίδα (33).



## 2.10 Sodium Hyaluronate Crosspolymer

Το Sodium Hyaluronate Crosspolymer είναι ένα είδος διογκωμένου αλλά αδιάλυτου στο νερό διασταυρούμενο πολυμερούς υαλουρονικού νατρίου. Έχει την ιδιότητα να μετατρέπεται σε κρυστάλλινα και ελαστικά μικροσφαιρίδια ΥΟ μετά τη διόγκωση, τα οποία μπορούν να αντικαταστήσουν τα παραδοσιακά πλαστικά μικροσφαιρίδια. Χρησιμοποιείται συνήθως σε προϊόντα απολέπισης, είτε για το σώμα είτε για το πρόσωπο .

## 2.11 Hydrolyzed Sodium Hyaluronate

Το Hydrolyzed Sodium Hyaluronate είναι ένα ΥΟ που παράγεται με ζύμωση από μη γενετικά τροποποιημένο οργανισμό και από μια τεχνολογία ενζυμικής αποδόμησης με εξαιρετική βιολογική δράση. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, το HA - LMW παρήχθη με παραδοσιακές χημικές μεθόδους, απαιτώντας κυρίως υψηλές ποσότητες οξέος και βάσης για την υδρόλυση του ΥΟ. Το 2011, αναπτύχθηκε για πρώτη φορά υαλουρονικό οξύ χαμηλού μοριακού βάρους μέσω μιας παγκόσμιας πατενταρισμένης διαδικασίας αποδόμησης Υαλουρονιδάσης. Η διαδικασία είναι φιλική προς το περιβάλλον και η καθαρότητα του HA-LMW που λαμβάνεται μέσω της μεθόδου είναι πολύ υψηλότερη από αυτή που προκύπτει από τις παραδοσιακές χημικές μεθόδους.

Το μοριακό του βάρος είναι μικρότερο από 5000 Da. Επομένως μπορεί να διεισδύσει στα κατώτερα στρώματα της επιδερμίδας και του χορίου, με σκοπό να αδρανοποιήσει τις ελεύθερες ρίζες, να μειώσει τη δραστηριότητα του παράγοντα φλεγμονής, να επιδιορθώσει τα κατεστραμμένα κύτταρα και να προστατεύσει το δέρμα από τη φλεγμονή και την ευαισθησία που προκαλείται από εξωτερικούς παράγοντες. Σύμφωνα με δοκιμές αποτελεσματικότητας που πραγματοποιήθηκαν, το Hydrolyzed Sodium Hyaluronate αναστέλλει σημαντικά την απελευθέρωση του TNF-α στα κερατινοκύτταρα λόγω της ακτινοβολίας UVB, μειώνει την ερεθιστική δράση του SLS, όπως φαίνεται σε ένα τρισδιάστατο μοντέλο δέρματος, αναστέλλοντας σημαντικά την απελευθέρωση της IL-1<sup>α</sup>, γεγονός που του αποδίδει εξαιρετικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Μέσω ενός μοντέλου σάρωσης ROS, αποδείχθηκε

ότι έχει εξαιρετικά υψηλή αντιοξειδωτική δράση και μπορεί να μειώσει το ενδοκυτταρικό επίπεδο ROS των ινοβλαστών L-929.

Λειτουργεί καλύτερα με το κοινό ΥΟ, επειδή έχει την ιδιότητα να σχηματίζει ένα προστατευτικό φιλμ και να προσφέρει ταυτόχρονα και ενυδάτωση. Χρησιμοποιείται σε καταπραϋντικά ή επανορθωτικά προϊόντα περιποίησης του δέρματος ή του τριχωτού της κεφαλής.

## 2.12 Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua

Παράγωγο υαλουρονικού οξέος πολυμερές με σταυροδεσμούς που προέρχεται από φυσικό υαλουρονικό οξύ. Σχηματίζει ένα τρισδιάστατο στρώμα στην επιφάνεια του δέρματος, που ταυτόχρονα το αφήνει να 'αναπνέει', βελτιώνει τη λειτουργία του δερματικού φραγμού, μειώνει την εξάτμιση του νερού από την επιδερμίδα και αποτρέπει τη βλάβη του δέρματος που προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι η υπεριώδης ακτινοβολία και η ατμοσφαιρική ρύπανση. Ταυτόχρονα, επιτυγχάνει με την αύξηση της ελαστικότητας του δέρματος να μειώσει την τραχύτητα του. Έχει την ιδιότητα να δεσμεύει περισσότερα μόρια νερού λόγω της δομής του με σταυροδεσμούς και του υψηλού ιξώδους και παρέχει συνεχώς ενυδάτωση στο δέρμα. Κλινικές δοκιμές διαπίστωσαν ότι κρέμα με Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua είχε σημαντική επίδραση στη φροντίδα του δέρματος ενώ πρόσφερε στο δέρμα θρέψη και ελαστικότητα. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν ελεγχόμενες δοκιμές (34). Η ενυδάτωση του δέρματος της ομάδας μελέτης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αυξήθηκε κατά 85% μετά από 0,5 ώρα και 110% μετά από 1 ώρα. Η χρήση κρέμας κρέμα με Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua αύξησε σημαντικά την ενυδάτωση του δέρματος ακόμα και μετά από 24 ώρες. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, το TEWL του δέρματος της ομάδας μελέτης μειώθηκε κατά 18% μετά από 0,5 ώρα και κατά 22% μετά από 1 ώρα (34). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλα τα είδη προϊόντων, ειδικότερα σε προϊόντα ενυδάτωσης, αντιγήρανσης και αντιρρύπανσης.

## 2.13 AcHA Sodium Acetylated Hyaluronate

Το ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο (AcHA), είναι ένα εξειδικευμένο παράγωγο υαλουρονικού νατρίου, το οποίο συντίθεται από ΥΟ με αντίδραση ακετυλίωσης. Η υδροξυλομάδα του ΥΟ παρόλο που αντικαθίσταται με ακετυλομάδα, κατέχει τόσο λιπόφιλες όσο και υδρόφιλες ιδιότητες. Αυτό βοηθά στην προώθηση των ιδιοτήτων υψηλής συγγένειας και προσρόφησης για το δέρμα. Το AcHA προσφέρει εξαιρετική ενυδάτωση, επανορθώνει τον φυσικό φραγμό του δέρματος, βελτιώνει την ελαστικότητα και αφήνει το δέρμα λείο.

