



**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

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ
ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ**

Της

**ΜΑΡΙΑΣ ΧΡΥΣΟΓΙΑΝΝΗ
Α.Μ 202125**

**Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την
απονομή του**

**Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**

Επιβλέπουσα: ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ, Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, 2023



**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

**DEVELOPMENT AND STABILITY STUDY OF COSMETIC PRODUCTS WITH
ALKALOIDS**

By CHRYSOGIANNI MARIA Registration

Number of Student in the Program: 202125

**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: VARVARESOU ATHANASIA, Professor

Athens, 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

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

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α.	
	ΣΚΑΛΤΣΑ ΕΛΕΝΗ	Καθηγήτρια Φαρμακευτικού Τμήματος ΕΚΠΑ	
	ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ	Λέκτορας Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α.	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΧΡΥΣΟΓΙΑΝΝΗ ΜΑΡΙΑ του ΙΩΑΝΝΗ, με αριθμό μητρώου 202125 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».

Η Δηλούσα

* Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2023 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2023 University of West Attica
All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

ΧΡΥΣΟΓΙΑΝΝΗ ΜΑΡΙΑ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών -Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Τα αλκαλοειδή απαντώνται στη φύση ως δευτερογενείς μεταβολίτες, έχουν ισχυρές βιολογικές δράσεις στους ζωικούς και ανθρώπινους οργανισμούς και χρησιμοποιούνται ως συστατικά καλλυντικών προϊόντων, συστατικά προϊόντων διατροφής, συμπληρώματα διατροφής και φαρμακευτικά προϊόντα. Το αλκαλοειδές καφεΐνη, χρησιμοποιείται στα καλλυντικά με ισχυρισμούς: αντιγήρανσης, μείωσης της κυτταρίτιδας και του τοπικού πάχους και εξάλειψης των μαύρων κύκλων και του πρηξίματος των ματιών. Εκτός από την ελεύθερη μορφή της σε σκόνη, χρησιμοποιούνται και οι ενθυλακωμένες της μορφές, τόσο σε λιποσώματα όσο και σε κυκλοδεξτρίνες.

Το κίτρινο αλκαλοειδές, βερβερίνη έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες, ενώ έχουν αναφερθεί, σε μελέτες, αντιγηραντικές ιδιότητες. Το αλκαλοειδές, πιπερίνη, φαίνεται να αυξάνει την απορροφητικότητα των ενεργών συστατικών μέσω του δέρματος.

Τα κόκκινα φύκη, λόγω των εξαιρετικά πλούσιων βιοδραστικών συστατικών τους – μεταξύ των οποίων και αλκαλοειδή- παρουσιάζουν ποικίλους λειτουργικούς ρόλους κατά την ανάπτυξη νέων, «πράσινων», καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων. Αν και η λιπολυτική δράση της καφεΐνης έχει μελετηθεί αρκετά, οι σχετικές με την επίδρασή της στη μικροτοπογραφία και την ελαστικότητα του δέρματος ιδιότητες της δεν έχουν εκτενώς διερευνηθεί.

Στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκαν και εξετάστηκαν ως προς την σταθερότητα τους, καλλυντικές συνθέσεις με ενεργά συστατικά μείγματα των αλκαλοειδών καφεΐνης (ελεύθερης και ενθυλακωμένης σε λιποσώματα/κυκλοδεξτρίνη), βερβερίνης, πιπερίνης σε συνδυασμό με εκχύλισμα κόκκινων φυκών. Το σύνολο των συνθέσεων είχε αποδεκτές υφές, αποδεκτά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και επιτυχημένες μετρήσεις κατά τη διεξαγωγή των αντίστοιχων μελετών σταθερότητας καθώς και αποτελεσματικό σύστημα συντήρησης. Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση της φυσικοχημικής σταθερότητας γαλακτωμάτων Ο/Μ με τις τρεις μορφές καφεΐνης που χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με τα αλκαλοειδή που ενσωματώθηκαν για τη βελτίωση των δερματοκοσμητικών ιδιοτήτων της καφεΐνης. Η κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των γαλακτωμάτων της εργασίας, είναι σε εξέλιξη μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Λέξεις κλειδιά: αλκαλοειδή, καφεΐνη, βερβερίνη, πιπερίνη, κόκκινα φύκη, αντιγηραντικά καλλυντικά, δοκιμασίες σταθερότητας

**ABSTRACT
DEVELOPMENT AND STABILITY STUDY OF COSMETIC PRODUCTS WITH
ALKALOIDS**

CHRYSOGIANNI MARIA

**Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2023**

Alkaloids occur in nature as secondary metabolites, exhibiting important biological effects in animal and human organisms, and are used as ingredients in cosmetic products, food products, nutritional supplements and pharmaceutical products. The alkaloid, caffeine, is used in cosmetics supporting claims of: antiaging, reducing cellulite and adipose tissue, and eliminating dark circles and puffiness around the eyes. In addition to its free powder form, its encapsulated forms are also used, both in liposomes and in cyclodextrins.

The yellow alkaloid, berberine, has antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial properties, while studies have reported anti-aging properties.

The alkaloid, piperine, appears to increase the absorption of active ingredients through the skin.

Red algae, due to their extremely rich bioactive components - including alkaloids - present a variety of functional roles during the development of new, "green", innovative cosmetic products.

In this study, cosmetic compositions with active ingredients mixtures of the alkaloids caffeine (free form and in liposome /cyclodextrin, as well), berberine, piperine in combination with red algae extract were developed and examined for their physicochemical stability. All of the compositions showed acceptable textures, acceptable physicochemical characteristics and successful measurements when conducting the stability tests. The preservative system proved efficient in the challenge tests.

Clinical study for the evaluation of the efficacy of the emulsions, is in progress (Approval of the Committee of the Research Ethics, University of West Attica).

Keywords: alkaloids, caffeine, berberine, piperine, red algae, anti-aging cosmetics, stability tests

Αφιέρωση:

Στους γονείς μου και στο γιο μου, Οδυσσέα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς, την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Βαρβαρέσου Αθανασία για τις επιστημονικές της συμβουλές, τη συνεχή της καθοδήγηση καθώς και για την εμπιστοσύνη και συνεργασία της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής της εργασίας μου, τους καθηγητές κα Σκαλτσά, Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ και τον κο Παπαδόπουλο, Λέκτορα του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πα.Δ.Α, όπως και την Αν. Καθηγήτρια, Τμήματος Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ κ. Ευσταθία Ιωάννου για την πολύτιμη συμβολή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το γιο μου, Οδυσσέα που με βοήθησε με την υπομονή έως και την ανοχή του τόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των μαθημάτων όσο και κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διπλωματικής μου.

Βιβλιογραφικό CV

ΧΡΥΣΟΓΙΑΝΝΗ ΜΑΡΙΑ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

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

Τίτλος: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

Επιστημονικό Πεδίο: Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία

Βιογραφικά Στοιχεία: Χημικός

Εκπαίδευση: 1) Πτυχίο Χημείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης,

2) Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (MSc) στην Κατάλυση
και Προστασία Περιβάλλοντος, Ελληνικό Ανοικτό
Πανεπιστήμιο, Πάτρα

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 Μάρτιο του 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ : ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 6.1: Συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν στην πειραματική διαδικασία

Πίνακας 6.2: Όργανα που χρησιμοποιήθηκαν στην πειραματική διαδικασία

Πίνακας 6.3: Σύνθεση 4 (Formu4)

Πίνακας 6.4: Σύνθεση 1 (Formu1)

Πίνακας 6.5: Σύνθεση 2 (Formu2)

Πίνακας 6.6: Σύνθεση 3 (Formu3)

Πίνακας 6.7: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 1

Πίνακας 6.8: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 2

Πίνακας 6.9: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 3

Πίνακας 6.10: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 4

Πίνακας 6.11: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 1

Πίνακας 6.12: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 2

Πίνακας 6.13: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 3

Πίνακας 6.14: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 4

Πίνακας 6.15: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 1

Πίνακας 6.16: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 2

Πίνακας 6.17: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 3

Πίνακας 6.18: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ 4

Πίνακας 7.1: Αποτελέσματα Συνθέσεων

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Περίληψη.....

Abstract.....

Αφιέρωση.....

Ευχαριστίες.....

Βιογραφικό CV

Κατάλογος Πινάκων

Κεφάλαιο 1. ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

1.3. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ

1.4. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

1.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ

1.6. ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

1.7. ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ

1.8. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

1.9. ΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

1.10 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Κεφάλαιο 2. ΤΑ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΚΑΦΕΪΝΗ, ΠΙΠΕΡΙΝΗ, ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ –
ΧΡΗΣΗ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.2. ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

2.3. ΚΑΦΕΪΝΗ

2.4. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ

2.5. ΠΙΠΕΡΙΝΗ

Κεφάλαιο 3. ΤΑ ΜΑΚΡΟΦΥΚΗ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ - JANIA RUBENS.....

3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΜΑΚΡΟΦΥΚΗ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....

3.2 ΤΟ ΜΑΚΡΟΦΥΚΟΣ JANIA RUBENS

Κεφάλαιο 4. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΕΝΕΡΓΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΟΥ

Κεφάλαιο 5. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (DELIVERY SYSTEMS)

5.1. ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

5.1.1. ΓΕΝΙΚΑ

5.1.2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

5.1.3. ΤΥΠΟΙ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΧΡΗΣΗ

5.2. ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΕΣ

5.2.1. ΓΕΝΙΚΑ

5.2.2. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΗΣ-
ΕΝΘΥΛΑΚΩΜΕΝΟΥ ΜΟΡΙΟΥ

5.2.3. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΩΝ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ	
---	--

Κεφάλαιο 6: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
6.2 ΕΝΕΡΓΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	
6.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΩΝ	
6.4 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΣΚΕΥΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ	
6.4.1 ΥΛΙΚΑ	
6.4.2 ΣΚΕΥΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ	
6.4.3 ΟΡΓΑΝΑ	
6.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ	
6.6 ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ	
6.6.1. ΟΡΓΑΝΟΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ – ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΓΗΡΑΝΣΗ	
6.6.2 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ CHALLENGING TEST	
Κεφάλαιο 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

Ι ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αλκαλοειδή είναι μια πολύμορφη κατηγορία δευτερογενών μεταβολιτών που απαντώνται στη φύση με πλήθος μοριακών δομών, βιοσυνθετικών οδών και με αξιοσημείωτη βιολογική δραστηριότητα. Τα αλκαλοειδή απαντώνται στη συντριπτική πλειοψηφία τους στα φυτά (Αγγειόσπερμα, Γυμνόσπερμα) σπάνια σε βακτήρια, σε μύκητες. Ορισμένες οικογένειες φυτών έχουν την τάση να συνθέτουν αλκαλοειδή, τόσο στα Μονοκοτυλήδονα (Amaryllidaceae, Colchicaceae), όσο και στα Δικοτυλήδονα (Aporcynaceae, Annonaceae, Fumariaceae, Lauraceae, Loganiaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Solanaceae, κ.α.). Κάποια γένη των οικογενειών αυτών παράγουν αλκαλοειδή και άλλα όχι. Τα αλκαλοειδή συνήθως βρίσκονται σε περιφερειακούς ιστούς (φλοιός, σπέρματα, ρίζες, φύλλα). Η παρουσία αλκαλοειδών στα ζώα είναι σπάνια και συνήθως οφείλεται στα φυτά της διατροφής τους ή στον ίδιο το μεταβολισμό τους. Κάποιοι ζωικοί οργανισμοί παράγουν αλκαλοειδή σε μικρές ποσότητες (υμενόπτερα, κολεόπτερα, μυριάποδα, σπόγγοι). Συχνά αυτά τα αλκαλοειδή είναι πτητικά και δρουν σαν αμυντικοί παράγοντες (αλλομόνες) ή παράγοντες επικοινωνίας (φερομόνες).

Ο βιολογικός ρόλος των αλκαλοειδών δεν είναι γνωστός. Πρόκειται για προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού με άγνωστο συνήθως ρόλο στο φυτό. Ενδεχομένως πρόκειται για: αμυντικούς παράγοντες, τελικά προϊόντα που αποβάλλονται, ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού, αποθηκευτικά προϊόντα, αυξητικούς παράγοντες.

Η απουσία τους δεν προκαλεί άμεσο θάνατο, σε αντίθεση με τους με τους πρωτογενείς μεταβολίτες, τα αλκαλοειδή ως δευτερογενείς μεταβολίτες δεν φαίνεται να εμπλέκονται άμεσα στην ανάπτυξη ή στην αναπαραγωγή ενός οργανισμού.

πρωτογενείς μεταβολίτες, αλλά οδηγεί μακροπρόθεσμα σε απειλή της επιβίωσης, της γονιμότητας ή σε κάποια άλλη σημαντική αλλαγή.

Οι δευτερογενείς μεταβολίτες και κατ' επέκταση και τα αλκαλοειδή:

- Διαφοροποιούνται ανάλογα με το είδος του οργανισμού όπου απαντώνται,
- Παράγονται σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης των οργανισμών σε συγκεκριμένους ιστούς και
- Εξελίσσονται κατά την προσαρμογή των οργανισμών, ως μηχανισμοί άμυνας, ακόμα και επικοινωνίας.

Είναι εξαιρετικά σημαντικά για τον άνθρωπο διότι έχουν ισχυρές βιολογικές δράσεις στα ζώα και στον άνθρωπο σε πολύ μικρές δόσεις. Υπάρχουν στην καθημερινή ζωή του ανθρώπου σε τρόφιμα και ποτά αλλά και ως διεγερτικά. Εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική, αναλγητική, αναισθητική, αντιμικροβιακή, αντιμυκητιασική δράση. Χρησιμοποιούνται ως συστατικά καλλυντικών προϊόντων, συστατικά προϊόντων διατροφής, συμπληρώματα διατροφής και κυρίως σε φαρμακευτικά προϊόντα, καθότι αποτελούν σημαντικές ενώσεις-οδηγοί στην οργανική σύνθεση για την αναζήτηση νέων ημισυνθετικών και συνθετικών ενώσεων με πιθανώς καλύτερη βιολογική δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις μητρικές ενώσεις. (1)(2)(5)

1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ανθρώπινη γνώση για τα αλκαλοειδή είναι τόσο παλιά όσο και οι πολιτισμοί, αφού εδώ και 4000 χρόνια χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα ή φαρμάκια στην παραδοσιακή ιατρική όλων των λαών του πλανήτη. Η εύρεση τροφής με το κυνήγι και οι εχθροπραξίες μεταξύ αντίπαλων φυλών φαίνεται να είναι οι πρώτες καταγραφές της χρήσης των αλκαλοειδών από τον άνθρωπο. Φυτά, πλούσια σε αλκαλοειδή χρησιμοποιούνταν επίσης και για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως για την ίαση από το δάγκωμα φιδιού, τον πυρετό, τις ψυχικές διαταραχές κ.α.. Στην Ανατολή, ήδη από το 1200 π.Χ, το όπιο, ο γαλακώδης οπός από τις άωρες κωδίες του φυτού *Papaver somniferum* L. (Μήκων η υπνοφόρος)) έβρισκε χρήση στην αντιμετώπιση του πόνου και του βήχα, λόγω των αλκαλοειδών, μορφίνης και κωδεΐνης που περιέχει, αντίστοιχα Η κωνεΐνη είναι το κύριο αλκαλοειδές των καρπών του φυτού *Conium maculatum* (κώνειο), γνωστό από την αρχαιότητα ως δηλητήριο, αλλά και ως κατευναστικό, αντισπασμωδικό και αντίδοτο σε δηλητηρίαση με στρυχνίνη.



Ειδώλιο Μινωικής θεάς με καψύλια παπαρούνας οπίου στο στέμα (1200π.Χ. Γάζι, Κρήτη)



Ο θάνατος του Σωκράτη με κώνειο (330π.Χ.) (Ζακ-Λουί Νταβίντ)

[Πηγή: Wikipedia.org](http://Wikipedia.org)

Συστηματικές μελέτες για τα αλκαλοειδή ξεκίνησαν τον 19ο αιώνα με τον Γερμανό χημικό Friedrich Sertürner που απομόνωσε από το όπιο την μορφίνη (1806 -1816). Σημαντική ήταν η συνεισφορά των Γάλλων ερευνητών Pierre Joseph Pelletier και Joseph Bienaimé Caventou, οι οποίοι ανακάλυψαν την κινίνη (1820) και τη στρυχνίνη (1818). Εκείνη την εποχή ανακαλύφθηκαν και τα αλκαλοειδή: ξανθίνη (1817), καφεΐνη (1820), κολχικίνη (1833), ατροπίνη (1819), κωνεΐνη (1827), νικοτίνη (1828), σπαρτεΐνη (1851) και κοκαΐνη (1860) . Περαιτέρω ανάπτυξη στη μελέτη και έρευνα των αλκαλοειδών σημειώθηκε με την εξέλιξη των φασματοσκοπικών και χρωματογραφικών μεθόδων τον 20ο αιώνα, έτσι ώστε μέχρι σήμερα να έχουν καταγραφεί περισσότερα από 20.000 αλκαλοειδή. (1,2,5)

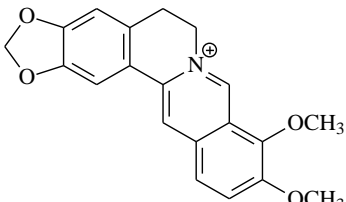
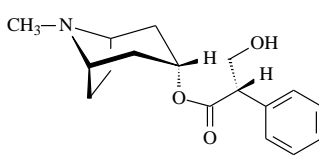
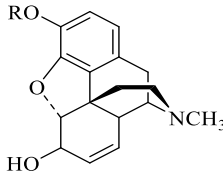
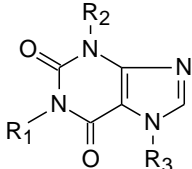
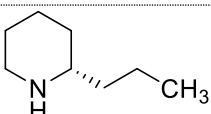
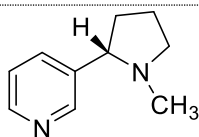
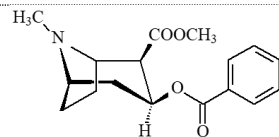
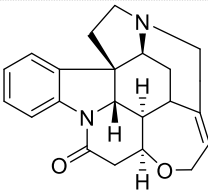
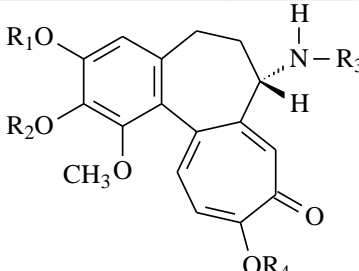
1.3. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ

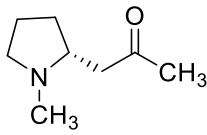
Ένας ακριβής και γενικός ορισμός του όρου «αλκαλοειδή» είναι αρκετά δύσκολος, καθώς δεν αντιπροσωπεύουν μια ομόλογη ομάδα ενώσεων όσον αφορά τα φυσικοχημικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά τους.

Ως αλκαλοειδές έχει οριστεί από τον Pelletier : «*μια κυκλική οργανική ένωση που περιέχει άζωτο σε αρνητικό βαθμό οξειδωσης, με περιορισμένη κατανομή ανάμεσα στους ζωντανούς οργανισμούς*».

- Τα περισσότερα αλκαλοειδή έχουν βασικές (αλκαλικές) ιδιότητες που συνδέονται με ένα ετεροκυκλικό τριτοταγές άζωτο.
- Στην ομάδα των αλκαλοειδών εντάσσονται και μεταβολίτες, που φέρουν το άζωτο εκτός δακτυλίου, όπως εφεδρίνη, καθινόνη, μεσκαλίνη, κολχικίνη κ.ά.
- Τα περισσότερα αλκαλοειδή προέρχονται βιοσυνθετικά από αμινοξέα όπως π.χ. φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, τρυπτοφάνη, ορνιθίνη και λυσίνη. Στην πραγματικότητα σχετικά λίγα αμινοξέα, ως πρόδρομες ενώσεις, εμπλέκονται στη βιοσύνθεση αυτών των αλκαλοειδών, με κυριότερα: ορνιθίνη, λυσίνη, νικοτινικό οξύ, τυροσίνη, τρυπτοφάνη, ανθρανιλικό οξύ και ιστιδίνη. (3,4)

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ

		
βερβερίνη	Ατροπίνη	R=H: μορφίνη R=CH ₃ : κωδεΐνη
	R ₁ = R ₂ = R ₃ = H : ξανθίνη R ₁ = R ₂ = R ₃ =CH ₃ : καφεΐνη (1, 3, 7-τριμεθυλοξανθίνη) R ₁ =R ₂ = CH ₃ R ₃ = H: θεοφυλλίνη (1, 3-διμεθυλοξανθίνη) R ₂ =R ₃ = CH ₃ R ₁ = H: θεοβρωμίνη (3, 7-διμεθυλοξανθίνη)	
		
(+)-κωνεΐνη	(S) - (-) - νικοτίνη	κοκαΐνη
		
στρυχνίνη		

	<p>R₁= R₂= R₄= CH₃ R₃= COCH₃: κολχικίνη R₁= γλυκόση R₂= R₄= CH₃ R₃= COCH₃: κολχικοσίδης R₁= γλυκόση R₂= CH₃ R₄= SCH₃ R₃= COCH₃: θειοκολχικοσίδης (ημισυνθετικό παράγωγο) R₁= R₂= CH₃ R₃= COCH₃ R₄=H: κολχικεΐνη R₁= R₂= R₃= R₄= CH₃: δεμεκολγίνη</p>
<p>Υγγρίνη</p>	

1.4. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η εμπειρική ονοματολογία των αλκαλοειδών μπορεί να προέρχεται:

- Από το φυτικό γένος όπου απαντώνται (ατροπίνη)
- Από συγκεκριμένο φυτικό είδος, από όπου απομονώθηκαν για πρώτη φορά (κοκαΐνη, μπελλαντονίνη, εργοταμίνη)
- Από τις βιολογικές τους ιδιότητες (εμετίνη, ναρκωτίνη)
- Από τις φυσικές τους ιδιότητες (hygrine, hygro = υγρό)
- Κάποιες φορές προστίθεται επίθεμα σε ένα κύριο αλκαλοειδές ή προθέματα (-ισο, -ψευδο, -νέο ή -επι) για να προσδιοριστεί ένα ισομερές, π.χ. κινίνη-κινιδίνη, εφεδρίνη-ψευδο-εφεδρίνη.(2)

1.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ

1. Βοτανική Ταξινόμηση: Βασίζεται στην κατανομή των αλκαλοειδών σε διάφορες φυτικές οικογένειες, όπως αλκαλοειδή των Σολανωδών ή Solanaceae . κλπ. Κάποιες φορές ομαδοποιούνται σύμφωνα με το φυτικό γένος στο οποίο εμφανίζονται, π.χ. αλκαλοειδή εφέδρας, κινχόνης κ.λπ. (1)(6)

2. Βιοσυνθετική ταξινόμηση: Κριτήριο είναι η πρόδρομη χημική ένωση από την οποία το αλκαλοειδές βιοσυντίθεται στο φυτό. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτει μια ποικιλία αλκαλοειδών με διαφορετική φυτική προέλευση και βιολογικές δράσεις, που μπορούν να ενταχθούν στην ίδια ομάδα, εάν προέρχονται από την ίδια πρόδρομη χημική ένωση, π.χ. τα αλκαλοειδή που προέρχονται από το ίδιο πρόδρομο αμινοξύ ομαδοποιούνται στην ίδια κατηγορία, όπως αλκαλοειδή από τα αμινοξέα ορνιθίνη ή λυσίνη ή από τα αρωματικά αμινοξέα (τυροσίνη, φαινυλαλανίνη, τρυπτοφάνη.) κ.λπ. (1)(6)

3. Φαρμακολογική ταξινόμηση: Αυτή η ταξινόμηση βασίζεται στη βιολογική δράση των αλκαλοειδών στον άνθρωπο, όπως διεγερτικά ή κατασταλτικά του ΚΝΣ, συμπαθομιμητικά, αναλγητικά, καθαρικά κ.λπ.(1)(6)

4. Χημική ταξινόμηση:

- Γνήσια αλκαλοειδή: Αυτά έχουν ετεροκυκλικό δακτύλιο με άζωτο και προέρχονται από αμινοξέα.

- Πρωτο-αλκαλοειδή: Δεν έχουν ετεροκυκλικό δακτύλιο με άζωτο και προέρχονται από αμινοξέα, π.χ. κολχικίνη από την βιοσύνθεση ~~από~~ μέσω L-τυροσίνης και L-φαιτυλαλαίνης. Η κολχικίνη είναι αμίδιο και στερείται βασικού χαρακτήρα. Παρά ταύτα αντιδρά με τα αντιδραστήρια των αλκαλοειδών, δίνοντας ίζημα και επομένως θεωρείται αλκαλοειδές.
- Ψευδο-αλκαλοειδή: Έχουν ετεροκυκλικό δακτύλιο με άζωτο, που προέρχεται μέσω αντιδράσεων τρανσαμίνωσης, ενσωματώνοντας μόνο το άζωτο από ένα αμινοξύ, ενώ το υπόλοιπο μόριο μπορεί να προέρχεται από τον βιοσυνθετικό κύκλο του σικιμικού οξέος ή του οξικού οξέος ή μπορεί να είναι από τερπενοειδή ή στεροειδούς προέλευσης.
 - Πεπτιδικά αλκαλοειδή. (5)(6)

5. Ταξινόμηση των αλκαλοειδών που βασίζεται στη δομή άνθρακα – αζώτου:

Τα αλκαλοειδή μπορούν να χωριστούν σε 14 υποομάδες ανάλογα με τη δομή του δακτυλίου τους:

1. πυρρόλιο και παράγωγα πυρρολιδίνης, π.χ. υγρίνη και σταχυοδρίνη.
2. Παράγωγα πυρρολιζιδίνης, π.χ. αλκαλοειδή *Senecio*.
3. πυριδίνη και παράγωγα πιπεριδίνης, π.χ. τριγωνελίνη, κονίνη, αρεκολίνη, κ.α..
4. Παράγωγα τροπανίου (πιπεριδίνη / N-μεθυλοπυρρολιδίνη), π.χ. υοσκουαμίνη, υοσκίνη, ατροπίνη, μετελοϊδίνη, κοκαΐνη.
5. Παράγωγα κινολίνης, π.χ. κινίνη, κινιδίνη, κινχονίνη, κινχονοδίνη.
6. Παράγωγα ισοκινολίνης, π.χ. παπαβερίνη, ναρκοτίνη, υδραστίνη, βερβερίνη, εμετίνη, κεφαλίνη, τομποκουραρίνη, κορυδαλίνη.
7. Παράγωγα απορφίνης, π.χ. μπόλδίνη.
8. Παράγωγα νορ-λουπινανίου, π.χ. σπαρτεΐνη, κυστίνη, λουπινίνη, λαμπουρνίνη.
9. Παράγωγα ινδόλης, π.χ. εργομετρίνη, εργοταμίνη, φυσοστιγμίνη, αίσμαλικίνη, κ.α..
10. Παράγωγα ιμιδαζόλης, π.χ. πιλοκαρπίνη.
11. Παράγωγα πουρίνης, π.χ. καφεΐνη, θεοβρωμίνη.
12. Στεροειδή παράγωγα (μερικά συνδυασμένα ως Γλυκοζίτες), π.χ. σολανίνη.
13. Τερπενοειδή παράγωγα, π.χ. ακονιτίνη, ατισίνη, λυκακονιτίνη.
14. Παράγωγα τροπολόνης, π.χ. κολχικίνης. (5)(6)

ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ ΤΩΝ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΩΝ



Πυρόλιο



Πυρολιδίνη



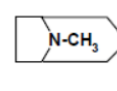
Πυρολιζιδίνη



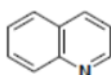
Πυριδίνη



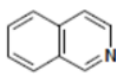
Πιπεριδίνη



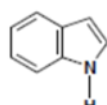
Τροπάνιο



Κινολίνη



Ισοκινολίνη



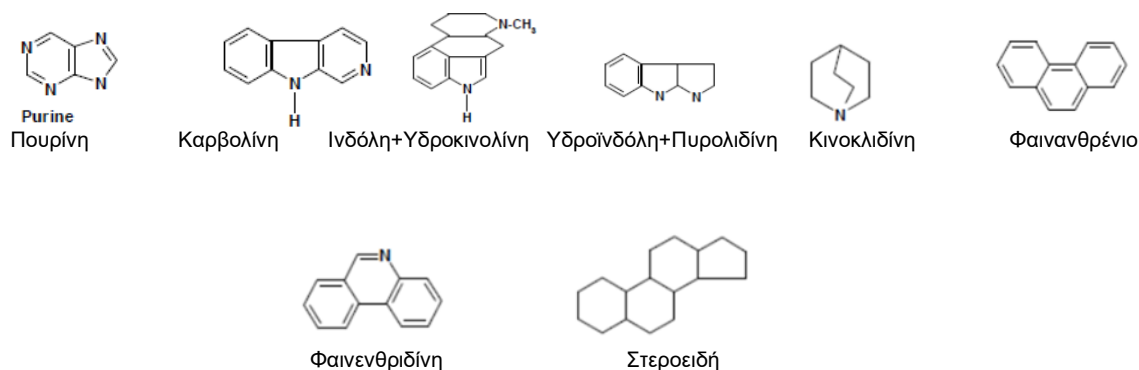
Ινδόλη (Βενζοπυρόλη)



Ιμιδαζόλη



Πυριμιδίνη



1.6. ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- Τα αλκαλοειδή είναι συνήθως άοσμα, άχρωμα, κρυσταλλικά, μη πτητικά, πικρά στερεά.
- Λίγα έχουν χρώμα π.χ. η βερβερίνη και η κολχικίνη είναι κίτρινες.
- Μερικά άχρωμα αλκαλοειδή μπορεί να έχουν έγχρωμα άλατα π.χ. το άλας της υδραστίνης είναι κίτρινο.
- Σε καθαρή κατάσταση, τα αλκαλοειδή και τα άλατά τους είναι κρυσταλλικά στερεά.
- Λίγα είναι ελαιώδη π.χ. αρεκολίνη, κωνειΐνη, νικοτίνη, πιλοκαρπίνη και σπαρτεΐνη.
- Λίγα αλκαλοειδή είναι άμορφα π.χ. εμετίνη. (5)(6)(7)

1.7. ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ

Ελεύθερα αλκαλοειδή:

Συνήθως είναι διαλυτά σε οργανικούς διαλύτες όπως χλωροφόρμιο, αιθέρας ή άλλους μη πολικούς διαλύτες καθώς και κατώτερες αλκοόλες.

Πρακτικά αδιάλυτα ή ελάχιστα διαλυτά στο νερό.

Εξαιρέσεις:

Λίγα αλκαλοειδή είναι ελάχιστα διαλυτά σε οργανικούς διαλύτες π.χ. η μορφίνη σε αιθέρα (1:5000) ενώ η πιλοκαρπίνη και η ναρκεΐνη είναι αδιάλυτα σε αυτούς.

Λίγα αλκαλοειδή είναι διαλυτά στο νερό π.χ. καφεΐνη, εφεδρίνη, κολχικίνη, πιλοκαρπίνη, τομποκουραρίνη και βερβερίνη.(7)

Άλατα αλκαλοειδών:

Γενικά διαλυτά στο νερό.

Λιγότερο διαλυτά σε αλκοόλες.

Αδιάλυτα ή ελάχιστα διαλυτά σε οργανικούς διαλύτες.

Εξαιρέσεις:

Η θειική κινίνη είναι ελάχιστα διαλυτή στο νερό (1:1000)

Λίγα αλκαλοειδή άλατα είναι διαλυτά σε οργανικούς διαλύτες π.χ. Η υδροχλωρική αποατροπίνη είναι διαλυτή σε χλωροφόρμιο.(5)(6)(7)

1.8 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Η επίδραση παραγόντων όπως η έκθεση στο φως, η θερμότητα, το οξυγόνο, τα οξέα και τα αλκάλια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συντήρηση και τον χειρισμό των αλκαλοειδών.

Τα αλκαλοειδή, όπως οι περισσότερες ενώσεις, είναι λιγότερο σταθερά σε μορφή διαλύματος από ό,τι σε στερεή μορφή.