Έχει πραγματοποιηθεί έρευνα *in vitro* και *ex vivo* για τις αντιρυτιδικές ιδιότητες του ακετυλιωμένου υαλουρονικού νατρίου. Για την έρευνα, ανέπτυξαν ένα εμβολιασμένο υαλουρονικό οξύ, ειδικά σχεδιασμένο για να έχει αντιγηραντική δράση μέσω συγκεκριμένου μοριακού βάρους και βαθμού ακετυλίωσης (35). Πραγματοποιήθηκε μεταγραφική ανάλυση σε ινοβλάστες, ακολουθούμενη από μέτρηση της έκκρισης MMP ( μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας ) και της συνεπαγομένης επίδρασης στην αποδόμηση του κολλαγόνου. Επί πλέον αναλύθηκε, με την μέθοδο της ανοσόχρωσης, η επίδραση του MMP σε δερματικά μοσχεύματα, σε σχέση με την εγγενούς γήρανση και την εξωγενή γήρανση.

Τα αποτελέσματα (35) έδειξαν την αναστολή της έκφρασης των γονιδίων MMP-1 και MMP-9 με το ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο, η οποία επιβεβαιώθηκε από μια αναστολή της απελευθέρωσης MMPs από τους ινοβλάστες και μια προστασία του κολλαγόνου τύπου I έναντι της αποικοδόμησης. Το MMP-1 εμπλέκεται στην αποικοδόμηση του κολλαγόνου τύπου I και το MMP-9 διασπά το ήδη αποικοδομημένο κολλαγόνο τύπου I σε μικρότερα θραύσματα κολλαγόνου.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε εθελοντές (γυναίκες 35 έως 70 ετών), υπήρξε εμφανής μείωση στις ρυτίδες του ποδιού της χήνας και γέμισμα των ρινοπαραριακών αυλάκων μετά την εφαρμογή. Καθώς και μείωση του αριθμού των ρυτίδων στις ρινοπαραριακές αύλακες έως και 2 μήνες εφαρμογής (35). Επομένως, αυτό το δραστικό συστατικό έχει τη δυνατότητα να προστατεύει το χόριο του δέρματος από τη φθορά που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγγενούς γήρανσης.

## 2.14 cationHA™ - Substantive Sodium Hyaluronate

Το cationHA – Substantive Sodium Hyaluronate είναι ένας πολύπλοκος συνδυασμός μεταξύ του κατιονικού Polyquaternium-10 και του υαλουρονικού νατρίου με διαφορετικά μοριακά βάρη. Έχει σχεδιαστεί για προϊόντα ξεβγάλματος, ως μαλακτικός ενυδατικός παράγοντας. Το κατιονικό πολυμερές έχει την ικανότητα να προσκολλάται στο δέρμα και το τριχωτό της κεφαλής, ενώ το υδρολυμένο υαλουρονικό νάτριο βοηθά στη μείωση της φλεγμονής του δέρματος που προκαλείται από τασιενεργά που υπάρχουν στις φόρμουλες και προστατεύει τη λειτουργία του φραγμού της επιδερμίδας και του τριχωτού της κεφαλής. Είναι για προϊόντα που αφορούν στην περιποίηση των μαλλιών και του τριχωτού της κεφαλής όπως σαμπουάν ή κοντίσιονερ.

## 2.15 Low Molecular Weight Sodium Hyaluronate

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε, το υαλουρονικό νάτριο υδρολύθηκε προκειμένου να παραχθεί υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους και ακετυλιωμένο νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους. Το υαλουρονικό νάτριο που παρήχθη είχε κατά μέσο όρο, μοριακό βάρος που κυμαινόταν από μερικές εκατοντάδες χιλιάδες έως 3.500 Da. Μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση του οξέος και τον χρόνο αντίδρασης, το υαλουρονικό νάτριο μετατράπηκε σε ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους. Η μορφή αυτή, σύμφωνα με *in vitro* Testing (MTT), δεν εμφάνισε κάποια κυτταροτοξικότητα στο ανθρώπινο δέρμα. Το αποτέλεσμα της δοκιμής για την αντιρυτιδική δραστηριότητα σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες CCD 986-sk έδειξε ότι καθώς το υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους ελαττωνόταν, η αντιρυτιδική δραστηριότητα βελτιωνόταν και η αύξηση της ποσότητας της σύνθεσης PIP στα LMHA-5, LMHA-6, που ήταν τα ακετυλιωμένα δείγματα, είχε εξαιρετικά θετική επίδραση στην αντιρυτιδική δραστηριότητα (36).

Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) των κυττάρων φάνηκε να μειώθηκε, καταλήγοντας να θεωρείται ότι έχει εξαιρετική αντιφλεγμονώδη επίδραση.

## 2.16 Υδρογέλη κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος σε συστήματα χορήγησης μικρογαλακτώματος W/O

Πραγματοποιήθηκε έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του μικρογαλακτώματος στη δερματική και δια δερμική παροχή δραστικών συστατικών. Αξιολογήθηκε η ενσωμάτωση δύο φυσικών πολυμερών, του κολλαγόνου και του υαλουρονικού οξέος, χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, σε μικρογαλακτώματα W/O ( νερό σε λάδι ) (37).

Το κολλαγόνο, το υαλουρονικό οξύ και η ελαστίνη είναι τα κύρια δομικά συστατικά του χορίου. Το κολλαγόνο είναι επίσης κύριο συστατικό των συνδετικών ιστών. Το κολλαγόνο υψηλού μοριακού βάρους ( HMW ) προσδίδει δομική ακεραιότητα στο δέρμα ενώ το κολλαγόνο χαμηλού μοριακού βάρους ( LMW ) προκαλεί αύξηση της πυκνότητας και της διαμέτρου των ινών κολλαγόνου και αυξάνει την παραγωγή υαλουρονικού οξέος (38).

Λόγω του λιπόφιλου χαρακτήρα της κερατίνης στιβάδας, υδρόφιλα μόρια σε καλλυντικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του υαλουρονικού οξέος και του κολλαγόνου δεν μπορούν να διεισδύσουν. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα, ενσωμάτωσαν το ΥΟ και το κολλαγόνο σε έναν νανοφορέα, όπως είναι τα μικρογαλακτώματα, με σκοπό τη βελτίωση της μεταφοράς και της απελευθέρωσης αυτών των δραστικών συστατικών. Τα μικρογαλακτώματα είναι θερμοδυναμικά, σταθερά, κολλοειδή συστήματα που αποτελούνται από ελαιώδεις και υδατικές φάσεις. Το μέγεθος των σταγονιδίων τους συνήθως κυμαίνεται από 10 nm έως 100 nm, σταθεροποιημένα από επιφανειοδραστικά και συνεπιφανειοδραστικά (39).