Επίδραση θερμότητας: Τα αλκαλοειδή αποσυντίθενται με τη θερμότητα, εκτός από την καφεΐνη που εξαχνώνεται χωρίς αποσύνθεση.(7)

- **Επίδραση θερμότητας και φωτός παρουσία οξυγόνου:** Τα περισσότερα αλκαλοειδή τριτοταγούς αμίνης μετατρέπονται εύκολα σε οξείδια αζώτου όταν εκτίθενται στο φως και το οξυγόνο σε υψηλή θερμοκρασία.(7)
- **Επίδραση οξέων:** Τα θερμά αραιά οξέα και τα πυκνά ανόργανα οξέα μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση για παραγωγή ανυδρο-ή -απο αλκαλοειδών, π.χ. αφυδάτωση της μορφίνης για την παραγωγή απομορφίνης και της ατροπίνης για την παραγωγή αποατροπίνης. Επίσης μπορεί να προκαλέσουν απομεθυλίωση ορισμένων αλκαλοειδών όπως η κινίνη, η ναρκωτίνη και η κωδεΐνη και σχηματισμό φαινολικών αλκαλοειδών. Τέλος, μπορεί να προκαλέσουν υδρόλυση εστερικών αλκαλοειδών, όπως η ατροπίνη, η ρεσερπίνη, και γλυκοαλκαλοειδών όπως η σολανίνη.(7)
- **Επίδραση αλκαλίων:** Περιλαμβάνει την επίδραση ασθενών, ισχυρών και θερμών αλκαλίων.
Τα ασθενή αλκάλια απελευθερώνουν τα περισσότερα αλκαλοειδή από τα άλατά τους π.χ. αμμωνία. Ισχυρά αλκάλια όπως το δ/μα υδροξειδίου του νατρίου και το υδροξείδιο του καλίου σχηματίζουν άλατα με φαινολικά αλκαλοειδή. Τα θερμά αλκάλια οδηγούν σε υδρόλυση εστερικών αλκαλοειδών π.χ. η ατροπίνη, η κοκαΐνη και η φυσσοστιγμίνη υδρολύονται. Μπορεί επίσης να συμβεί διάσπαση του δακτυλίου λακτόνης π.χ. η πιλοκαρπίνη μετατρέπεται σε άλας πιλοκαρπικού οξέος.(7)

1.9. ΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι χημικές ιδιότητες των αλκαλοειδών διαμορφώνονται από:

- **Το άζωτο στα αλκαλοειδή:** Τα αλκαλοειδή περιέχουν συνήθως ένα άτομο αζώτου, ωστόσο ορισμένα αλκαλοειδή μπορεί να περιέχουν περισσότερα, από ένα έως 5 άτομα αζώτου στο μόριό τους π.χ. η νικοτίνη περιέχει δύο άτομα αζώτου και η εργοταμίνη έχει πέντε άτομα N.
Αυτά τα άτομα αζώτου συνήθως υπάρχουν σε έναν ετεροκυκλικό δακτύλιο. Σε κάποια αλκαλοειδή (π.χ. εφεδρίνη, μεσκαλίνη και κολχικίνη) το άζωτο δεν υπάρχει σε έναν δακτύλιο αλλά σε μια πλευρική αλυσίδα.
- **Τύπο αμινομάδας:** Το άζωτο στα αλκαλοειδή υπάρχει με τη μορφή αμίνης και μπορεί να είναι:
 - ✓ Μια πρωτοταγή αμινομάδα π.χ. νορ-ψευδοεφεδρίνη
 - ✓ Μια δευτεροταγή αμινομάδα π.χ. εφεδρίνη.
 - ✓ Μια τριτοταγή αμινομάδα π.χ. νικοτίνη και ατροπίνη.
 - ✓ Ένα ιόν τεταρτοταγούς αμμωνίου π.χ. τουβοκουραρίνη.

- **Αλκαλικότητα:** Η αλκαλικότητα των αλκαλοειδών οφείλεται στην παρουσία ενός μονήρους ζεύγους ηλεκτρονίων στο άτομο του αμινικού αζώτου, καθώς και στον υβριδισμό του. Όπως και η αμμωνία, σχηματίζουν και αυτά, άλατα με οξέα χωρίς ταυτόχρονη απελευθέρωση νερού. Ο βαθμός ακορεστότητας μειώνει τη βασικότητα (τα αλκαλοειδή πιπεριδίνης με sp^3 υβριδισμό είναι πιο βασικά από τα αλκαλοειδή πυριδίνης με sp^2 υβριδισμό). Επίσης, η παρουσία και η θέση άλλων υποκαταστατών επιδρούν στην αλκαλικότητα.

Τα αλκαλοειδή μπορεί να είναι ουδέτερα ή ελαφρώς όξινα, καθώς μειώνεται η διαθεσιμότητα ηλεκτρονίων στο άτομο του αμινικού αζώτου (π.χ. Ρικινίνη). Μερικά αλκαλοειδή είναι αμφοτερικά λόγω της παρουσίας όξινων ομάδων στο μόριό τους (κεφαλίνη, ναρκεΐνη). Ορισμένα δεν έχουν βασικό χαρακτήρα, αλλά αντιδρούν με τα αντιδραστήρια των αλκαλοειδών (π.χ. κολχικίνη). (7)

1.10 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα αλκαλοειδή παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακευτικών ιδιοτήτων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως:

- Αναλγητικά και ναρκωτικά: π.χ. μορφίνη και στρυχνίνη
- Διεγερτικά του ΚΝΣ: π.χ. καφεΐνη και στρυχνίνη
- Αντικαρκινικά: π.χ. βινκριστίνη, βινμπλαστίνη και ταξόλη
- Μυδριατικά: π.χ. ατροπίνη
- Μυωτικά: π.χ. εσερίνη και πιλοκαρπίνη.
- Αντιασθματικά: π.χ. εφεδρίνη
- Αντιβηχικά: π.χ. κωδεΐνη, λοβελίνη.
- Αντιυπερτασικά: π.χ. ρεζερπίνη
- Χαλαρωτικά λείων μυών: π.χ. ατροπίνη και παπαβερίνη
- Μυοσκελετικά χαλαρωτικά: π.χ. τουβοκουραρίνη.
- Ανθελμινθικά: π.χ. πελλετερίνη και αρεκολίνη.
- Αντιπαρασιτικά: π.χ. κινίνη και εμετίνη. (7)(8)(9)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΤΑ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ: ΚΑΦΕΪΝΗ, ΠΙΠΕΡΙΝΗ, ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ – ΧΡΗΣΗ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λόγω των αξιοσημείωτων βιολογικών δράσεων που εμφανίζουν, αρκετά αλκαλοειδή είναι στόχοι έρευνας της κοσμητολογίας και αρκετά χρησιμοποιούνται από τη βιομηχανία των καλλυντικών ως:

- αντιμικροβιακά (βερβερίνη, σπιλανθόλη)
- αντιοξειδωτικά-αντιγηραντικά (καφεΐνη, βερβερίνη, σπιλανθόλη και καψαϊκίνη)
- για τις δυσχρωμίες (βερβερίνη)
- τη μείωση της κυτταρίτιδας και των ρυτίδων (καφεΐνη, καψαϊκίνη, πιπερίνη, και σπιλανθόλη)
- καταπραΰντικά και αντιφλεγμονώδη (αναταβίνη και πιπερίνη)
- για προστασία από τις βλαβερές συνέπειες της υπεριώδους ακτινοβολίας (καφεΐνη) .

Τις περισσότερες φορές, για την παραγωγή καλλυντικών προϊόντων, χρησιμοποιούνται αλκαλοειδή σε καθαρή μορφή ή χρησιμοποιούνται υδατικά ή αλκοολικά εκχυλίσματά τους. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση ενθυλακωμένων αλκαλοειδών σε διάφορα συστήματα μεταφοράς, όπως λιποσώματα, κυκλοδεξτρίνες και μικροσφαιρίδια βρίσκει μεγάλη εφαρμογή στη βιομηχανία φαρμάκων και καλλυντικών. Τα συστήματα αυτά συνήθως αυξάνουν την ενδοδερμική απορρόφηση, υποστηρίζουν τη σταδιακή αποδέσμευση του ενεργού ή των ενεργών συστατικών και βοηθούν στη σταθερότητα του ενθυλακωμένου συστατικού έναντι της ακτινοβολίας ή της αλληλεπίδρασης του με άλλα συστατικά του προϊόντος.

Συγκεκριμένα αλκαλοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή κρεμών, λοσιόν, масκών προσώπου και μαλλιών, επιθέματα για δερματικά προβλήματα και φλεγμονές, προϊόντων κατά των δυσχρωμιών και αντιγήρανσης, καθώς και κατά της κυτταρίτιδας. Επίσης, αλκαλοειδή χρησιμοποιούνται σε αυξημένη συγκέντρωση σε αμπούλες από επαγγελματίες αισθητικούς, δερματολόγους και πλαστικούς χειρουργούς.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν χρησιμοποιούνται εκχυλίσματα φυτών, καθώς τα επιθυμητά αλκαλοειδή δεν βρίσκονται πάντα σε καθαρή μορφή και εκτός των άλλων προσμίξεων μπορεί να υπάρχουν και αλκαλοειδή που είναι απαγορευμένα για χρήση σε καλλυντικά, σύμφωνα με το Παράρτημα II της Ευρωπαϊκής νομοθεσίας για τα καλλυντικά (Κανονισμός 1223/2009) (ANNEX II, Last update: 30/01/2023 List Of Substances Prohibited In Cosmetic Products). Σχετικά παραδείγματα είναι: η σκοπολαμίνη, η ακονιτίνη, η υπακονιτίνη, η νεοκονιτίνη, η κολχικίνη, η ατροπίνη, η στρυχνίνη, η καμπποθεκίνη, η πιλοκαρπίνη).

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι ότι ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες και έρευνες σχετικά με την αποτελεσματικότητα αλκαλοειδών γνωστών για την καλλυντική τους δράση, υπάρχουν ελάχιστες για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση τους σε καλλυντικά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, τόσο στη σύνθεση (formula) όσο και στη δοσολογία ενός καλλυντικού προϊόντος με αλκαλοειδή έτσι ώστε η

προσλαμβάνουσα ποσότητα του/των αλκαλοειδών από το ανθρώπινο δέρμα να είναι μέσα σε ανεκτά και ασφαλή όρια. (10)

2.2. ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η γήρανση είναι μια φυσική και αναπόφευκτη διαδικασία όλων των ζωντανών οργανισμών.

Ως γήρανση ορίζεται: η συσσώρευση αλλαγών στα κύτταρα, τους ιστούς ή τα όργανα με την πάροδο του χρόνου, που οδηγεί σε προοδευτική απώλεια δομής και λειτουργίας και η εμφάνισή της εξαρτάται από το γονιδίωμα και τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου.

Η γήρανση του δέρματος είναι μια αργή και πολύπλοκη διαδικασία όπου λαμβάνουν χώρα μηχανισμοί, που προέρχονται είτε από τον ίδιο τον οργανισμό, είτε από εξωτερικές πηγές, οι οποίοι προκαλούν αλλαγές στο δέρμα όπως λέπτυνση, ξηρότητα, χαλαρότητα, ευθραυστότητα, διευρυμένοι πόροι, λεπτές γραμμές και ρυτίδες.

Η εγγενής γήρανση εμφανίζεται ως φυσική συνέπεια των ανθρώπινων φυσιολογικών αλλαγών κατά την διάρκεια της ζωής και από το γονιδίωμα, ενώ εξωγενείς πηγές μπορούν να επιταχύνουν δραστικά αυτή τη διαδικασία, με αθροιστική έκθεση σε εξωτερικούς επιβλαβείς παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία, η ατμοσφαιρική ρύπανση και μολυσματικούς παράγοντες που προκαλούν αλλοιώσεις και βλάβες του δέρματος.

Το οξειδωτικό στρες, η κύρια αιτία της επιταχυνόμενης-εξωγενούς γήρανσης του δέρματος, μπορεί να οριστεί ως μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA. Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχει ένα ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα για την αντιμετώπιση του «φυσιολογικού» οξειδωτικού στρες, το οποίο περιλαμβάνει αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, και μη ενζυματικές ενώσεις όπως γλουταθειόνη, ουβικινόνη (συνένζυμο Q10) και το λιποϊκό οξύ. Ταυτόχρονα, το ανθρώπινο σώμα λαμβάνει εξωγενώς, μέσω της διατροφής αντιοξειδωτικές ουσίες όπως ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) τοκοφερόλες (βιταμίνη E), καροτενοειδή και διάφορες φαινολικές ενώσεις που περιέχονται στις τροφές. Όταν στα κύτταρα υπάρχουν υπερβολικά επίπεδα οξειδωτικών ουσιών ή/και έχουν εξαντληθεί οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί του οργανισμού, εμφανίζεται το οξειδωτικό στρες. Σε κανονικές συνθήκες, οξειδωτικές ουσίες υπάρχουν ως φυσικά παραπροϊόντα φυσιολογικών διεργασιών στα μιτοχόνδρια, στα υπεροξεισώματα και στην πλασματική μεμβράνη και έχουν θετικές φυσιολογικές επιδράσεις στα κύτταρα, στη διαφοροποίησή τους, τον πολλαπλασιασμό τους και στη μετάδοση της πληροφορίας.

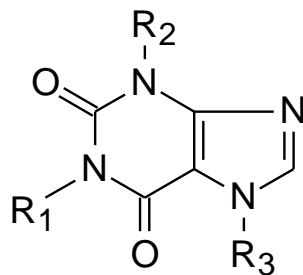
Στην εξωτερική επιφάνεια της επιδερμίδας η κεράτινη στοιβάδα μαζί με ένα υδρολιπιδικό φιλμ, δημιουργούν φράγμα έναντι των επιθέσεων των εξωτερικών παραγόντων. Το εσωτερικό παχύ στρώμα του δέρματος, το χόριο, αποτελείται από

νερό, ελαστίνη και ίνες κολλαγόνου, είναι πλούσιο σε λιπώδη κύτταρα και προστατεύει το σώμα από ποικίλες διαταραχές.

Η απώλεια της δομικής πρωτεΐνης (κολλαγόνο τύπου 1) στο χόριο, είναι η κύρια αιτία σχηματισμού των λεπτών γραμμών-ρυτίδων. Η γήρανση του δέρματος σχετίζεται με τη μείωση της παραγωγής κολλαγόνου και με αυξημένα επίπεδα ορισμένων μεταλλοπρωτεϊνών (MMP), κυρίως MMP-1 και ελαστάσης, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διάσπαση του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες αυξάνουν κι' άλλο τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1, MMP-3 και MMP-9) συμβάλλουν στην περαιτέρω στην υποβάθμιση του κολλαγόνου και των συνδετικών ιστών του δέρματος. (11, 12)

2.3. ΚΑΦΕΪΝΗ

Η Καφεΐνη (ή 1,3,7-τριμέθυλο ξανθίνη) (ονομασία IUPAC: 1,3,7-Trimethylpurine-2,6-dione) είναι ένα πολύ γνωστό αλκαλοειδές και ανήκει στην ομάδα των μεθυλοξανθινών. Υπάρχει σε περισσότερα από 60 είδη φυτών σε όλο τον κόσμο. Είναι λευκή, κρυσταλλική σκόνη, με πικρή γεύση, άοσμη και ελαφρώς διαλυτή σε νερό και αιθανόλη. Ο μοριακός της τύπος είναι $C_8H_{10}N_4O_2$ και το μοριακό του βάρος 194,19 g / mol.



$R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$: καφεΐνη (1, 3, 7-τριμεθυλοξανθίνη)



Παρουσιάζει διεγερτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και στο μεταβολισμό και έχει χρόνο ημιζωής από 3,1 έως 6,7 ώρες στο ανθρώπινο αίμα. Οι μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης περιλαμβάνουν:

- ✓ την ευαισθητοποίηση των μηχανισμών απελευθέρωσης ασβεστίου στο κυτταρικό δίκτυο,
- ✓ την αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), που προκαλείται από την αναστολή της φωσφοδιεστεράσης (η αναστολή της PDE αυξάνει τη συγκέντρωση cAMP στα κύτταρα και ανεβάζει την αρτηριακή πίεση) και
- ✓ τον ανταγωνισμό στους υποδοχείς της αδενοσίνης. Η καφεΐνη και η αδενοσίνη μπορούν να επηρεάσουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως ακετυλοχολίνη, ντοπαμίνη, νορ-αδρεναλίνη, αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και σεροτονίνη, τα οποία ενισχύουν τη διάθεση, τονώνουν τον οργανισμό, βελτιώνουν τη συγκέντρωση και εξαλείφουν τη σωματική κόπωση.

Αρκετά καλλυντικά προϊόντα έχουν ως ισχυρισμό ότι η τοπική χρήση της καφεΐνης μπορεί

- να μειώσει την κυτταρίτιδα και το τοπικό πάχος,
- να δράσει αντιγηραντικά,
- να εξαλείψει τους μαύρους κύκλους και το πρήξιμο των ματιών.

Στα προϊόντα περιποίησης μαλλιών υπάρχει ο ισχυρισμός της τόνωσης, της ανάπτυξης των μαλλιών και της μείωσης της τριχόπτωσης. (13)

Διείσδυση της καφεΐνης μέσω του δερματικού φραγμού :

Η ικανότητα των ενεργών συστατικών ενός καλλυντικού να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των κυττάρων και τις άλλες διεργασίες που συμβαίνουν στο δέρμα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ικανότητα αυτών των μορίων να διεισδύσουν τον δερματικό φραγμό. Η καφεΐνη χρησιμοποιείται συχνά ως υδρόφιλη πρότυπη ουσία σε πειράματα διείσδυσης στο δέρμα.

Υπάρχουν κάποιες διαφορές στην απορρόφηση της καφεΐνης στους Ασιάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, και στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες πιθανώς, διότι υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός ιδρωτοποιών αδένων στους Ασιάτες και στους άνδρες, αντίστοιχα.

Σε μελέτες, η μέγιστη απορρόφηση καφεΐνης μέσω του ανθρώπινου δέρματος βρέθηκε να είναι $2,24 \pm 1,43 \text{ g/cm}^2 / \text{h}$, και επιτεύχθηκε σε 100 λεπτά μετά την τοπική εφαρμογή *in vivo*.

Μετά από 24 ώρες, η μεγαλύτερη συγκέντρωση καφεΐνης (280 μg/ιστό) εντοπίστηκε στην επιδερμίδα, ενώ η χαμηλότερη ποσότητα (50 μg/ιστό) ανιχνεύθηκε στο χόριο. Επίσης, ο τύπος του γαλακτώματος επηρεάζει τη διαδερμική απορρόφηση της καφεΐνης: παρατηρήθηκε αυξημένη διαπερατότητα σε νανογαλακτώματα W/O σε σύγκριση με υδατικά διαλύματα καφεΐνης.

Σε *in vitro* πειράματα διαδερμικής απορρόφησης, χρησιμοποιώντας κάθετα στατικά κύτταρα διάχυσης, που είναι γνωστά ως Franz κύτταρα, εξετάστηκε η απορρόφηση της καφεΐνης ενθυλακωμένης σε μικροσφαιρίδια, και αποδείχθηκε ότι μετά από 24 ώρες, η συνολική ποσότητα καφεΐνης σε μικροσφαιρίδια που απορροφήθηκε, ήταν δύο φορές υψηλότερη από αυτή από ένα απλό υδατικό διάλυμα Καφεΐνης (22,6% έναντι 9,99%). Μετά από 72 ώρες έκθεσης, ανιχνεύεται 15,3% ελεύθερη Καφεΐνη και 27,8% ενθυλακωμένης μορφής. (10, 11)

Αντιοξειδωτικές-αντιγηραντικές ιδιότητες της καφεΐνης:

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) επιταχύνει τη γήρανση στο δέρμα, μειώνει τη σύνθεση του προκολλαγόνου, επηρεάζει τις ίνες κολλαγόνου, μειώνει την ελαστικότητα του δέρματος, προκαλεί διαστολή και ρήξη των αιμοφόρων αγγείων του δέρματος, διεγείρει το σχηματισμό ρυτίδων, κηλίδων και δυσχρωμιών, και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του δέρματος, όπως μελάνωμα.

Η UV ακτινοβολία αυξάνει επίσης την παραγωγή ελεύθερων ριζών, και προωθεί και έμμεσα έτσι τη γήρανση του δέρματος.

Η αντιοξειδωτική δράση της καφεΐνης λαμβάνει χώρα μέσω διάφορων μηχανισμών με κυριώτερους τους παρακάτω:

- Μηχανισμός RAF(radical adduct formation): καφεΐνη + OH \cdot \longrightarrow καφεΐνη-OH \cdot
- Μηχανισμός HAT(hydrogen atom transfer): καφεΐνη + OH \cdot \longrightarrow καφεΐνη(-H) \cdot + H₂O
- Μηχανισμός SET(single electron transfer): καφεΐνη + OH \cdot \longrightarrow καφεΐνη \cdot^+ + OH \cdot

Αποδείχθηκε ότι η καφεΐνη ως αντιοξειδωτικό είναι:

- ισχυρά αποτελεσματική έναντι των ριζών υδροξυλίου (OH \cdot) και ριζών αλκοξυλίου (RO \cdot),
- ελάχιστα αποτελεσματική έναντι των ριζών υδροπεροξυλίου (HOO \cdot),
- αναποτελεσματική έναντι των ριζών υπεροξειδίου (O₂ \cdot^-), και υπεροξυ- (ROO \cdot),

Επίσης, η καφεΐνη επιδρά στα κατεστραμμένα από την υπεριώδη ακτινοβολία ανθρώπινα δερματικά κύτταρα προκαλώντας κυτταρικές διαιρέσεις και απόπτωση πριν αυτά αρχίσουν να μεταμορφώνονται σε καρκινικά κύτταρα. Θεωρείται ότι η καφεΐνη σε συγκέντρωση 2 mM αναστέλλει το cAMP PDE, αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του cAMP και προάγει την απόπτωση σε κατεστραμμένα από την υπεριώδη ακτινοβολία ανθρώπινα κερατινοκύτταρα.

Μελέτες έχουν υποδείξει ότι η καφεΐνη και η καφεΐνη+ βενζοϊκό νάτριο μπορεί να είναι χρήσιμα ως αντηλιακά και για την αντιμετώπιση του καρκίνου το δέρματος. Στις μελέτες αυτές φαίνεται ότι η εφαρμογή καφεΐνης +βενζοϊκού νατρίου ήταν πιο ενεργή από ότι η καφεΐνη μόνη της.

Τέλος, *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η καφεΐνη αναστέλλει τη δράση της κολλαγενάσης, της μεταστάσης και της τυροσινάσης. (10,15-18)

Η δράση της καφεΐνης στη μικροκυκλοφορία του αίματος:

Η καφεΐνη μπορεί να βελτιώσει τη μικροκυκλοφορία του αίματος. Σε μελέτη φαίνεται, ότι ένα διάλυμα καφεΐνης 7% μείωσε την κυτταρίτιδα και βελτίωσε την μικροκυκλοφορία σε όλες τις γυναίκες που συμμετέχουν στο πείραμα. Επίσης, υπήρξε σημαντική μείωση της περιφέρειας των μηρών σε περισσότερες από το 80% των περιπτώσεων και μείωση της περιφέρειας του ισχίου στο 67,7% μετά από 1 μήνα θεραπείας και αύξηση της ελαστικότητας.

Η τοπική χρήση καφεΐνης βελτιώνει τη ροή του αίματος συστέλλοντας τα αιμοφόρα αγγεία. Ως εκ τούτου, αυτό το αλκαλοειδές φαίνεται να μειώνει τους μαύρους κύκλους και το πρήξιμο στην περιοχή των ματιών, αν και περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν προς αυτή την κατεύθυνση δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή και αναζήτηση στην κατάλληλη σύνθεση(formula) του προϊόντος-στόχου. (10, 19, 20)

Η καφεΐνη κατά της κυτταρίτιδας:

Η κυτταρίτιδα δημιουργείται από διαταραχή στη φυσιολογική λειτουργία του συνδετικού υποδερμικού ιστού που χαρακτηρίζεται από:

- ✓ ανεπάρκεια της κυκλοφορίας του αίματος και της λέμφου
- ✓ τοπική αύξηση λίπους και αύξηση του όγκου των λιποκυττάρων,
- ✓ συσσώρευση νερού και τοξινών.

Η λιπόλυση είναι μια διαδικασία αποδόμησης των λιπιδίων από τα λιποκύτταρα με τη βοήθεια των λιποπρωτεϊνικών λιπασών και οδηγεί σε σχηματισμό λιπαρών οξέων και γλυκερίνης. Οι λιπάσες που εντοπίζονται στη μεμβράνη των

λιποκυττάρων μπορούν να ενεργοποιηθούν ή να ανασταλούν από τις κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη και αδρεναλίνη) και τις ορμόνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη και αδρενοκορτικοτροπίνη). Αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, γλυκαγόνη και αδρενοκορτικοτροπίνη ενεργοποιούν τις λιπάσες, ενώ η ινσουλίνη αναστέλλει την δραστηριότητα τους. Η καφεΐνη μπορεί να επηρεάσει την έκκριση της κατεχολαμίνης, αυξάνει τη συγκέντρωση του cAMP στα κύτταρα και ενεργοποιεί την ορμονοευαίσθητη λιπάση (Hormone Sensitive Lipase, HSL) στη διαδικασία λιπόλυσης. Επίσης μπλοκάρει τους αδρενεργικούς υποδοχείς, αποτρέποντας έτσι την υπερβολική συσσώρευση λίπους επιταχύνοντας έτσι τη λιπόλυση. Η καφεΐνη διεγείρει επίσης τη λιπόλυση μέσω την αναστολής της δραστηριότητας της φωσφοδιεστεράσης (Phosphodiesterase, PDE), αυξάνοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα cAMP στα λιποκύτταρα. Στη συνέχεια η καφεΐνη ενεργοποιεί την HSL, η οποία συμμετέχει στην αποικοδόμηση των τριγλυκεριδίων κατά τη διαδικασία της λιπόλυσης και της μείωσης της κυτταρίτιδας. Η καφεΐνη διεγείρει επίσης την αποσυμφόρηση της λέμφου στον λιπώδη ιστό απομακρύνοντας το συσσωρευμένο λίπος, τις τοξίνες και περιττές ουσίες. (10,16,19)

Η καφεΐνη στην ανάπτυξη των μαλλιών:

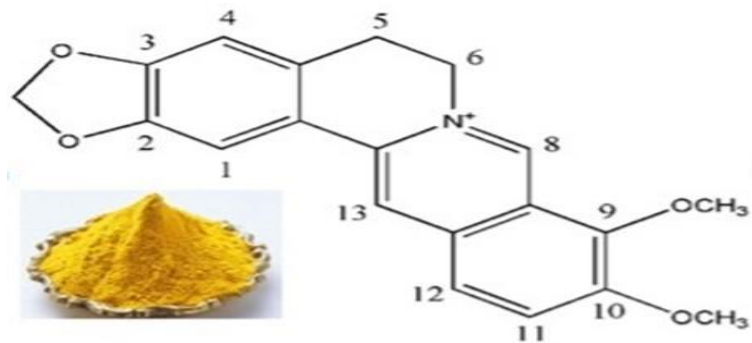
Η 5α-αναγωγάση είναι ένα ένζυμο που μετατρέπει την ανδρική ορμόνη, τεστοστερόνη στην πιο ενεργή διυδροτεστοστερόνη (DHT), η οποία ευθύνεται για τη ανδρογενετική αλωπεκία. Ιδιαίτερα ευαίσθητα στη δράση της DHT είναι τα τριχοθυλάκια, όπου η παρουσία της έχει ως αποτέλεσμα μια μειωμένη και σύντομη αναγεννητική φάση στον κύκλο ανάπτυξης της τρίχας, με αποτέλεσμα οι περισσότερες τρίχες να περνούν στην τελογενή φάση με τα μαλλιά να πέφτουν, τα τριχοθυλάκια να συρρικνώνονται και οι ρίζες των μαλλιών να μειώνονται. Τα νέα, αναπτυσσόμενα μαλλιά είναι πιο λεπτά και πιο κοντά, και μετά από αρκετούς κύκλους τριχοφυΐας, τα μαλλιά παύουν να μεγαλώνουν.

Έρευνες έχουν δείξει ότι η καφεΐνη αναστέλλει τη δραστηριότητα του ενζύμου 5α-αναγωγάσης και προάγει την ανάπτυξη της τρίχας. Φαίνεται ότι η χρήση της καφεΐνης, ακόμα και σε ποσοστά 0,001-0,005% μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική διέγερση και ανάπτυξη των τριχοθυλακίων (*in vitro* δοκιμές). Η ευεργετική δράση της καφεΐνης στην ανάπτυξη της τρίχας μπορεί επίσης να ενισχυθεί από την ικανότητά της να αναστέλλει το ένζυμο PDE (φωσφοδιεστεράση). Η αναστολή της δραστηριότητας της PDE αυξάνει την συγκέντρωση του cAMP, διεγείροντας την κυτταρικό μεταβολισμό. Η καφεΐνη, επίσης, χαλαρώνει τις λείες μυϊκές ίνες κοντά στον θύλακα της τρίχας με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη παροχή θρεπτικών συστατικών μέσω των αιμοφόρων αγγείων. Η καφεΐνη, τέλος, διεγείρει την μικροκυκλοφορία των τριχοειδών αγγείων στο δέρμα του κεφαλιού, συμβάλλοντας έτσι στη θρέψη των μαλλιών. (10, 16, 19)

2.4. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ

Η βερβερίνη (ονομασία IUPAC: 9,10-Dimethoxy-7,8,13,13a-tetrahydro-2'H-[1,3]dioxolo[4',5':2,3]berbin-7-ium) είναι ένα άλας τεταρτοταγούς αμμωνίου από την ομάδα των αλκαλοειδών βενζυλο-ισοκινολίνης, που βρίσκεται σε φυτά όπως όπως το *Berberis vulgaris*, το *Berberis aristata*, το *Mahonia aquifolium* (σταφύλι Oregon), το *Hydrastis canadensis* (Υδραστίς η καναδική), *Phellodendron amurense* (δέντρο φελλού Amur), *Coptis chinensis* (γνωστό ως κινεζικό χρυσό νήμα), *Tinospora cordifolia*, *Argemone mexicana* (φραγκόσυκο) και *Eschscholzia californica* (Καλιφορνέζικη παπαρούνα).

Η βερβερίνη, στα φυτά βρίσκεται συνήθως στο ρίζωμα, στους μίσχους και στο φλοιό.



Βερβερίνη

Λόγω του κίτρινου χρώματος της δρόγης, τα είδη *Berberis* spp. χρησιμοποιήθηκαν για τη βαφή μαλλιού, δέρματος και ξύλου. Υπό το υπεριώδες φως, η βερβερίνη εμφανίζει έναν ισχυρό κίτρινο φθορισμό, καθιστώντας την χρήσιμη στην ιστολογία για τη χρώση της ηπαρίνης στα μαστοκύτταρα. Ως φυσική βαφή, η βερβερίνη έχει χρωματικό δείκτη 75160 (Color Index C.I).

Έχει χρησιμοποιηθεί τόσο στην Παραδοσιακή Κινεζική Ιατρική (Traditional Chinese Medicine, TCM) όσο και στο Ινδικό Παραδοσιακό Σύστημα Ιατρικής Αγιουρβέδα για τη θεραπεία πληγών, γαστρεντερικών παθήσεων και μικροβιακών λοιμώξεων.

Έχει αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση.

Η βερβερίνη ερευνάται εκτενώς ως φυσικό υποκατάστατο φαρμάκων με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι πολλών τύπων δερματικών παθήσεων συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος. Ωστόσο, η υδροφιλικότητά της (τιμή log P: -1.5) περιορίζει τη διαπερατότητά της στις εσωτερικές στοιβάδες του δέρματος.

Πρόσφατα, η βερβερίνη βρέθηκε στο επίκεντρο του δυτικού κόσμου λόγω της ικανότητάς της να ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων και να ενεργοποιεί το «ένζυμο της μακροζωΐας» AMPK (ενεργοποιημένη με AMP πρωτεϊνική κινάση) που είναι ο «κύριος διακόπτης» του μεταβολισμού. Όταν τα επίπεδα ATP (στο κυτταρικό κέντρο) είναι χαμηλά, η βερβερίνη ενεργοποιεί την AMPK, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει την αναπλήρωση των αποθεμάτων ATP στα κύτταρα.

Κάποιες μελέτες αναφέρουν αντιοξειδωτικές και αντιρυτιδικές δράσεις της βερβερίνης.

Αποδείχθηκε ότι μπορεί να μειώσει την παραγωγή ROS με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση και να προάγει τη σύνθεση του υαλουρονικού οξέος. Επίσης, βρέθηκε ότι μειώνει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-2 και MMP-9, που σχετίζονται με την αποικοδόμηση του κολλαγόνου και το σχηματισμό ρυτίδων και να αυξάνει την έκφραση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών όπως αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών -1 και -2 (Tissue Inhibitor metalloproteinases -1 και 2, TIMP-1 και TIMP-2) TIMP-1 και TIMP-2. Επιπλέον, αποδείχθηκε η ανασταλτική δράση της βερβερίνης στην προφλεγμονώδη κυτοκίνη (Tumor Necrosis Factor, TNF-α).