Όσον αφορά την μακροπρόθεσμη σταθερότητα των μικρογαλακτωμάτων, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ύστερα από έξι μήνες αποθήκευσης σε θερμοκρασία δωματίου. τα μικρογαλακτώματα ήταν σταθερά μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε κατακρήμνιση σε μικρογαλακτώμα με κολλαγόνο υψηλού μοριακού βάρους μετά από τρεις μήνες. Πιθανότατα λόγω της αιθανόλης που χρησιμοποιείται στο σύστημα (37). Όσον αφορά τις ρεολογικές ιδιότητές τους, τα μικρογαλακτώματα με 0,5 και 1% LMW ΥΟ δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές στο ιξώδες. Τα υπόλοιπα συστήματα, δηλαδή με 2% LMW ΥΟ και με HMW ΥΟ σε συγκέντρωση από 0,5-2% εμφάνισαν μη νευτώνεια συμπεριφορά.

Οι καλύτερες ιδιότητες ως σύστημα παροχής, παρουσίασαν τα μικρογαλακτώματα με την υψηλότερη συγκέντρωση ΥΟ και κολλαγόνου, επειδή χαρακτηρίζονταν από το μικρότερο μέγεθος σωματιδίων και την υψηλότερη περιεκτικότητα σε διαλύματα πολυμερών.

Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη έρευνα (37) δείχνει, ότι με τη χρήση επιλεγμένης συγκέντρωσης και υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους, λόγω της ικανότητας δέσμευσης του νερού και του σχηματισμού υδρογέλης, μεταβάλλει τις ρεολογικές ιδιότητες του μικρογαλακτώματος, παρέχοντας έτσι ιξώδη συνοχή στο σκεύασμα. Επίσης το κολλαγόνο, ανάλογα με το βάρος του μορίου και την επιφανειακή του δραστηριότητα, επηρεάζει το μέγεθος των σταγονιδίων των μικρογαλακτωμάτων.

## 2.17 Μη ιοντικά μικρογαλακτώματα με χαμηλό μοριακό βάρος ΥΟ

Αναπτύχθηκαν μη ιοντικά μικρογαλακτώματα (ME) που περιέχουν μόνο ένα χαμηλού μοριακού βάρους υαλουρονικό οξύ της τάξης των 22 kDa. Ως μίγμα επιφανειοδραστικών χρησιμοποιήθηκαν τα Tween - 80 και Span - 20. Διερευνήθηκε η επίδραση του ΥΟ στην ποσότητα επιφανειοδραστικού που καταναλώθηκε για τη σταθεροποίηση των μικρογαλακτωμάτων, προκειμένου να ελαττωθεί η πρόσληψη νερού. Καθώς και η επίδραση του λόγου Tween – 80 : Span - 20 (αναλογία T:S) στην πρόσληψη νερού του μικρογαλακτώματος (ME) και στη σταθερότητα του (40).

Το υαλουρονικό οξύ (2%) ενσωματώθηκε σε δύο διαφορετικούς τύπους W/O ME.

Τα μικρογαλακτώματα, και τα δύο, ήταν σταθερά, ισότροπα συστήματα με μέγεθος σταγονιδίων 10 nm και 37 nm, αντίστοιχα. Η ενσωμάτωση του ΥΟ στα ME αύξησε την ικανότητα τους για πρόσληψη νερού και μείωσε τον απαιτούμενο όγκο επιφανειοδραστικού για την παρασκευή διαυγών ME (40).

Βέβαια, χρειάζονται περαιτέρω έρευνες και μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την μακροπρόθεσμη σταθερότητα των συγκεκριμένων μικρογαλακτωμάτων που περιέχουν ΥΟ, αφού δεν έχει εξηγηθεί πλήρως η επίδραση του στη δομή των μικρογαλακτωμάτων.

## 2.18 Λιπόσωμα H.ECMTM ( πρωτεογλυκάνη με υαλουρονικό οξύ και υδρολυμένο κολλαγόνο )

Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα ενός νέου μαλακτικού που περιέχει νανολιπόσωμα H.ECMTM, το οποίο περιέχει μια διαλυτή πρωτεογλυκάνη αναμειγμένη με υδρολυμένο κολλαγόνο και υαλουρονικό οξύ. Η πρωτεογλυκάνη σε συνδυασμό με το υαλουρονικό οξύ και το υδρολυμένο κολλαγόνο αποκαθιστά τον δερματικό φραγμό σε ήπια ατοπική δερματίτιδα και ξηρό δέρμα(41). Πειράματα *in vitro* και *ex vivo*, που διεξήχθησαν σε ανθρώπους για να διερευνηθεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο το μαλακτικό που περιέχει λιπόσωμα H.ECMTM επέτρεψε την αποκατάσταση της λειτουργίας του φραγμού του δέρματος και την ενυδάτωση, έδειξαν ότι το TEWL μειώθηκε σημαντικά ενώ το επίπεδο ενυδάτωσης του δέρματος βελτιώθηκε σημαντικά στις εβδομάδες 2 και 4 σε σχέση με την αρχική τιμή. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά την διάρκεια της μελέτης (41).

Σημειώθηκαν πολλά θετικά αποτελέσματα ύστερα από την συγκεκριμένη μελέτη (41). Η θεραπεία με λιπόσωμα H.ECMTM μείωσε σημαντικά την έκφραση του TNF-α, γνωστός ότι ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση της φιλαγκρίνης και της λoricρίνης, υποδεικνύοντας την αντιφλεγμονώδη λειτουργία του. Επιπλέον, πειράματά *in vitro* και *ex vivo* αποκάλυψαν, ότι η χρήση μαλακτικού με το λιπόσωμα H.ECMTM προώθησε την έκφραση mRNA των HAS3 και AQP3, των παραγόντων που επηρεάζουν την ενυδάτωση του δέρματος. Πειράματα *in vitro* με χρήση HDFs έδειξαν σημαντικά αυξημένη έκφραση των COL1A1 και MMP-1, υποδηλώνοντας αποτελέσματα κατά της γήρανσης και του σχηματισμού ρυτίδων.

Αξιολογώντας τα ευρήματα της έρευνας, η χρήση του λιποσώματος H.ECMTM μπορεί να θεωρηθεί ως θεραπευτική επιλογή για ξηρό και επιρρεπές σε έκζεμα δέρμα, μειώνοντας τον κνησμό και την διαδερματική απώλεια του νερού, προσφέροντας ταυτόχρονα ενυδάτωση, αντιφλεγμονώδης δράση και αντιγηραντικές ιδιότητες.