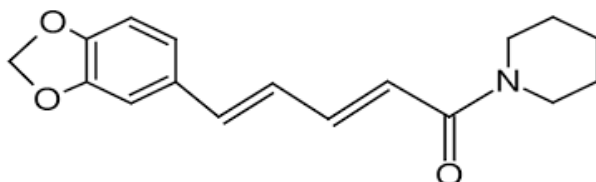
Η βερβερίνη πιθανόν να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη και θεραπεία διαταραχών μελάγχρωσης του δέρματος. Φαίνεται να εξασθενεί την παρουσία της ορμόνης α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone) που επάγει την έκφραση MITF μέσω φωσφορυλίωσης Krebs, οδηγώντας σε αναστολή των μελανογόνων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένης της τυροσινάσης. Αποτελέσματα έδειξαν ότι η τοπική εφαρμογή με βερβερίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση στη φωσφορυλίωση των PI3K/AKT, ERK και GSK3β, αναστολή δραστηριότητας τυροσινάσης και αναστολή σύνθεσης μελανίνης.

Τέλος, η χρήση βερβερίνης σε συγκεντρώσεις 50, 100 και 200 μg/mL παρουσίασε σημαντική αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση κατά του *Staphylococcus aureus* και διάφορων στελεχών *Candida* spp. Η βερβερίνη βρέθηκε να είναι μέτρια δραστική έναντι κάποιων συνήθων βακτηρίων, ζυμομυκήτων και μυκήτων.

Η τιμή IC₅₀ για το *Staphylococcus aureus* ήταν 14,6 mg/L, για το *Bacillus subtilis* 143 mg/L, για το *Pseudomonas aeruginosa* S(ευαίσθητο στέλεχος) 39,8 mg/L, για το *P. aeruginosa* R(ανθεκτικό στέλεχος) 99,2 mg/L, για το *Escherichia coli* S(ευαίσθητο στέλεχος) 73,2 mg/L, για το *Escherichia coli* R (ανθεκτικό στέλεχος) 87,0 mg/L και για το *Zoogloea ramigera* 145 mg/L. (10, 12, 21-24)

2.5. ΠΙΠΕΡΙΝΗ, ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΠΙΠΕΡΙΝΗ

Η πιπερίνη με ονομασία IUPAC: (2E,4E)-5-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(piperidin-1-yl)penta-2,4-dien-1-one), ανήκει στην ομάδα αλκαλοειδών πιπεριδίνης. Η πιπερίνη μπορεί να ληφθεί από το μαύρο πιπέρι (*Piper nigrum* L.).



Πιπερίνη



Το μαύρο πιπέρι έχει ποικιλία βιολογικών ιδιοτήτων, που κυμαίνονται από τη διέγερση των πεπτικών ενζύμων του παγκρέατος έως τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε πολλά αυτοάνοσες ασθένειες και για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας

ορισμένων φαρμάκων. Αυτό το φυτό, λόγω της περιεκτικότητας σε πιπερίνη και των παράγωγων της, έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον της δερματο-κοσμετολογίας. Η τετραϋδροπιπερίνη αποτελεί παράγωγο της πιπερίνης και επιδεικνύει υψηλή ανεκτικότητα από το ανθρώπινο δέρμα χωρίς ερεθισμούς. Οι μηχανισμοί δράσης της πιπερίνης και τετραϋδροπιπερίνης ως ενισχυτικού διαπερατότητας ουσιών διαμέσου του δέρματος δεν έχουν επακριβώς διασαφηνιστεί. Από *in vivo* και *in vitro* μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μηχανισμοί αυτοί ίσως έχουν σχέση είτε με την αύξηση της ρευστότητας της κυτταρικής μεμβράνης είτε με την αύξηση της συγγένειας του ενεργού συστατικού/πιπερίνη, τετραϋδροπιπερίνη με την κυτταρική μεμβράνη. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η τετραϋδροπιπερίνη ως λιπόφιλο μόριο μπορεί να αυξήσει την διαλυτότητα των μεσοκυττάρων λιπιδίων του δέρματος με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας των ενεργών συστατικών/ πιπερίνη, τετραϋδροπιπερίνη.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε κύτταρα 3T3-L1, καταδείχθηκε ότι η πιπερίνη, επηρεάζοντας τους υποδοχείς, που ελέγχουν μεταβολικούς δρόμους και τη λιπογένεση (όπως PPAR γ κ.α.) επηρεάζει τη μεταγραφή των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η διαδικασία απορρόφησης των ενεργών συστατικών μέσω του δέρματος. Αυτή η ιδιότητα της πιπερίνης και της τετραϋδροπιπερίνης βρίσκει εφαρμογή σε κρέμες προσώπου ή λοσιόν.

Τέλος, η πιπερίνη, όπως και η καφεΐνη, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα απώλειας βάρους. Διεγείροντας τις νευρικές απολήξεις στο γαστρεντερικό σωλήνα, η πιπερίνη ενεργοποιεί την έκκριση των πεπτικών ενζύμων (παγκρεατική λιπάση, αμυλάση, θρυψίνη και χυμοθρυψίνη), έτσι ώστε τα συστατικά της τροφής να αφομοιώνονται καλύτερα. (25-28)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΑ ΜΑΚΡΟΦΥΚΗ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ - JANIA RUBENS

3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΑ ΜΑΚΡΟΦΥΚΗ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Στα πλαίσια της ανάπτυξης νέων, “πράσινων” καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων, τα θαλάσσια μακροφύκη χρήζουν ιδιαίτερης σημασίας και προσοχής, λόγω των εξαιρετικά πλούσιων βιοδραστικών συστατικών τους .

Τα φύκη είναι μία ετερογενής ομάδα φωτοσυνθετικών οργανισμών που απαντώνται κυρίως στο θαλάσσιο περιβάλλον, αλλά και σε υφάλμυρα και γλυκά νερά, καθώς και σχεδόν σε όλα τα οικοσυστήματα, και διακρίνονται σε μικροφύκη και μακροφύκη. Τα μακροφύκη είναι μία πολυφυλετική ομάδα πολυκύτταρων ευκαρυωτικών φωτοσυνθετικών οργανισμών και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, αντιπροσώπους φαιοφυκών (φύλο Ochrophyta, βασίλειο Chromista), ροδοφυκών (φύλο Rhodophyta, βασίλειο Plantae) και χλωροφυκών (φύλο Chlorophyta, βασίλειο Plantae).

Ροδοφύκη: οι χρωστικές που χρησιμοποιούν για τη φωτοσύνθεση τους είναι η φυκοερυθρίνη και η φυκοκυανίνη, οι οποίες υπερτερούν της χλωροφύλλης α, του β-καροτένιου και άλλων ξανθοφυλλών.

Φαιοφύκη: οι χρωστικές που χρησιμοποιούν για τη φωτοσύνθεση τους είναι κατά κύριο λόγο η φυκοξανθίνη και δευτερευόντως οι χλωροφύλλες α και γ, το β-καροτένιο και άλλες ξανθοφύλλες.

Χλωροφύκη: οι χρωστικές που χρησιμοποιούν για τη φωτοσύνθεση τους είναι οι χλωροφύλλες α και β και δευτερευόντως το β-καροτένιο και άλλες ξανθοφύλλες.

Τα μακροφύκη αποτελούν πλούσια πηγή πρωτεϊνών και απαραίτητων αμινοξέων, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, υδατανθράκων και πολυσακχαριτών, ιχνοστοιχείων (K, Na, Mg, Ca), βιταμινών (A, E, σύμπλεγμα B), φυτικών ινών και βιοδραστικών δευτερογενών μεταβολιτών (στερόλες, καροτενοειδή, τερπένια, φαινολικά συστατικά, κ.ά.). Για τον λόγο αυτό, τα μακροφύκη έχουν βρεθεί στο επίκεντρο πολλών μελετών και τα συστατικά τους βρίσκουν πολυάριθμες εφαρμογές στις βιομηχανίες τροφίμων, συμπληρωμάτων διατροφής και καλλυντικών

Τυπικές εφαρμογές χρήσης μακροφυκών και παραγώγων τους στα καλλυντικά προϊόντα παρατίθενται στη συνέχεια:

- Άγαρ : υδροκολλοειδές που εξάγεται από διάφορα είδη κόκκινων φυκών. Η ιδιότητά του να σχηματίζει γέλη βρίσκει εφαρμογή στη χρήση του ως πηκτικό μέσο και σταθεροποιητικός παράγοντας γαλακτωμάτων.
- Αλγινικό οξύ: κύριος πολυσακχαρίτης των καφέ φυκών που σχηματίζει υδροπηκτώματα παρουσία δισθενών κατιόντων που χρησιμοποιούνται ως πηκτωματοποιητές, σταθεροποιητές και ως μέσο δημιουργίας φιλμ (για μάσκες ομορφιάς)
- Καραγενάνες: πολυσακχαρίτης, άλας της ασταθούς καραγενίνης που εξάγεται από τα κόκκινα φύκη με ιδιότητες ζελατινοποίησης και χρησιμοποιούνται ευρέως σε οδοντόκρεμες, λοσιόν, προϊόντα μαλλιών, αποσμητικά κ.α..
- Πορφυράνη: θειικός πολυσακχαρίτης που εξάγεται από κόκκινα φύκη με χρήση ως λευκαντικό- skin lightening και αντιφλογιστικό.
- Λαμιναρίνη ή Λευκοσίνη: μικρού μεγέθους γλυκάνη που εξάγεται σε ένα μεγάλο ποσοστό από καφέ φύκη με κύρια χρήση ως αντικυτταριδικό βιοδραστικό συστατικό.

- Παράγωγα φουκόζης ως θειικοί πολυσακχαρίτες (Fucans): χρήση ως αντιφλεγμονώδης παράγων, επουλωτικό πληγών, καταπραυντικό πόνου μυών και αρθρώσεων, κατά της UV ακτινοβολίας, αναστολέας τυροσινάσης.
- Ουλβάνες (Ulvan): θειικοί ετερο-πολυσακχαρίτες, που εξάγονται από φύκη του γένους *Ulva* (μαρούλι της θάλασσας) και που διαθέτουν ιδιότητες ζελατινοποίησης, αλλά και αντιγηραντικές.
- Mycosporine-like amino acids (MAAs) - αμινοξέα που μιμούνται την μυκοσπορίνη: ομάδα δευτερογενών μεταβολιτών των θαλάσσιων οργανισμών και κυρίως των κόκκινων φυκών που προστατεύουν από την UV ακτινοβολία και ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
- Χρωστικές (pigments): Χλωροφύλλες, καροτενοειδή και φυκοχολίνες προσδίδουν στα φύκη ποικίλους χρωματισμούς αλλά και επιθυμητές καλλυντικές ιδιότητες(π.χ. αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδη)
- Φαινολικές ενώσεις: το θαλάσσιο βασίλειο (καφέ φύκη) διαθέτει κατά αποκλειστικότητα τις πολύτιμες φλοροταννίνες με αξιόλογη καλλυντική δράση (αντιαλλεργική, αντιρυτιδική, αντιγηραντική, λευκαντική).

Τα φύκη στα καλλυντικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μικροτεμαχισμένη μορφή πούδρας ή ως εκχυλίσματα. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι πρώτες ύλες καλλυντικών που προέρχονται από φύκη είναι αρκετά πολύπλοκη διαδικασία και απαιτούνται ειδικά πρωτόκολλα και τεχνογνωσία. Η επικύρωση της ποσοτικοποίησης(%) της σύνθεσης σε συστατικά (ενεργά ή μη) είναι δύσκολη όπως για όλα τα φυσικά προϊόντα. Τα προϊόντα που βασίζονται σε φύκη πρέπει να παρασκευάζονται σύμφωνα με ένα σύνολο κανόνων και προτύπων, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους από τους επιμολυντές τους, όπως τα φυτοφάρμακα και τα βαρέα μέταλλα. Εκχυλίσματα από βιομάζα φυκών παράγονται με τις κλασικές μεθόδους εκχύλισης με κατάλληλα επιλεγμένους διαλύτες (αιθυλική αλκοόλη, προπυλενογλυκόλη, φυτικά έλαια). Ωστόσο, η πιο αποτελεσματική μέθοδος θεωρείται η εκχύλιση με υπερκρίσιμο CO₂ (Supercritical Extraction, SPE) που έχει και τις ιδιότητες «πράσινου διαλύτη». (29-32)

3.2 ΤΟ ΜΑΚΡΟΦΥΚΟΣ JANIA RUBENS

Το κόκκινο θαλάσσιο μακροφύκος *Jania rubens* ανήκει στην οικογένεια *Corallinaceae*, και διαθέτει μοναδικά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Περιέχει, μέσω βιοχημικής συσσώρευσης, μεγάλες ποσότητες CaCO₃, σε μορφή ασβεστίτη, ιδιότητά που το καθιστά πολύ σκληρό και ανθεκτικό στη διάβρωση, γι'αυτό και θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά δομικά στοιχεία των κοραλλιογενών υφάλων.



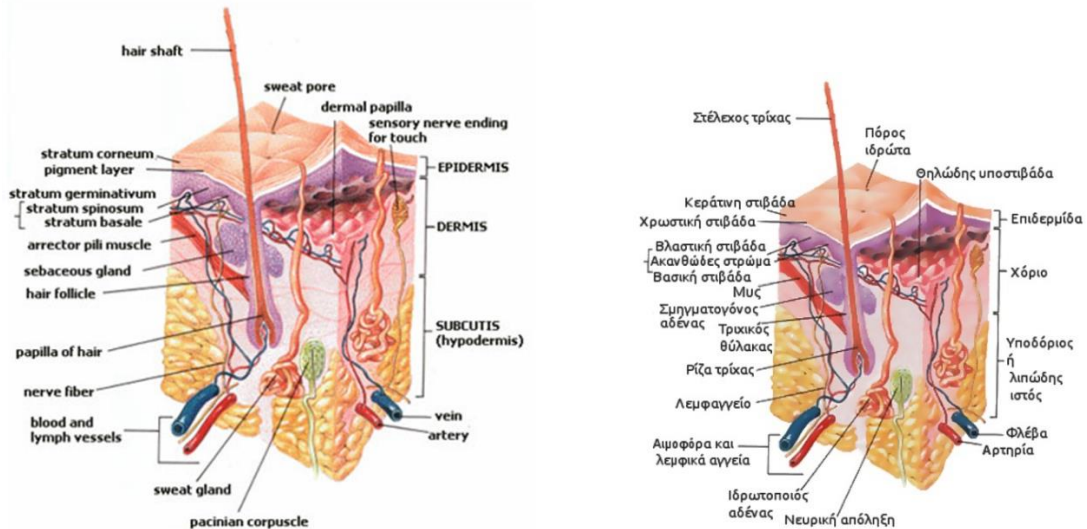
Πηγή: Wikipedia

Παρουσιάζει μια εξαιρετική ικανότητα δέσμευσης ιχνοστοιχείων (Cu, Zn, Mn, Ca, Na, Mg και K) που βρίσκονται στο θαλασσινό νερό, καθώς επίσης και αξιοσημείωτα ποσοστά φαινολών, φλαβονοειδών και αλκαλοειδών. Είναι πλούσια πηγή βασικών για το δέρμα ιχνοστοιχείων, φυσικών αντιοξειδωτικών και βιοδραστικών μεταβολιτών με πιθανές καλλυντικές δυνατότητες.

Αυτά τα χαρακτηριστικά το καθιστούν πολλά υποσχόμενο υποψήφιο για τη συμπερίληψή του ως ενεργό συστατικό σε καινοτόμα καλλυντικά προστασίας, αντιγήρανσης και λεύκανσης του δέρματος.(33)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΕΝΕΡΓΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΟΥ

Η πρωταρχική λειτουργία του δέρματος είναι να προστατεύει το σώμα από την απώλεια νερού και την είσοδο τοξικών ουσιών, αλλεργιογόνων και μικροβίων. Δομικά, το δέρμα αποτελείται από την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο (ή λιπώδη) ιστό.



Πηγή: Medicine LibreTexts

Το κύριο προστατευτικό φράγμα κατά της διείσδυσης ξένων ουσιών είναι το εξωτερικό επιδερμικό στρώμα, η κεράτινη στιβάδα (SC) η οποία όμως δεν είναι αδιαπέραστη και ξένες ουσίες, ανάλογα με τη δομή τους και την κατάσταση του δέρματος, μπορούν να περάσουν από αυτή. Η σχετικά λεπτή σε πάχος αλλά ανθεκτική αυτή στιβάδα που αποτελείται από σειρές νεκρών κυττάρων- που έχουν δηλαδή χάσει τον πυρήνα τους- είναι το «τείχος» προστασίας της επιδερμίδας από το εχθρικό περιβάλλον. Είναι μια «αποθήκη» νερού και θρεπτικών συστατικών. Οι στιβάδες που βρίσκονται κάτω από την κεράτινη στιβάδα, φιλοξενούν ζωντανά κύτταρα διαφόρων τύπων τα οποία γεννιούνται στη βασική στιβάδα, στα σύνορα της επιδερμίδας με το χόριο. Τέλος, στο χόριο, βρίσκονται το κολλαγόνο και η ελαστίνη, οι πολύτιμες δομικές ίνες που εξασφαλίζουν σφριγηλότητα και ελαστικότητα στην επιδερμίδα. (34)

Η **δερματική απορρόφηση** είναι η διαδικασία διέλευσης των ξένων(εξωτερικών) ουσιών μέσω του δέρματος. Αυτή αποτελείται ουσιαστικά από τρία βήματα:

- ✓ Το πρώτο είναι η διείσδυση, η οποία συνιστά την είσοδο των ουσιών διαμέσου της κεράτινης στιβάδας
- ✓ Στο δεύτερο στάδιο λαμβάνει χώρα η σταδιακή διέλευση των ουσιών από ένα στρώμα σε ένα άλλο, που είναι και λειτουργικά και δομικά διαφορετικό από την κεράτινη στιβάδα

- ✓ Το τρίτο στάδιο είναι η απορρόφηση, η οποία ορίζεται από τον ΠΟΥ ως η πρόσληψη μιας ουσίας από το αγγειακό σύστημα (το λεμφικό σύστημα και αιμοφόρα αγγεία).(35)

Στην κοσμετολογία χρησιμοποιούνται πολλά ενεργά συστατικά για την περιποίηση του δέρματος. Ανεξάρτητα από την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα ενός συστατικού, η ικανότητά του να παραμένει σταθερό και επίσης να φτάνει στην επιθυμητή στιβάδα-στόχο μέσα στο δέρμα είναι πρωταρχικής σημασίας για την επίτευξη των επιθυμητών αποτελεσμάτων

Υπάρχουν τρεις μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ενεργά συστατικά μπορούν να φτάσουν στο σημείο-στόχο του δέρματος:

1. Μεταξύ των κυτάρων: τα ενεργά συστατικά ταξιδεύουν μεταξύ των κερατινοκυττάρων σε βαθύτερα στρώματα.
2. Διακυτταρικός: τα ενεργά συστατικά πρέπει να «ταξιδέψουν» από κύτταρο σε κύτταρο για να φτάσουν βαθύτερα.
3. Διασφηνοειδής. Αυτό σημαίνει ότι άλλοι οδοί, όπως ιδρωτοποιοί αδένες, σμηγματογόνοι αδένες ή τριχοθυλάκια, χρησιμοποιούνται ως μονοπάτια για να φτάσουν σε βαθύτερα επίπεδα του δέρματος.

Η δερματική απορρόφηση των δραστικών συστατικών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

- **Τη συγκέντρωση:** Συνήθως, όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου συστατικού, τόσο περισσότερο το δέρμα θα προσπαθήσει να το απορροφήσει, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο μέρος του δραστικού συστατικού να μετακινηθεί τελικά σε βαθύτερα στρώματα.
- **Το pH:** Όσο χαμηλότερο είναι το pH, τόσο περισσότερο το προϊόν θα ταξιδέψει σε βαθύτερα στρώματα, επειδή το δέρμα προσπαθεί να ισορροπήσει και να αυξήσει το pH ξανά σε υψηλότερο επίπεδο. Όσο υψηλότερο είναι το pH ενός συγκεκριμένου προϊόντος, τόσο λιγότερο τα ενεργά συστατικά θα διεισδύσουν στο δέρμα.
- **Μοριακό μέγεθος και βάρος:** Το μοριακό μέγεθος του δραστικού συστατικού παίζει επίσης κρίσιμο ρόλο στην αποτελεσματικότητα των προϊόντων περιποίησης του δέρματος. Εάν τα μόρια των συστατικών που χρησιμοποιούνται είναι πολύ μεγάλα για να διεισδύσουν στο δέρμα, το προϊόν απλώς θα παραμείνει στην επιφάνεια του δέρματος. . Μόρια κάτω των 500 Dalton (kDA) μπορούν να διεισδύσουν στο δέρμα, ενώ τα συστατικά που βρίσκονται πάνω από αυτό το όριο δεν θα περάσουν εάν δεν αλλοιωθούν δομικά ή δεν συνδεθούν με άλλα συστατικά ή δεν χρησιμοποιηθούν μέθοδοι που θα επιτρέψουν την διείσδυση αυτών των συστατικών στο δέρμα.
- **Χαρακτηριστικά των συστατικών:** Το αν μια ουσία είναι υδατοδιαλυτή (υδρόφιλη) ή λιποδιαλυτή (υδρόφοβη) επηρεάζει επίσης την ποσότητα που μπορεί να απορροφηθεί από το δέρμα. Ωστόσο, δεν θα ήταν ασφαλές να πούμε ότι τα λιποδιαλυτά συστατικά ταξιδεύουν βαθύτερα στο δέρμα σε σχέση με τα υδατοδιαλυτά συστατικά, καθώς πολλοί προαναφερθέντες παράγοντες παίζουν ζωτικό ρόλο στον βαθμό στον οποίο θα απορροφηθούν αυτά τα συστατικά.
- **Εξωτερικές συσκευές:** Η χρήση εξωτερικών συσκευών μπορεί επίσης να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της διείσδυσης του προϊόντος. Παραδείγματα είναι η χρήση υπερήχων, η μικροδερμοαπόξεση, ιοντοφόρηση κά.. (27,34,36).

Επισημαίνεται ότι στα καλλυντικά προϊόντα επιδιώκεται η **ενδοδερμική διαπερατότητα για συστατικά που είναι χρήσιμα** για το δέρμα όπως

συστατικά που προάγουν την κολλαγονογένεση, αλλά **όχι για κάποιες ουσίες όπως τα συντηρητικά και τα αντηλιακά φίλτρα**. Η διαδερμική απορρόφηση αποτελεί μειονέκτημα για ουσίες όπως τα συντηρητικά και τα αντηλιακά φίλτρα, ενώ ακόμη και για ουσίες που είναι χρήσιμες για το δέρμα π.χ αντιγηραντικά πεπτίδια δεν θεωρείται επιθυμητή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (DELIVERY SYSTEMS)

Με τον όρο «Συστήματα μεταφοράς(delivery systems)» χαρακτηρίζονται τεχνολογίες που χρησιμοποιούν καινοτόμα και μοναδικά μόρια-φορείς (vehicles) που μπορούν να μεταφέρουν βιοδραστικά συστατικά στο δέρμα ελεγχόμενα και στοχευμένα. Επιπρόσθετα τα μόρια-φορείς προστατεύουν τα πολύτιμα ενεργά συστατικά που περιέχουν από το φως, το οξυγόνο, τη θέρμανση αλλά και από ανεπιθύμητες ενδιάμεσες αντιδράσεις, ενισχύοντας έτσι τη σταθερότητά τους και την αποτελεσματικότητά τους. Θετικές επιδράσεις, επίσης, μπορούν να έχουν στην εμφάνιση, το ιξώδες, την οσμή και στο κόστος ενός καλλυντικού σκευάσματος. Τα συστήματα μεταφοράς(delivery systems) των βιοδραστικών συστατικών μιας καλλυντικής σύνθεσης μπορούν ενδεικτικά να διακριθούν σε (36-39):

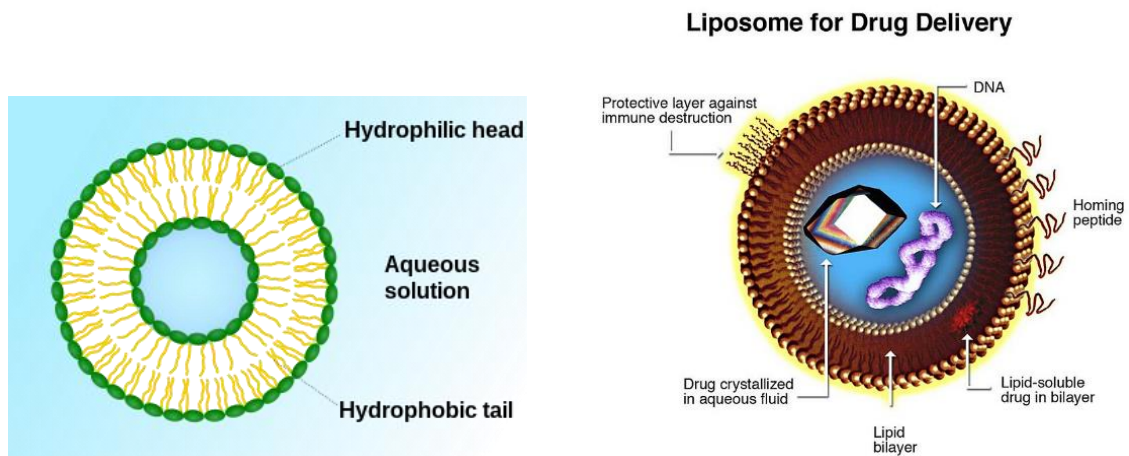
- Λιπιδικά κυστίδια-. **Λιποσώματα**
- **Κυκλοδεξτρίνες)**
- Μικροκάψουλες, μικροσφαιρίδια, πολυμερικά νανοσωματίδια: νανοκάψουλες και νανοσφαιρίδια, στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια (SLN) και λιπιδικούς νανοφορείς (NLC)

5.1. ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

5.1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Τα λιποσώματα είναι σφαιρικά, λιπιδικά κυστίδια στα οποία το κεντρικό υδατικό τους τμήμα περιβάλλεται από μία ή περισσότερες μεμβράνες λιπιδικών διπλοστιβάδων (Lamellar) και συχνά περικλείεται από υδάτινα περιβάλλοντα. Σχηματίζονται όταν τα αμφιφιλικά λιπίδια έρχονται σε επαφή με υδατικό περιβάλλον. Τα λιποσώματα ποικίλλουν σε μέγεθος από 15 nm έως αρκετά μικρά και παρασκευάζονται κυρίως από φωσfolιπίδια, αν και χρησιμοποιούνται και στερόλες όπως η χοληστερόλη.

Τα λιποσώματα με το υδρόφιλο εσωτερικό τους και τη λιπιδική διπλοστιβάδα που τα διαχωρίζει από το εξωτερικό περιβάλλον παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες με την κυτταρική μεμβράνη. Τα υδρόφιλα και τα υδρόφοβα τμήματά τους αλληλοεπιδρούν ιδανικά με υδρόφοβες και υδρόφιλες θύρες των βιολογικών μεμβρανών. Στα λιποσώματα ενθυλακώνονται και λιπόφιλες και υδρόφιλες ουσίες.



Σχηματικές παραστάσεις λιποσωμάτων Πηγή: Wikipedia

5.1.2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ

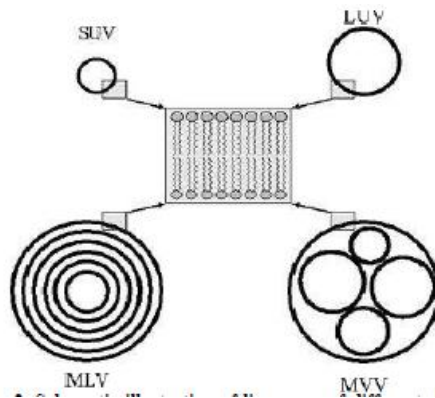
Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των λιποσωμάτων προσδιορίζονται από το μέγεθος και την κατανομή των μεγεθών, από τον όγκο, την ικανότητα να εγκλωβίζουν και από το ζ-δυναμικό της επιφάνειάς τους.

Οι διαστάσεις και ο αριθμός των στιβάδων του λιποσώματος εξαρτάται από τη μέθοδο παρασκευής καθώς και από την ένταση της μηχανικής ανάδευσης κατά τη διασπορά του λιπιδίου στην υδατική φάση.

Μέγεθος των λιποσωμάτων

Η ταξινόμηση των λιποσωμάτων ανάλογα με το μέγεθος τους και τον αριθμό των στιβάδων τους είναι η ακόλουθη:

- πολυλιποσώματα (Multivesicular vesicles, MVVs),
- μονοστιβαδικά (Unilamellar vesicles, ULVs) αποτελούνται από μια διπλοστιβάδα και το μέγεθός τους κυμαίνεται από 100 έως 1000 nm
- πολυστιβαδικά (Multilamellar vesicles, MLVs). είναι ο απλούστερος τύπος λιποσωμάτων και χαρακτηρίζονται από αρκετές ομόκεντρες διπλοστιβάδες, όπου η μια διαχωρίζεται από την άλλη από την υδατική φάση. Η διάμετρός τους κυμαίνεται από 500 nm έως λίγα μm.



Αστάθεια των λιποσωμάτων

Η αστάθεια των λιποσωμάτων εκδηλώνεται με διαρροή των εγκλωβισμένων δραστικών συστατικών, οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων, υδρολύσεις των εστερικών και αμιδικών δεσμών και αλλαγή του μεγέθους τους λόγω σχηματισμού συσσωματωμάτων.

Η οξειδωτική διάσπαση μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση κορεσμένων λιπαρών οξέων, ενώ η υδρόλυση με τη διατήρηση του pH μεταξύ 5-6.5.

Επίσης αρκετοί γαλακτωματοποιητές έχει αποδειχθεί ότι διαταράσσουν τη σταθερότητα των λιποσωμάτων. Προτείνεται να χρησιμοποιούνται φωσφολιπιδικής δομής γαλακτωματοποιητές.

Η σταθερότητά τους μπορεί να αυξηθεί αν διασπαρούν σε υδατικό πήκτωμα ή υδαταλκοολικό διάλυμα. Επίσης η κάλυψη της επιφάνειάς τους με αλυσίδες πολυαιθυλενογλυκόλης που είναι ομοιοπολικά ενωμένες με τα λιπίδια οδηγεί στη δημιουργία σταθερών λιποσωμάτων που ονομάζονται στερεοχημικά σταθεροποιημένα λιποσώματα. (37-40)

5.1.3. ΤΥΠΟΙ ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΧΡΗΣΗ

Τα τελευταία 30 χρόνια, η τεχνολογία των λιποσωμάτων έχει επεκταθεί, εκτός από το χώρο του φαρμάκου, στον τομέα των καλλυντικών και είναι το πιο ευρέως γνωστό σύστημα μεταφοράς ενεργών συστατικών καλλυντικών σκευασμάτων.

Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται στην Δερματοκοσμητολογία για τον εφοδιασμό της κερατίνης με λιπίδια και τη μείωση της διαδερμικής απώλειας ύδατος.

Επιπρόσθετα, λόγω της διαμερισματοποίησης που παρουσιάζουν και της ομοιότητας του αμφίφυλου χαρακτήρα τους με τη δομή του μωσαϊκού ρευστού των κυτταρικών μεμβρανών μπορούν να χρησιμεύσουν, όπου αυτό είναι επιθυμητό, στην ενδοδερμική μεταφορά δραστικών ουσιών καθώς και την αργή απελευθέρωση ουσιών στο δέρμα.

Με βάση τη σύνθεση και τις ιδιότητες, τα λιποσώματα χωρίζονται σε διαφορετικούς τύπους:

Τρανσφεροσώματα: είναι λιποσώματα με ελαστικές ιδιότητες και ικανότητα παραμόρφωσης, μεγάλης ενεργότητας και αποτελεσματικότητας που εφαρμόζονται μέχρι και σήμερα για άμεση διαδερμική χορήγηση φαρμάκου. Η μικρή τους διάσταση (300 - 200 nm), τα καθιστά ικανά να εισχωρήσουν στο δέρμα και να περάσουν από την κερατίνη στοιβάδα μέσω της ενδοκυτταρικής ή της διακυτταρικής οδού. Αποτελούνται από φωσφολιπίδια, και χοληστερόλη με προσθήκη ορισμένων τασιενεργών όπως χολικό νάτριο.

Νιοσώματα: είναι λιποσώματα που αποτελούνται από μη ιονικές επιφανειακοενεργές ουσίες. Τα νιοσώματα μπορεί να είναι μονοστιβαδικά ή πολυστιβαδικά και έχουν μεγαλύτερη χημική σταθερότητα και καθαρότητα από τα λιποσώματα των φωσφολιπιδίων. Τα νιοσώματα βρίσκουν μεγάλη εφαρμογή στην Κοσμετολογία γιατί μειώνουν τη διαδερμική απώλεια ύδατος και αφήνουν ένα αίσθημα απαλότητας κατά την εφαρμογή αναπληρώνοντας τα χαμένα λιπίδια του δέρματος.