## 2.19 Υβριδικά υδρο - πηκτώματα υαλουρονικού οξέος-υδρολυμένου κολλαγόνου

Τα βιομημητικά υβριδικά υδρο - πηκτώματα ( hydrogels ) έχουν προκαλέσει ευρύ ενδιαφέρον, ιδιαίτερα στη μηχανική ιστών και στην αναγεννητική ιατρική. Το κολλαγόνο και το ΥΟ είναι τα κύρια συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) στους περισσότερους ανθρώπινους ιστούς. Όταν χρησιμοποιούνται ως υβριδικό υλικό, μπορούν να επιτρέψουν τη μίμηση της ECM των φυσικών ιστών (42). Τα υδρο-πηκτώματα είναι υδρόφιλα πολυμερή με σταυροδεσμούς, που δεν διαλύονται στο νερό. Είναι ιδιαίτερα απορροφητικά αλλά διατηρούν καλά καθορισμένες δομές. Αυτές οι ιδιότητες τα καθιστούν πολύ δημοφιλείς, ειδικά στον βιοϊατρικό τομέα. Έχουν Ευρωπαϊκή έγκριση CE 0473, EN ISO 13485/11.2000.

Η εν λόγω έρευνα (42) χρησιμοποίησε διαφορετικές συγκεντρώσεις υαλουρονικού οξέος και ζελατίνης, προκειμένου να αξιολογηθούν οι φυσικές ιδιότητες των κατασκευασμένων υδρο - πηκτωμάτων, ο βαθμός διόγκωσης και αποδόμησης, καθώς και οι μηχανικές του ιδιότητες. Η ζελατίνη λαμβάνεται με μερική υδρόλυση κολλαγόνου και αποτελείται από ένα ετερογενές μείγμα πρωτεϊνών (43).

Τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας (42) δείχνουν ότι τα υβριδικά πηκτώματα εμφανίζουν σημαντικά βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες, σε σύγκριση με τις ιδιότητες των συστατικών μεμονωμένα. Η προσθήκη μεθακρυλικού πηκτώματος ( GelMA ) σε μεθακρυλικό υαλουρονικό οξύ (HAMA) συντέλεσε στην κυτταρική εξάπλωση στα υβριδικά υδρο - πηκτώματα και παρουσίασαν αξιοσημείωτη συμπεριφορά στην δυνατότητα συντονισμού. Τα τελευταία πηκτώματα μπορεί να εξυπηρετούν και για τη μηχανική των καρδιαγγειακών ιστών.

## 2.20 Υβριδικό Filler με βάση το υαλουρονικό οξύ και την τροποποιημένη με λακτόζη χιτοζάνη ( CTL )

Τα πληρωτικά που βασίζονται σε σταυροειδείς δεσμούς υαλουρονικού οξέος γίνονται όλο και πιο δημοφιλή στον τομέα της αισθητικής ιατρικής, τόσο για τη θεραπεία των ρυτίδων όσο και για προσθήκη όγκου. Ωστόσο, πολλές φορές οι παράγοντες σταυροειδούς σύνδεσης εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και κυτταροτοξικότητα. Για αυτόν τον λόγο ανέπτυξαν μια καινοτόμο τεχνολογία για την κατασκευή



πληρωτικών με βάση το ΥΟ υψηλής απόδοσης χρησιμοποιώντας ελάχιστες ποσότητες του παράγοντα σταυροειδούς σύνδεσης ( crosslinkingagent ).

Τα πληρωτικά που κατασκευάστηκαν με αυτή τη νέα τεχνολογία(HACL – CTL), στην οποία χιτοζάνη τροποποιημένη με λακτόζη, CHITLAC® (CTL), ενσωματώνεται στη δομή του υαλουρονικό οξύ με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας ( HACL ), με σκοπό να ενισχυθούν οι ρεολογικές ιδιότητες του filler (44).Το CTL είναι ένα παράγωγο χιτοζάνης που λαμβάνεται μέσω της αναγωγικής N-αλκυλίωσης πρωτοταγών αμινών από τμήματα λακτόζης. Σε αντίθεση με την απλή χιτοζάνη, έχει βελτιωμένη διαλυτότητα σε ουδέτερο pH (45), προκαλεί συσσώρευση χονδροκυττάρων διεγείροντας την παραγωγή κολλαγόνου και γλυκοζαμινογλυκανών και μπορεί να αποικοδομηθεί πλήρως από τη λυσοζύμη και την υαλουρονιδάση (46).

Στόχος αυτής της μελέτης (44) ήταν να διερευνηθεί η αντοχή στην υαλουρονιδάση, η συνεκτικότητα και οι ρεολογικές ιδιότητες τους. Καθώς και να αξιολογήσει πώς επηρεάζει τις ρεολογικές επιδόσεις του πηκτώματος, η παρουσία CTL στη δομή μιας υδρογέλης ΥΟ. Τα αποτελέσματα της, έδειξαν ότι τα πληρωτικά HACL-CTL έχουν εξαιρετική ελαστική απόδοση (94%) και φέρουν υψηλότερη αντίσταση στη συμπίεση σε σχέση με αυτή των προϊόντων που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά. Επίσης, έδειξαν ότι αλλάζοντας τον βαθμό τροποποίησης, είναι εφικτό να διαφοροποιηθούν οι ιδιότητες του πληρωτικού υλικού, λαμβάνοντας τόσο μαλακά όσο και σκληρά πηκτώματα, κατάλληλα για διαφορετικές εφαρμογές (44).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

### ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Πολλές μελέτες που έγιναν στον τομέα των καλλυντικών, έχουν διαπιστώσει ότι τα διαφορετικά μοριακά βάρη του υαλουρονικού οξέος έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην αίσθηση και το ιξώδες του δέρματος. Το High Molecular Weight - HA ( $1 \times 10^6$  Da) έχει αντιρυτιδικές και ευεργετικές ιδιότητες, αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες και συμβάλλει στην προστασία του δέρματος, καθώς αποδίδει καλύτερα όσον αφορά το σχηματισμό ενός φιλμ και τη διατήρηση της υγρασίας. Το Low Molecular Weight - HA ( $1 \times 10^4$ – $1 \times 10^6$  Da) έχει την δυνατότητα να διεισδύει στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, να επιδιορθώνει τυχόν βλάβη της μυϊκής μάζας και να συμβάλλει στον διαδερμικό ενυδατικό παράγοντα (47). Οι ολιγοσακχαρίτες ΥΟ από την άλλη, μπορούν να διεισδύσουν στο χόριο του δέρματος, να συμπληρώσουν την περιεκτικότητα σε ΥΟ του σώματος, ρυθμίζουν το μεταβολισμό του δέρματος και καθυστερούν την γήρανση της επιδερμίδας (47).

Η γήρανση του ανθρώπινου δέρματος είναι μια πολυπαραγοντική και πολύπλοκη βιολογική διαδικασία που επηρεάζει τα διάφορα συστατικά του δέρματος. Κατά τη διάρκεια της γήρανσης, το χόριο του δέρματος υφίσταται βλάβες, όπως η υποβάθμιση του συστατικού της ECM, και αυτό το φαινόμενο ενισχύεται από την καθημερινή έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, τη ρύπανση και άλλους εξωτερικούς παράγοντες που συνθέτουν την έκθεση. Επίσης, με την πάροδο του χρόνου η παραγωγή υαλουρονικού οξέος από τα κύτταρα ελαττώνεται, με αποτέλεσμα το δέρμα να εμφανίζει ξηρότητα, να είναι λεπτό και χαλαρό, οδηγώντας σε ρυτίδες, μεταξύ άλλων σημαντικών αλλαγών. Η γήρανση του δέρματος σχετίζεται άμεσα με τη μείωση της υγρασίας του δέρματος. Η επιδερμίδα οδηγείται σε έλλειψη του κύριου συστατικού της, που είναι υπεύθυνο για τη δέσμευση και τη συγκράτηση των μορίων του νερού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της υγρασίας της.

Γι' αυτό και το υαλουρονικό οξύ, ως συστατικό σε καλλυντικές φόρμουλες, ασκεί σημαντικό ρόλο στην καθυστέρηση της γήρανσης του δέρματος και την βελτίωση της εμφάνισής του.

Το υαλουρονικό οξύ έχει την ικανότητα να συνδέει και να συγκρατεί τα μόρια του νερού. Όπως αποδείχθηκε, το ΥΟ είναι ένα φυσικό συστατικό που υπάρχει σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Ανανεώνεται φυσικά και συνεχώς λόγω της ταχείας υποβάθμισής του, αλλά η ανανέωσή του τείνει να επιβραδύνεται με την ηλικία και τους εξωτερικούς παράγοντες (4). Όσον αφορά τις βιολογικές του επιδράσεις σε επίπεδο δέρματος, το υαλουρονικό οξύ συμμετέχει ενεργά στη σηματοδότηση των κυττάρων του δέρματος, δεσμεύοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται υαλαδερίνες, όπως είναι οι πρωτεΐνες μεμβράνες (CD44 και LYVE-1) (12) και συνεπώς επηρεάζει και τη σταθερότητα της ECM. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι το ΥΟ επηρεάζει στην ανάπτυξη των κερατινοκυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στην προστασία της επιδερμίδας από τη γήρανση. Η χημική δομή της διπλής δέσμευσης της μονάδας D - γλυκουρονικού οξέος προσδίδει επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες στο υαλουρονικό οξύ (4). Η επίδραση του ΥΟ στη σύνθεση κολλαγόνου έχει επίσης διερευνηθεί σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες (48).

Η σύνθεση κολλαγόνου μέσω επαγωγής ινοβλαστών διεγείρεται από την ικανότητα του υαλουρονικού οξέος. Το γεγονός αυτό έχει άμεση σχέση με τα καλλυντικά του αποτελέσματα. Επιπρόσθετα το ΥΟ συντελεί στην καλύτερη ενυδάτωση του δέρματος και συμβάλλει στην αύξηση των μαλακών ιστών. Η αντιρυτιδική αποτελεσματικότητα, του τοπικά εφαρμοζόμενου ΥΟ, έχει άμεση εξάρτηση από το μοριακό του βάρος. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να έχει σχέση με διαφορές στην διαδερμική απορρόφηση διαφορετικού μοριακού βάρους του ΥΟ, κατά μήκος της κερατίνης στιβάδας (49).

Το υαλουρονικό οξύ έχει είτε αντιφλεγμονώδεις είτε προφλεγμονώδεις ιδιότητες, σε σχέση με το μοριακό του βάρος. Συγκεκριμένα, επειδή δεσμεύει τους υποδοχείς των κερατινοκυττάρων CD44, έχει ως αποτέλεσμα διαφοροποίησή τους και την αύξηση της κινητικότητάς τους. Επηρεάζοντας έτσι τις φλεγμονώδεις, πολλαπλασιαστικές φάσεις ή φάσεις επαναμοντελοποίησης της διαδικασίας επούλωσης του δέρματος (12). Πολυάριθμες προκλινικές και κλινικές μελέτες, *in vitro* και *in vivo* έχουν διερευνήσει την εξαιρετική αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα των σκευασμάτων με βάση το ΥΟ ( κρέμες, αλοιφές, πηκτώματα ) για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων όπως ξηροδερμία, οξεία και χρόνιες πληγές, ροδόχρου ακμή, ερύθημα δέρματος, ακτινική κεράτωση, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα προσώπου (50).

Η ποσότητα του υαλουρονικού οξέος που συντίθεται στην επιδερμίδα είναι πιο σημαντική παρά στο χόριο. Δεδομένου ότι το χόριο είναι πολύ παχύτερο από την επιδερμίδα, περιλαμβάνει τέσσερις έως εννέα φορές περισσότερο ΥΟ, όμως αποδείχθηκε ότι για ισοδύναμες ποσότητες ιστού, η επιδερμίδα συνθέτει τέσσερις φορές περισσότερο υαλουρονικό οξύ από το χόριο (4). Στην επιδερμίδα, το ΥΟ εντοπίζεται στη μεσοκυτταρική μήτρα της βασικής και ακανθωτής στοιβάδας. Οι υγροσκοπικές ιδιότητες του υαλουρονικού οξέος έχουν ουσιαστική σημασία για την ενυδάτωση των βαθιών στρωμάτων της επιδερμίδας, καθώς και του χορίου (4). Το ΥΟ, το οποίο έχει την ικανότητα να δεσμεύει έως και 1000 φορές περισσότερο από το βάρος του σε νερό, συμβάλλει στην κυτταρική ανάπτυξη, στην προσκόλληση και στη λειτουργία των μεμβρανικών υποδοχέων. Ο κύριος βιολογικός ρόλος του ΥΟ στη μεσοκυτταρική μήτρα είναι να ενισχύσει τις μεσοκυτταρικές δομές και να παράγει την ελαστοϊξώδη υγρή μήτρα, η οποία περιβάλλει σταθερά τις ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης (4). Συγκρατεί την υγρασία και παρέχει σφριγηλότητα και λάμψη στο δέρμα. Προωθεί την τοπική αναγέννηση του δέρματος και την υποστήριξη της ενυδάτωσης του. Βάση των αποτελεσμάτων, που αφορούν την υγρασία του δέρματος κατά τη διάρκεια της μελέτης για προϊόντα χορήγησης υαλουρονάνης από του στόματος (51), η αξιολόγηση έδειξε σημαντική αύξηση περιεκτικότητας σε νερό της κεράτινης στιβάδας στα σημεία μέτρησης του προσώπου. Καθώς και σημαντικά χαμηλότερη δια δερμική διαπνοή νερού στο πρόσωπο.