Novasomes: τα Novasomes είναι μη φωσφολιπιδικά λιποσώματα, μεγέθους 0,1 - 1,0 microns που συντίθενται με συνδυασμό μονοεστέρα των λιπαρών οξέων με πολυοξυαιθυλένιο, χοληστερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων με αναλογία 74:22:4. Αξιοσημείωτη είναι η χρήση τους σε καλλυντικά παρασκευάσματα παρέχοντας την ικανότητα να προσκολλώνται στο δέρμα ή στα μαλλιά. Αυτό επιτρέπει τη διαρκή απελευθέρωση των ενεργών συστατικών και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα και την υφή των καλλυντικών που τα περιέχουν.

Μαρινοσώματα: παρασκευάζονται από λιπίδια που προέρχονται από θαλάσσια εκχυλίσματα με υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Μεταβολιζόμενα από τα επιδερμικά ένζυμα του δέρματος, μετατρέπονται στους αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικούς μεταβολίτες τους, γεγονός που βοηθά στην αντιμετώπιση πολλών φλεγμονών του δέρματος. Οι μελέτες τοξικότητας δείχνουν ότι αυτή η κατηγορία λιποσωμάτων είναι ασφαλής για το δέρμα και για τα μάτια.

Υπερσώματα: είναι μια μοναδική κατηγορία λιποσωμάτων που σχηματίζονται από τον εγκλεισμό μιας ενδοουκλεάσης που υπάρχει στο εκχύλισμα του είδους *Micrococcus luteus*. Έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν τυχόν βλάβη από την υπεριώδη ακτινοβολία στο δέρμα επιταχύνοντας την θεραπεία έως και 4 φορές. Τα υπερσώματα δρουν επίσης ως προστατευτικά του ανοσοποιητικού συστήματος εξαλείφοντας την καταστροφική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο DNA και αναστέλλοντας την έκφραση κάποιων κυτοκινών συμπεριλαμβανομένου του νεοπλασματικού παράγοντα άλφα και της ιντερλευκίνης.

Φωτοσώματα: τα φωτοσώματα δρουν απελευθερώνοντας φωτολυτικά ένζυμα που εξαγονται από το θαλάσσιο φυτό *Anacystinidulans*. Χρησιμοποιούνται

εκτενώς σε αντηλιακά, εμποδίζοντας το φως να βλάψει το DNA του κυττάρου και αποτρέποντας την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, μειώνοντας τον κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου.

Αιθοσώματα: είναι μαλακά και εύκαμπτα πολυστρωματικά κυστίδια που αποτελούνται από φωσφατιδυλοχολίνη, νερό και 20% - 50% αιθανόλη. Τα αιθοσώματα επιτρέπουν στο συστατικό να διεισδύσει βαθιά στις στιβάδες του δέρματος ή να εισέλθει σε συστημική κυκλοφορία.

Λιποσώματα ασύμμετρου οξυγόνου (AOCS): αυτό το λιποσωμιακό σύστημα έχει σχεδιαστεί για την οξυγόνωση του δέρματος. Έχουν ένα πυρήνα υπερφθοράνθρακα και ένα φωσφολιπιδικό στρώμα που τυλίγεται από μια μεμβράνη διπλής στιβάδας. Οι υπερφθοράνθρακες έχουν την ικανότητα να διαλύουν μεγάλες ποσότητες οξυγόνου, ωστόσο, είναι υδρόφοβοι και η τοποθέτησή τους στο κέντρο ενός λιποσωμιακού κυστιδίου, μπορεί να λειτουργήσει ως ένα κατάλληλο και αποτελεσματικό σύστημα για τη μεταφορά οξυγόνου στο δέρμα.

Λιποσώματα με βάση τη ζύμη: Αυτά προέρχονται από κύτταρα μαγιάς, μπορούν να μεταφέρουν βιταμίνη C στο δέρμα και ενεργοποιούν τους ινοβλάστες.

Φυτόσωμα: είναι προηγμένο, φυτικής προέλευσης λιπόσωμα και προέρχεται από την ανάμιξη φωσφολιπιδίων και βοτανικών εκχυλισμάτων όπως φλαβονοειδή, γλυκοζίτες και τερπενοειδή. Τα φυτοσώματα βελτιώνουν την απορρόφηση από το δέρμα των φυτικών συστατικών και χρησιμοποιούνται ευρέως στα καλλυντικά.

Σφιγγόσωμα: Τα σφιγγόσωμα είναι λιποσώματα που αποτελούνται από κεραμίδια με σκοπό την ομαλοποίηση του κατεστραμμένου ή αφυδατωμένου δέρματος. Είναι γνωστό ότι τα κεραμίδια ή άλλα ανάλογα μόρια μπορούν να αντισταθμίσουν την έλλειψη νερού και να αποκαταστήσουν την λειτουργία φραγμού του δέρματος.

Νανόσωμα: Τα νανοσώματα είναι πολύ μικρά λιποσώματα που σχηματίζονται από εξαιρετικά καθαρή φωσφατιδυλοχολίνη, μεγέθους λίγων νανομέτρων. Έχουν εφαρμογή ως αντιγηραντικά.

Γλυκερόσωμα: Τα γλυκεροσώματα είναι τροποποιημένα λιποσώματα και περιέχουν γλυκερίνη εκτός από φωσφολιπίδια. Διαθέτουν υψηλή ικανότητα μεταφοράς ενεργών συστατικών στο δέρμα.

Ολεόσωμα: τα ολαιοσώματα είναι φυσικά λιποσώματα και μια δεξαμενή ελαίων, βιταμινών και χρωστικών. Είναι αποτελεσματικά συστήματα μεταφοράς ενεργών συστατικών στο δέρμα.

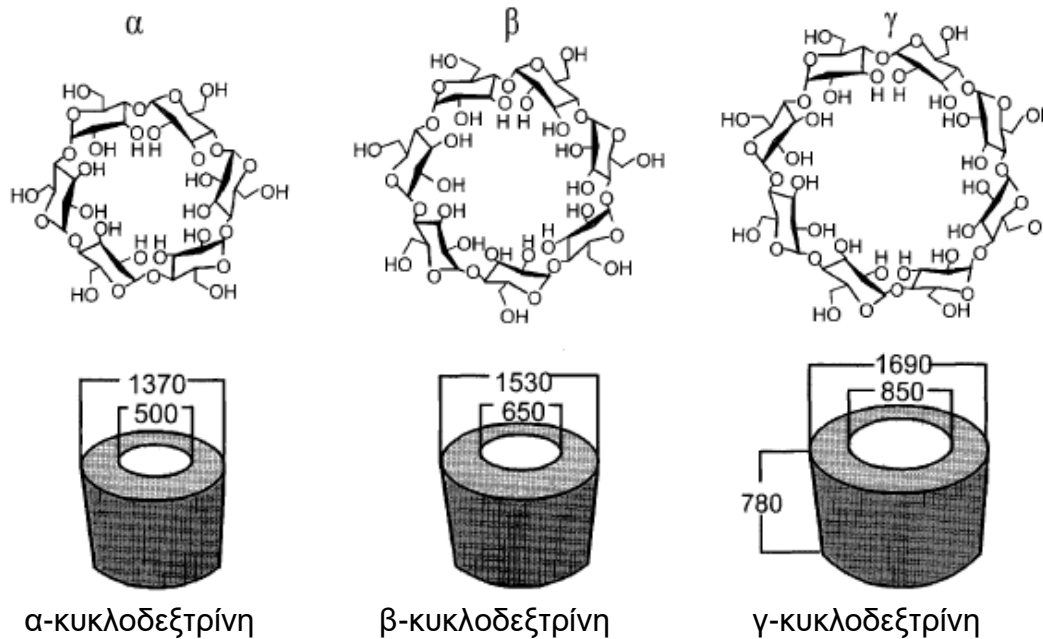
Κατεζώματα: τα κατεζώματα είναι καινοτόμα μη φωσφολιπιδικά κυστίδια με κατιονικό επιφανειακό φορτίο που παρασκευάζεται από όξινα άλατα τεταρτοταγών αμινών με λιπαρά οξέα. Αυτά τα λιποσώματα με υδρόφιλα ή υδρόφοβα φορτία έχουν την ικανότητα να συγκρατούνται τόσο από τα μαλλιά όσο και από το δέρμα και είναι ιδανικά συστήματα μεταφοράς, ειδικά όταν ο στόχος είναι το καλλυντικό προϊόν να παραμείνει στην επιφάνεια της εφαρμοζόμενης περιοχής.

Invasome: είναι τα μαλακά λιποσωμιακά κυστίδια που περιέχουν μικρές ποσότητες αιθανόλης μαζί με τερπένια ή μείγματα τερπενίων τα οποία δρουν ως ισχυροί φορείς με αυξημένη ιδιότητες διείσδυσης στο δέρμα. (37-40)

5.2. ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΕΣ

5.2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Οι κυκλοδεξτρίνες σχηματίζονται κατά την ενζυματική αποικοδόμηση του αμύλου. Είναι πολυσακχαρίτες κατασκευασμένοι από έξι έως οκτώ μονάδες D-γλυκόζη (α-κυκλοδεξτρίνη με 6 μονάδες D-γλυκόζης, β-κυκλοδεξτρίνη με 7 μονάδες D-γλυκόζης, γ-κυκλοδεξτρίνη με 8 μονάδες D-γλυκόζης). Η β-κυκλοδεξτρίνη είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή (18,5 g/L) ενώ πιο διαλυτές είναι οι α- και γ-κυκλοδεξτρίνες (145 και 232 g/L αντίστοιχα). Η διάμετρος των άκαμπτων κοιλοτήτων που σχηματίζονται κυμαίνονται από 0,50 έως 0,85 nm.



Σε αυτές τις κοιλότητες μπορούν να εγκλωβιστούν φιλοξενούμενα συνήθως λιπόφιλα μόρια ή τουλάχιστον το υδρόφοβο τμήμα του μορίου. Για το σχηματισμό του συμπλέγματος μεταξύ κυκλοδεξτρινών και φιλοξενούμενων μορίων, δεν είναι απαραίτητη η ταύτιση των επιμέρους μεγεθών τους. Το σύμπλεγμα αυτό μπορεί να λάβει χώρα ακόμα και αν ένα μόνο μέρος του φιλοξενούμενου (ενθυλακωμένου) μορίου βρίσκεται μέσα στην κοιλότητα.

5.2.2. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΗΣ-ΕΝΘΥΛΑΚΩΜΕΝΟΥ ΜΟΡΙΟΥ

Οι φυσικές και χημικές ιδιότητες του ενθυλακωμένου μορίου στο σύμπλεγμα της κυκλοδεξτρίνης μπορούν να αλλάξουν, π.χ. μειώνεται η τάση ατμών και η διαλυτότητα στο νερό αυξάνει.

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα για τη χρήση των κυκλοδεξτρινών στα καλλυντικά είναι:

1. Προστασία των φιλοξενούμενων μορίων :

- ✓ από αντιδράσεις αποσύνθεσης που προκαλούνται από το φως ή τη θερμότητα
- ✓ από οξείδωση ή υδρόλυση
- ✓ από χημικές αντιδράσεις με άλλες ενώσεις
- ✓ από απώλεια με εξάτμιση

2. Διαλυτοποίηση των ενθυλακωμένων μορίων στο νερό:

- ✓ με αύξηση της διαλυτότητας
- ✓ με αύξηση του ρυθμού διαλυτοποίησης

- ✓ με αποφυγή οργανικών διαλυτών
 - ✓ με αλλαγή ιξώδους
3. Εξάλειψη ανεπιθύμητων οσμών και γεύσεων
 4. Μείωση υγροσκοπικότητας
 5. Βελτίωση στο χειρισμό(αντί για υγρές ή ελαιώδης ουσίες υπάρχει χειρισμός σκόνης)
 6. Αύξηση της σταθερότητας των γαλακτωμάτων

Σε αντίθεση με το άμυλο, οι κυκλοδεξτρίνες και τα παράγωγά τους δεν αποτελούν θρεπτικό μέσο για μικροοργανισμούς. Ως αποτέλεσμα, η χρήση συντηρητικών στα σκευάσματα μπορεί να μειωθεί. Αυτό είναι ένα επιπλέον πλεονέκτημα των κυκλοδεξτρινών.

Λεπτομερείς μελέτες σχετικά με την τοξικότητα, τη μεταλλαξιγένεση, την τερατογένεση και την καρκινογένεση που αφορούν την χρήση των κυκλοδεξτρινών και ορισμένων από τα παράγωγά τους έχουν πραγματοποιηθεί υποδεικνύοντας ότι οι κυκλοδεξτρίνες μπορεί να είναι επιβλαβείς για τον ανθρώπινο οργανισμό μόνο σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις.(40,41)

5.2.3. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΔΕΞΤΡΙΝΩΝ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Παρόλο που η βιβλιογραφία που αφορά τις κυκλοδεξτρίνες ως συστήματα μεταφοράς ενεργών συστατικών για καλλυντική χρήση είναι φτωχή (σε αντίθεση με την έρευνα για τη χρήση τους στον τομέα του τροφίμου), οι αιτήσεις για διπλώματα ευρεσιτεχνίας που αφορούν τις κυκλοδεξτρίνες σε καλλυντικές και φαρμακευτικές εφαρμογές είναι πολλές. Παρακάτω αναφέρονται ορισμένα μόνο παραδείγματα εμπορικών προϊόντων και διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας που χρησιμοποιούν την συγκεκριμένη τεχνολογία ενθυλάκωσης σε μια κυκλοδεξτρίνη για να προστατέψουν ή/και να ενισχύσουν δραστικά το ενεργό τους συστατικό.

Προστασία από το φως και την οξείδωση.

- ❖ Παραδείγματα εμπορικών προϊόντων: Epicutin-TT© (Chem. Laboratorium Dr. Kurt Richter GmbH), Pিকেlex© (Regena Ney Cosmetic).

Το **έλαιο του τεϊόδενδρου** που ως γνωστό παρουσιάζει αντιμικροβιακές ιδιότητες, είναι σταθερό για περίπου ένα μήνα. Τα τερπένια που υπάρχουν στο έλαιο αντιδρούν με το φως και το οξυγόνο σχηματίζοντας ερεθιστικά για το δέρμα, παράγωγα . Το σύμπλεγμα κυκλοδεξτρίνης με έλαιο τεϊόδενδρου είναι σταθερό έναντι του φωτός και του οξυγόνου και επομένως αποτρέπεται ο σχηματισμός ανεπιθύμητων ενώσεων, χωρίς να επηρεάζονται οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του ελαίου.

- ❖ Το **Kojic acid** είναι μια γνωστή ουσία που χρησιμοποιείται ως λευκαντικός παράγοντας σε καλλυντικές κρέμες. Η χρήση του περιορίζεται επειδή το Kojic acid είναι ασταθές όταν εκτίθεται στο φως ή τη θερμότητα. Λόγω αποσύνθεσης γίνεται κιτρινωπό καφέ. Το σύμπλεγμα κυκλοδεξτρίνης- Kojic acid έχει βελτιωμένη σταθερότητα και ενισχυμένο αποτέλεσμα αύξησης της φωτεινότητας του δέρματος.

Προστασία από την εξάτμιση.

- ❖ Παράδειγμα εμπορικού προϊόντος: Vivace © (Shiseido Co.).

Συμπλέγματα κυκλοδεξτρίνης με **αρώματα** ή συστατικά αυτών πετυχαίνουν τη σταθεροποίηση έναντι της εξάτμισης των πτητικών ενώσεων που περιέχονται στο σύμπλεγμα, με αποτέλεσμα την αργή απελευθέρωση των αρωμάτων(αρώματα μακράς δράσης).

Αύξηση της διαλυτότητας των ενθυλακωμένων συστατικών

- ❖ Παραδείγματα: προϊόντα του οίκου (Lipo Chemicals Inc.).

Το **σαλικυλικό οξύ** χρησιμοποιείται ως αποφολιδωτικό για το δέρμα. Η δράση του είναι κυρίως αντιβακτηριδιακή και κερατολυτική. Η διαλυτότητα του οξέος ή των παραγώγων του σε υδατικό διάλυμα είναι χαμηλή ενώ το αντίστοιχο σύμπλοκο με κυκλοδεξτρίνες είναι πολύ πιο διαλυτό. Έτσι, πιθανές ερεθιστικές αντιδράσεις που εμφανίζονται με το ελεύθερο οξύ αποτρέπονται λόγω καλύτερης ομοιογένειας και αυξάνονται οι βακτηριοστατικές και κερατολυτικές του ιδιότητες.