Σχεδόν όλα τα προϊόντα που έχουν ιδιότητες ενυδάτωσης-προστασίας του δέρματος και αντιγήρανσης, αποτελούνται από υαλουρονικό οξύ ή παράγωγά του. Έχει αναγνωρισθεί μέσω ερευνών και μελετών, η ικανότητα του για αναπλήρωση της ενυδάτωσης του δέρματος. Η ικανότητα συγκράτησης νερού (υγρασίας) του ΥΟ, έχει ως αποτέλεσμα να διατηρεί το δέρμα πιο μαλακό, πιο λείο και λαμπερό. Η ενυδάτωση του δέρματος οδηγεί στην επιβράδυνση σχηματισμού ρυτίδων και βελτιώνει τις βαθιές λεπτές γραμμές καθώς και τις ήδη υπάρχουσες ρυτίδες, που εμφανίζονται με το πέρασμα των χρόνων. Επιπλέον η ενυδάτωση του δέρματος και τα αντιοξειδωτικά αποτελέσματα του ΥΟ, προάγουν την αναγέννηση κυττάρων και διεγείρουν την παραγωγή κολλαγόνου, λόγω της διατροφικής του επίδρασης (49).

Λόγω του ισχυρού δυναμικού δέσμευσης νερού, το υαλουρονικό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί ως δραστικό συστατικό σε ποικιλία καλλυντικών συνθέσεων. Σκευάσματα σε διάφορες μορφές με βάση το υαλουρονικό οξύ (πηκτώματα, κρέμες, ενδοδερμικές ενέσεις πλήρωσης, δερματικά πληρωτικά, πληρωτικά προσώπου,

λοσιόν, οροί, μάσκες ) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ευρείας κλίμακας δερματικών προβλημάτων συμπεριλαμβανομένων των ρυτίδων, των ρινοπαραρριχιακών αυλάκων, της αντιγήρανσης, για ενυδάτωση και αναζωογόνηση του δέρματος καθώς και πλήρωση του. Αυτό έχει επιτευχθεί μέσω της αύξησης των μαλακών ιστών, της βελτιωμένης ενυδάτωσης του δέρματος, της διέγερσης του κολλαγόνου και της ελαστίνης και της αποκατάστασης του όγκου του προσώπου (49). Το υαλουρονικό οξύ εφαρμόζεται σε μια πληθώρα αντιγηραντικών και ενυδατικών προϊόντων.

Υπάρχουν διάφορα προϊόντα του ΥΟ, που χρησιμοποιούνται ως δερματικά πληρωτικά στην αισθητική διαδικασία. Το υαλουρονικό οξύ, ως μη τοξικό και μη ερεθιστικό, χρησιμοποιείται με ασφάλεια για όλους τους τύπους δέρματος, χωρίς κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων. Αυτό το φυσικά ενυδατωμένο μόριο, χρησιμοποιείται ευρέως ως ενέσιμο στο δέρμα (ως δερματικό πληρωτικό), για την αποκατάσταση της μάζας (όγκου) του δέρματος. Επίσης, για να ξεπεραστούν οι αρνητικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τη γήρανση του δέρματος, για να ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση ρυτίδων και ρινοχειλικών πτυχώσεων(49).

Το από του στόματος ΥΟ έχει επίσης αποδειχθεί ότι ανακουφίζει τις ρυτίδες και το ξηρό δέρμα σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες (51). Σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές της συγκεκριμένης έρευνας (51), η ημερήσια πρόσληψη ΥΟ ( 120 mg ) για 12 εβδομάδες έδειξε εμφανώς βελτίωση της κατάστασης του δέρματος, όσον αφορά την αξιολόγηση των ρυτίδων, την περιεκτικότητα σε νερό της κεράτινης στιβάδας, την δια επιδερμική απώλεια νερού και την ελαστικότητα της.

Υδρο - πηκτώματα με βάση το υαλουρονικό οξύ, που βοηθούν στην διαδικασία επούλωσης πληγών, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων ή αναστέλλοντας μικροβιακές λοιμώξεις (12).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ως ένα από τα θεμελιώδη συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας του δέρματος, το υαλουρονικό οξύ ασκεί σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του δέρματος, στην ενυδάτωσή του, στη διατήρηση της δομής του και της λειτουργίας των ιστών.

Η βιομηχανία καλλυντικών χρησιμοποιεί το ΥΟ για πάνω από 20 χρόνια για τις εξαιρετικές ενυδατικές, αναζωογονητικές και αντιγηραντικές του ιδιότητες. Το υαλουρονικό οξύ και τα περισσότερα παράγωγά του ενσωματώνονται σε μια πληθώρα καλλυντικών προϊόντων για την περιποίηση του περιγράμματος των ματιών, των χειλιών, του προσώπου και του λαιμού, την περιποίηση του σώματος κατά της κυτταρίτιδας, σε διάφορες καλλυντικές μορφές: κρέμες, λοσιόν, οροί, μάσκες. Σημαντικός αριθμός καλλυντικών με βάση το υαλουρονικό έχει κυκλοφορήσει στην αγορά τα τελευταία χρόνια. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικά στην αναγέννηση του δέρματος και στην ενυδάτωσή του, αν και το πολύ υψηλό μοριακό του βάρος δημιουργεί προβλήματα και δυσκολεύει τη διείσδυσή του μέσω της κεράτινης στιβάδας.

Το ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο (AcHA) φαίνεται να έχει εξαιρετικές ενυδατικές ιδιότητες και η ακετυλίωση του HA βελτίωσε την ικανότητά του να διεισδύει στο δέρμα και παράτεινε τη διάρκεια ζωής του. Το Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua είναι υδατοδιαλυτό και μπορεί να προστεθεί απευθείας στην υδατική φάση, με ήπια ανάδευση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προϊόντα ενυδάτωσης και αντιγηραντικά προϊόντα, όπως κρέμα, ορός, gel, μάσκα κ.λπ. σε περιεκτικότητα 1% - 5%.

Θα πρέπει να αναπτυχθούν προϊόντα επόμενης γενιάς, με παράγωγα συστημάτων διανομής πολυμερών συζευγμένων με υαλουρονικό οξύ και φαρμακευτικών ουσιών, ώστε να ξεπεραστούν τα προβλήματα που προκύπτουν, λόγω του υψηλού μοριακού βάρους του, παρέχοντας υψηλό επίπεδο βιοσυμβατότητας, παρατεταμένο χρόνο ημιζωής και αυξημένο χρόνο παραμονής σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς.

Συστήματα αιθοσωμικού φορέα με το πεπτιδίο Space (SES), φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη δερματική διείσδυση του ΥΟ, όμως επιβάλλεται περαιτέρω εξέταση για τη μακροπρόθεσμη σταθερότητα των σκευασμάτων SES. Επίσης, τα μη ιοντικά μικρογαλακτώματα με χαμηλό μοριακό βάρος ΥΟ χρειάζονται επιπλέον

έρευνες και μελέτες αποτελεσματικότητας και σταθερότητας των συγκεκριμένων μικρογαλακτωμάτων που περιέχουν ΥΟ, αφού δεν έχει εξηγηθεί πλήρως η επίδραση του στη δομή των μικρογαλακτωμάτων.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meyer K, Palmer JW. THE POLYSACCHARIDE OF THE VITREOUS HUMOR. *Journal of Biological Chemistry*. 1934 Dec;107(3):629–34.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)*. 2008 Sep 5;53(No. 8):397–411.
3. Laurent TC. Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1987;442:7–24.
4. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021 Jul 22;26(15).
5. Καπρίνης Κ, Καπρινίς Κ. Απεικονιστική και βιοχημική διερεύνηση των ολιγοσακχαριτών και πολυσακχαριτών του υαλουρονικού οξέος κατά την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τη ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Αισθητηρίων Οργάνων, Κλινική Β' Οφθαλμολογική; 2016.
6. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2018 Jun 25;10(7):701. Available from: <http://www.mdpi.com/2073-4360/10/7/701>
7. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. In: *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 1997. p. 27–33.
8. Schulz T, Schumacher U, Prehm P. Hyaluronan Export by the ABC Transporter MRP5 and Its Modulation by Intracellular cGMP. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 Jul;282(29):20999–1004.
9. Heldin P, Laurent TC, Heldin CH. Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochemical Journal*. 1989 Mar 15;258(3):919–22.
10. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec;15(4):520–6.
11. Sudha PN, Rose MH. Beneficial Effects of Hyaluronic Acid. In 2014. p. 137–76.
12. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 2020 Jul 21;9(7):1743.



13. Litwiniuk M, Krejner-Bienias A, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration Proteasome inhibitors in tumor biology View project PELVIC VENOUS INSUFFICIENCY-UNIFIED PHLEBO-RADIOLOGICAL CONCEPT View project [Internet]. 2016. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/298420271>
14. Trabucchi E, Pallotta S, Morini M, Corsi F, Franceschini R, Casiraghi A, et al. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. *Int J Tissue React*. 2002;24(2):65–71.
15. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The Role of Hyaluronic Acid in Wound Healing. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):393–402.
16. Knopf-Marques H, Pravda M, Wolfova L, Velebny V, Schaaf P, Vrana NE, et al. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. *Adv Healthc Mater*. 2016 Nov;5(22):2841–55.
17. Essendoubi M, Gobinet C, Reynaud R, Angiboust JF, Manfait M, Piot O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Research and Technology*. 2016 Feb;22(1):55–62.
18. Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T, Köhler T, Wegmann M, Schwach-Abdellaoui K, et al. Fifty-kDa Hyaluronic Acid Upregulates Some Epidermal Genes without Changing TNF- $\alpha$  Expression in Reconstituted Epidermis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(4):210–7.
19. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation. *Dermatologic Surgery*. 1998 Dec;24(12):1317–25.
20. Chen M, Gupta V, Anselmo AC, Muraski JA, Mitragotri S. Topical delivery of hyaluronic acid into skin using SPACE-peptide carriers. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2014 Jan;173:67–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365913008377>
21. Kong M, Chen XG, Kweon DK, Park HJ. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2011 Aug;86(2):837–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861711004073>
22. Kong M, Park HJ. Stability investigation of hyaluronic acid based nanoemulsion and its potential as transdermal carrier. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2011 Jan 30;83(3):1303–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861710007745>

23. Kong M, Chen X, Park H. Design and investigation of nanoemulsified carrier based on amphiphile-modified hyaluronic acid. *Carbohydr Polym.* 2011 Jan;83(2):462–9.
24. Tomihata K. Preparation of cross-linked hyaluronic acid films of low water content. *Biomaterials.* 1997 Feb;18(3):189–95.
25. Fallacara A, Marchetti F, Pozzoli M, Citernes UR, Manfredini S, Vertuani S. Formulation and Characterization of Native and Crosslinked Hyaluronic Acid Microspheres for Dermal Delivery of Sodium Ascorbyl Phosphate: A Comparative Study. *Pharmaceutics* [Internet]. 2018 Dec 1;10(4):254. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/10/4/254>
26. Fallacara A, Vertuani S, Panozzo G, Pecorelli A, Valacchi G, Manfredini S. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study. *Molecules* [Internet]. 2017 Nov 30;22(12):2104. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2104>
27. Qiu Y, Ma Y, Huang Y, Li S, Xu H, Su E. Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. *Carbohydr Polym.* 2021 Oct;269:118320.
28. Yeh CJ, Zulueta MML, Li YK, Hung SC. Synthesis of hyaluronic acid oligosaccharides with a GlcNAc–GlcA repeating pattern and their binding affinity with CD44. *Org Biomol Chem.* 2020;18(28):5370–87.
29. Picotti F, Fabbian M, Gianni R, Sechi A, Stucchi L, Bosco M. Hyaluronic acid lipolate: Synthesis and physicochemical properties. *Carbohydr Polym.* 2013 Mar;93(1):273–8.
30. Bilska A, W<sup>3</sup>odek L. Lipoic acid-the drug of the future? 2005.
31. Glycoderm™ (P) The Polyvalent Moisturizer with long-lasting Effect [Internet]. [cited 2022 Nov 18]. Available from: [https://www.perlena.it/wp-content/uploads/2016/02/Glycoderm\\_2011-07-14.pdf](https://www.perlena.it/wp-content/uploads/2016/02/Glycoderm_2011-07-14.pdf)
32. Low molecular weight hyaluronic acid 150-1300 kDa CHINA COMPLIANT INCI: SODIUM HYALURONATE [Internet]. [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://www.contipro.com/images/ProductLists/HYSILK.pdf>
33. Xiangyue ZHANG; Congxiu YE; Yufang LIU; Haiyan CHEN; Xiaoyuan XIE; Wei LAI; Yue ZHENG. Effects of Hymagic-4D on sensitive skin: a randomized, parallel, self-controlled clinical study. *Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology* ; (6) [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 25];ID: wpr-872170(Artigo em Chinês | WPRIM):325–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-872170>
34. Smooth and not sticky feeling Forms a crosslinked network on the skin surface Long-lasting moisturizing effect because of its good stability Increases skin

elasticity and reduces skin roughness Excellent protective film with long-lasting moisturizing effect on the skin Hyaluronic Acid Elastomer [Internet]. [cited 2023 Jan 27]. Available from:

[https://biotechnologia.pl/uploads/product/leaflet/734289/Hyacross\\_\\_brochure.pdf](https://biotechnologia.pl/uploads/product/leaflet/734289/Hyacross__brochure.pdf)

35. Meunier M, Scandolera A, Chapuis E, Lapierre L, Sandré J, Brunner G, et al. The anti-wrinkles properties of sodium acetylated hyaluronate. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022 Jul 28 [cited 2022 Nov 30];21(7):2749–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14539>
36. Moh SH, Cho SH, Kim YJ, Cho JC, Lee BW. Preparation and Application of Low Molecular Weight Sodium Hyaluronate. In 2012. p. 174–80.
37. Kupper S, Kłosowska-Chomiczewska I, Szumała P. Collagen and hyaluronic acid hydrogel in water-in-oil microemulsion delivery systems. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Dec 2];175:347–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861717308767#bib0010>
38. Gómez-Guillén MC, Giménez B, López-Caballero ME, Montero MP. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocoll.* 2011 Dec;25(8):1813–27.
39. Moulik SP, Paul BK. Structure, dynamics and transport properties of microemulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 1998 Sep;78(2):99–195.
40. Alkrad JA, Mrestani Y, Neubert RHH. Development and characterization of microemulsions containing hyaluronic acid. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Dec 2];86:84–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716300380>
41. Lee YI, Lee SG, Kim J, Choi S, Jung I, Lee JH. Proteoglycan Combined with Hyaluronic Acid and Hydrolyzed Collagen Restores the Skin Barrier in Mild Atopic Dermatitis and Dry, Eczema-Prone Skin: A Pilot Study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Sep 22 [cited 2022 Dec 4];22(19):10189. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638528/>
42. Camci-Unal G, Cuttica D, Annabi N, Demarchi D, Khademhosseini A. Synthesis and Characterization of Hybrid Hyaluronic Acid-Gelatin Hydrogels. *Biomacromolecules* [Internet]. 2013 Apr 8 [cited 2022 Dec 4];14(4):1085–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643200/>
43. Benton JA, DeForest CA, Vivekanandan V, Anseth KS. Photocrosslinking of Gelatin Macromers to Synthesize Porous Hydrogels That Promote Valvular Interstitial Cell Function. *Tissue Eng Part A.* 2009 Nov;15(11):3221–30.

44. Daminato E, Bianchini G, Causin V. New Directions in Aesthetic Medicine: A Novel and Hybrid Filler Based on Hyaluronic Acid and Lactose Modified Chitosan. *Gels* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Dec 4];8(5):326. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621624/>
45. Vecchies F, Sacco P, Marsich E, Cinelli G, Lopez F, Donati I. Binary Solutions of Hyaluronan and Lactose-Modified Chitosan: The Influence of Experimental Variables in Assembling Complex Coacervates. *Polymers (Basel)*. 2020 Apr 13;12(4):897.
46. Ladiè R, Cosentino C, Tagliaro I, Antonini C, Bianchini G, Bertini S. Supramolecular Structuring of Hyaluronan-Lactose-Modified Chitosan Matrix: Towards High-Performance Biopolymers with Excellent Biodegradation. *Biomolecules*. 2021 Mar 5;11(3):389.
47. Qiu Y, Ma Y, Huang Y, Li S, Xu H, Su E. Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. *Carbohydr Polym*. 2021 Oct;269:118320.
48. Cabral LRB, Teixeira LN, Gimenez RP, Demasi APD, de Brito RB, de Araújo VC, et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Dec 14];Volume 13:701–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533910/>
49. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Vol. 120, *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V.; 2018. p. 1682–95.
50. Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2022 Dec 18];116:572–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181301831064X?via%3Dihub#bb0095>
51. Hsu TF, Su ZR, Hsieh YH, Wang MF, Oe M, Matsuoka R, et al. Oral Hyaluronan Relieves Wrinkles and Improves Dry Skin: A 12-Week Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Dec 18];13(7):2220. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2220>

## Ιστοτόπος

1. [https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BD%CE%AC%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF#cite\\_note-Vima-1](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BD%CE%AC%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF#cite_note-Vima-1)
2. [https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BF%CE%BE%CF%8D#cite\\_note-40](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BF%CE%BE%CF%8D#cite_note-40)
3. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic\\_acid#Cosmetic\\_uses](https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic_acid#Cosmetic_uses)
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347214/figure/molecules-26-04429-f001/>
5. <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/29584>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128962/figure/F1/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128962/figure/F8/>
8. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/33315/710269/HySilk>
9. <https://www.contipro.com/images/ProductLists/HYSILK.pdf>
10. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/51.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/51.html)
11. <https://www.ulprospector.com/es/eu/PersonalCare/Detail/1505/5763755/Hyblom-Zinc-Hyaluronate-HA-Zn>
12. <https://www.clr-berlin.com/products/glycoderm-p/>
13. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/1382/45496/Glycoderm-P>
14. <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/1506/747789/4D-Hyaluronic-Acid-Hymagic-4D>
15. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/19.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/19.html)
16. <https://www.knowde.com/stores/bloomage-biotechnology/products/hymagic-4d-4d-hyaluronic-acid>
17. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/42.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/42.html)
18. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/21.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/21.html)
19. <https://www.stanfordchem.com/micro-hyaluronic-acid-micro-ha.html>
20. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/18.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/18.html)
21. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/20.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/20.html)
22. [http://www.bloomagebioactive.com/products\\_detail\\_e/id/15.html](http://www.bloomagebioactive.com/products_detail_e/id/15.html)

23. <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/114554/4511625/Sodium-Acetylated-Hyaluronate>
24. <https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrogel>
25. <https://cosmetics.specialchem.com/product/i-bloomage-biotechnology-microha-super-active-hyaluronic-acid>
26. <https://www.cosmeticsandtoilettries.com/cosmetic-ingredients/actives/article/21835675/bloomage-freda-biopharm-co-ltd-microhasuper-active-low-molecular-weight-hyaluronic-acid-ha-with-outstanding-biological-efficacy>