Σε πολλά προϊόντα προσωπικής φροντίδας η **τρικλοσάνη (triclosan)** δρα ως τοπικό αντισηπτικό. Είναι σχεδόν αδιάλυτη στο νερό, ενώ το σύμπλοκο με κυκλοδεξτρίνη είναι διαλυτό στο νερό.

Η **μενθόλη** δρα ως ψυκτικός παράγοντας σε διάφορα καλλυντικά προϊόντα. Η μενθόλη είναι ελαφρώς διαλυτή στο νερό και συνήθως προστίθεται αλκοόλη για να αυξηθεί η διαλυτότητα. Το σύμπλοκο κυκλοδεξτρίνης-μενθόλης είναι διαλυτό στο νερό, δίνοντας ένα διαυγές διάλυμα χωρίς την παρουσία αλκοολών.

Σε αντιγηραντικά σκευάσματα, χρησιμοποιείται η **ρετινόλη** η οποία υπόσχεται να μειώσει τις ρυτίδες και να αποκαταστήσει τους κατεστραμμένους από την υπεριώδη ακτινοβολία ιστούς. Η ακτινοβολία UV και το οξυγόνο προκαλούν χημική αστάθεια της ρετινόλης με αποτέλεσμα τη δημιουργία κάποιων τοξικών ενδιάμεσων, κατά την οξειδωση της, ενώ η διαλυτότητα της είναι χαμηλή σε υδατικά μέσα. Το σύμπλεγμα κυκλοδεξτρίνη- ρετινόλη είναι σταθερό παρουσία φωτός και οξυγόνου (Eucerin Vital Retinol © Beiersdorf, Nutrients & Anti-aging Agents © -Efal και Dexol A © Collaborative Laboratories.).

Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται επίσης για την αύξηση της διαλυτότητας των ουσιών που εκκρίνονται από το δέρμα. Χρησιμοποιούνται σε προϊόντα για τον καθαρισμό του δέρματος, ενθυλακώνοντας το λίπος και καθιστώντας την απομάκρυνση του πιο εύκολη (Gesichtstonic © (Annemarie Börlind)).

Εξάλειψη ανεπιθύμητων οσμών

- ❖ Παράδειγμα εμπορικού προϊόντος: Ultrasun Selftan © (Ultrasun) και Self-Action Super Tan For Face © (Estee Lauder).

Η **διυδροξυακετόνη** χρησιμοποιείται ως μαυριστικός παράγοντας. Δεν είναι σταθερή σε υδατικό διάλυμα και έχει δυσάρεστη οσμή, η οποία είναι δύσκολο να καλυφθεί με αρώματα. Το σύμπλεγμα κυκλοδεξτρίνης- διυδροξυακετόνης εξαλείφει την δυσάρεστη οσμή, ενώ ταυτόχρονα, η αργή απελευθέρωση της διυδροξυακετόνης από το σύμπλοκο έχει ως αποτέλεσμα ένα πιο ομοιόμορφο μαύρισμα του δέρματος.

Τα **αποσμητικά** χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των δυσάρεστων οσμών που σχηματίζονται από τη μικροβιακή αποικοδόμηση του ιδρώτα. Κυκλοδεξτρίνες και μείγματα κυκλοδεξτρινών χρησιμοποιούνται σε αποσμητικά προϊόντα για την καταπολέμηση των κακών οσμών της εφίδρωσης.(41)

II ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πειραματικό μέρος της παρούσης εργασίας αποσκοπεί στη διερεύνηση της ενσωμάτωσης μείγματος αλκαλοειδών σε ο/ω γαλακτώματα με σκοπούμενο ισχυρισμό τη μείωση των λεπτών γραμμών και την αύξηση της ελαστικότητας.

Αποτελείται από την ανάπτυξη, μελέτη σταθερότητας καλλυντικών και έλεγχο της αποτελεσματικότητας του συστήματος συντήρησης, καλλυντικών προϊόντων για το πρόσωπο με δραστικά συστατικά τα αλκαλοειδή: καφεΐνη (ελεύθερης, ενθυλακωμένης σε λιπόσωμα και ενθυλακωμένης σε κυκλοδεξτρίνη), βερβερίνη, πιπερίνη σε συνδυασμό με εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Για το σκοπό αυτό αναπτύσσονται, παρασκευάζονται και μελετώνται ως προς την σταθερότητά τους 4 καλλυντικές συνθέσεις:

Σύνθεση 4 (Formu4): ως placebo. Είναι ένα ο/ω γαλάκτωμα, χωρίς τα προς διερεύνηση ενεργά συστατικά, που θα αποτελεί την κρέμα-βάση για τα υπόλοιπα.

Σύνθεση 1 (Formu1): Η σύνθεση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται ενεργά συστατικά που περιέχουν καφεΐνη σε λιπόσωμα, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Σύνθεση 2 (Formu2): Η σύνθεση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται ενεργά συστατικά που περιέχουν καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Σύνθεση 3 (Formu3): Η σύνθεση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται ενεργά συστατικά που περιέχουν καφεΐνη σε ελεύθερη μορφή, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Η παρασκευή και η μελέτη σταθερότητας των συνθέσεων έλαβαν χώρα σε πλήρως εξοπλισμένο εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου της ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ ΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΑΒΕΕ στη Θεσσαλονίκη που διαθέτει άδεια δυνατότητας παραγωγής καλλυντικών από τον Ε.Ο.Φ..

Ειδικά για τους μικροβιολογικούς ελέγχους και τις δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής δράσης, αυτά διενεργήθηκαν στο Μικροβιολογικό και Χημικό Εργαστήριο Τροφίμων & Νερών "ALIMENT LAB" στη Θεσσαλονίκη.

6.2 ΕΝΕΡΓΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τα ενεργά συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

1. **COSMOPERINE® (INCI: Tetrahydropiperine)** από τον οίκο Sabinsa Europe GmbH.

Το Cosmoperine® είναι Τετραϋδροπιπερίνη(98,5%), που παρασκευάζεται από μαύρο πιπέρι με κατοχυρωμένο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τόσο για την παρασκευή του όσο και για την χρήση του ως ενισχυτικό της διείσδυσης των δραστικών ουσιών μέσω του δέρματος.

Εργαστηριακές μελέτες με διπροπιονική βηταμεθαζόνη (BMDP), έναν στεροειδή αντιφλεγμονώδη παράγοντα που χρησιμοποιείται συνήθως σε τοπικά αντιφλεγμονώδη σκευάσματα, αποκάλυψε ταχύτερη απορρόφηση του φαρμάκου όταν συνδυάζεται με το Cosmoperine® (Studies on Transdermal Penetration Enhancement Activity of RD/TP/09" Research Report, Sami Labs Ltd. April 2000).

Ο οίκος προτείνει χρήση από 0,001 ως 0,01% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε ένα μέσο ποσοστό(0,05%).

2. **OUBAKU Liquid B (INCI: Phellodendron Amurense Bark Extract)** από τον οίκο PHARCOS ASTRON CHEMICALS.

Είναι εκχύλισμα φλοιού από το φυτό *Phellodendron Amurense* και περιέχει περίπου 33% βερβερίνη. Διαθέτει ισχυρισμούς αντιβακτηριακού, αντιοξειδωτικού, αντιερεθιστικού παράγοντα καθώς και προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία. Ο οίκος προτείνει χρήση ως 3% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε μια μέση συγκέντρωση (1,5%).

3. **DERMOCEA (INCI: Water, Sucrose, Meristotheca dakarensis extract Jania rubens extract)** από τον οίκο GELYMA.

Συνδυάζει τη σακχαρόζη και δύο εκχυλίσματα κόκκινων φυκών, το *Meristotheca dakarensis*, ενδημικό είδος από τη Σενεγάλη ,και το *Jania rubens*, από τη Μεσόγειο. Οι μηχανισμοί της δράσης του στο ανθρώπινο δέρμα μελετήθηκαν *ex vivo* (Laboratory Bio-Ec -France) και *in vitro* (Sephra-Pharma- France). Διαθέτει ισχυρισμούς: αναδόμησης της επιδερμίδας με αύξηση του ρυθμού σύνθεσης της K14 κερατίνης και ενίσχυσης και προστασίας του χορίου με υπερέκφραση σύνθεσης γλυκοζαμινογλυκανών (GAGs) και προκολλαγόνου I και II.

Ο οίκος προτείνει χρήση από 0,5 ως 2% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε το υψηλότερο ποσοστό, 2%, δεδομένου ότι η συμμετοχή των κόκκινων φυκών στο συστατικό Dermocea είναι 7%.

4. **CAFFEINE 50 % CYCLOSYSTEM COMPLEX (INCI:Caffeine, Cyclodextrin)** από τον οίκο I.R.A. ISTITUTO RICERHE APPLICATE.

Είναι ένα σύμπλεγμα 50% καφεΐνης σε β-κυκλοδεξτρίνη. Διαθέτει ισχυρισμό ότι προστατεύει το ενεργό μόριο της καφεΐνης από την οξειδωση, τη θερμική διάσπαση κ.α. και αυξάνει την δραστικότητα του λόγω της ελεγχόμενης αποδέσμευσης του.

Ο οίκος προτείνει χρήση από 2 ως 4% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε ένα υψηλό ποσοστό, 3%, που αποδίδει 1,5% καφεΐνη στο τελικό καλλυντικό προϊόν.

5. **LIP-3 (INCI: Water (Aqua) Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate)** από τον οίκο NanoVec.

Είναι λιποσωμιακή μορφή καφεΐνης σε φωσφολιπίδια.

Ο οίκος προτείνει χρήση από 2 ως 6% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε το υψηλότερο ποσοστό, 6%, δεδομένου ότι η συμμετοχή της καφεΐνης στο ενεργό είναι 1%, αποδίδοντας 0,06% καφεΐνη στο τελικό προϊόν.

6. **CAFFEINE POWDER (INCI: Caffeine)** από τον οίκο BASF

Είναι σκόνη καφεΐνης(98,5%) συνθετικής προέλευσης.

Ο οίκος προτείνει χρήση από 0,5 ως 3% στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε ένα μέσο ποσοστό 1,5%.

6.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

Για την επιλογή των γαλακτωματοποιητών παρασκευάστηκαν διερευνητικές συνθέσεις με βάση τη Σύνθεση 2 (Formu2) και τον Πίνακα 6.5 και συμμετοχή γαλακτωματοποιητή/των 5%.

1. ΔΟΚΙΜΗ 1

Γαλακτωματοποιητής: PHYTOCREAM 2000 από τον οίκο Sinerga με ονομασία INCI: Potassium Palmitoyl Hydrolyzed Wheat Protein (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol. Πρόκειται για συνδυασμό μη ιονικού και ανιονικού γαλακτωματοποιητών, HLB=11±1, ενσωματώνεται στην λιπαρή φάση του γαλακτώματος με θέρμανση στους 62°C και σε εύρος pH= 5,5-7 και συνιστάται σε ποσοστό 2,5% - 10%. Στη διερευνητική σύνθεση που παρασκευάστηκε χρησιμοποιήθηκε ποσοστό 5%.

2. ΔΟΚΙΜΗ 2

Γαλακτωματοποιητής: Σύστημα XALIFIN 15/SABOWAX G40 από τους οίκους Vevy Europe και SABO, με ονομασία INCI: C12-20 Acid PEG-8 Ester και Glyceryl Stearate αντίστοιχα.

Το XALIFIN 15 είναι ένας μη ιονικός γαλακτωματοποιητής, HLB=12,ιδιαίτερα σταθερός σε μεγάλο εύρος θερμοκρασίας και pH και με ανοχή σε υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών

.Το SABOWAX G40 είναι ένας μη ιονικός συν-γαλακτωματοποιητής, HLB = 3,8, που προσθέτει σταθερότητα και ιξώδες. Στη διερευνητική σύνθεση, το XALIFIN 15 ως κυρίως γαλακτωματοποιητής χρησιμοποιήθηκε σε ποσοστό 3,5% και το SABOWAX G40 σε ποσοστό 1,5%, έτσι ώστε το σύνολο τους να είναι 5%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΗΣ1: η σύνθεση με PHYTOCREAM 2000 παρουσίασε τάση διαχωρισμού των φάσεων όταν φυγοκεντρήθηκε στις 3000rpm για 30min.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΗΣ 2: η σύνθεση με XALIFIN 15/SABOWAX G40 έμεινε σταθερή και δεν παρουσίασε τάση διαχωρισμού των φάσεων όταν φυγοκεντρήθηκε στις 3000rpm για 30min .

ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΗ:

Το pH και στις δύο περιπτώσεις ήταν 5,4-5,5 και ενδεχομένως να δικαιολογεί την αστάθεια της σύνθεσης της ΔΟΚΙΜΗΣ1 με PHYTOCREAM 2000 με δεδομένο ότι ο συγκεκριμένος γαλακτωματοποιητής ενδείκνυται για εύρος pH=5,5-7. Συνεπώς επιλέχθηκε ως γαλακτωματοποιητής των συνθέσεων, το σύστημα XALIFIN 15/SABOWAX G40.

6.4 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΣΚΕΥΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

6.4.1 ΥΛΙΚΑ

Τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ (ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΟΝΟΜΑΤΑ)	ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ (INCI ΟΝΟΜΑΤΑ)	ΟΙΚΟΣ	ΠΡΟΜΗΘΕΥΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
AQUA	Aqua(Water)		
ZEMEA® PROPANEDIOL	Propanediol	CovationBio PDO LLC	DICHEM
DABEERSEN NA2	Dissodium Edta	Dabeer	COSMOCHEM
XALIFIN 15	C12-20 Acid PEG-8 Ester	Vevy Europe	CELLCO
SABOWAX G40	Glyceryl Stearate	SABO S.p.A	CELLCO
AVOCADO OIL	Persea Gratissima (Avocado) Oil	Jan Dekker	CELLCO
PLANTASENS OLIVE SQUALANE	Squalane	Clariant	CELLCO
VERSATIL PC	Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol	Evonik	CELLCO
BHT	BHT	AGRAR SRL	CELLCO
ARGAN OIL:PARYOL 627	Argan Oil	FRATELLI PARODI	COSMOCHEM
SABODERM DOE	Dicapryl Ether	SABO S.p.A	CELLCO
PARYOL 218	Shea Butter	FRATELLI PARODI	COSMOCHEM
VITAMIN E	Tocopheryl Acetate	ZHE JIANG NHU COMPANY	COSMOCHEM
VEGAROL 1618 50:50	Cetearyl Alcohol	VVF L.L.C.	COSMOCHEM
MASESTER 6000	Caprylic/Capric Triglycerides	Coast Southwest	COSMOCHEM
PARYOL NEODERM OP	Ethylhexyl Palmitate	FRATELLI PARODI	COSMOCHEM
PARYOL NEODERM OS	Ethylhexyl Stearate	FRATELLI PARODI	COSMOCHEM
IMWITOR® 948	Glyceryl Oleate	IOI OLEO	CELLCO
COSMOPERINE®	Tetrahydropiperine	Sabinsa Europe GmbH	CELLCO
OUBAKU Liquid B	Phellodendron Amurense Bark Extract	PHARCOS	ASTRON CHEMICALS
DERMOCEA	Water ,Sucrose ,Meristotheca dakarensis extract Jania rubens extract	GELYMA	COSMOCHEM
CAFFEINE 50 % CYCLOSYSTEM COMPLEX	Caffeine, Cyclodextrin	I.R.A. ISTITUTO RICERHE APPLICATE	

VISCOPTIMA LV	Sodium Polyacrylate (and) Isotridecyl Isononanoate (and) Trideceth-6	CRODA	DICHEM
LIP-32	Water (Aqua) Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate	NanoVec	
CAFFEINE POWDER	Caffeine	BASF	CELLCO

Πίνακας 6.1: Συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν στην πειραματική διαδικασία

Σε όλες τις συνθέσεις:

- ✓ δεν χρησιμοποιήθηκε άρωμα.
- ✓ ως συντηρητικό χρησιμοποιήθηκε η phenoxyethanol (αποτελεσματική ενάντια στα GRAM θετικά, GRAM αρνητικά και τους μύκητες. Το συντηρητικό αυτό είναι σε μείγμα με Carpylyl glycol, με την εμπορική ονομασία VERSATIL PC. Η Carpylyl glycol διαθέτει αντιμικροβιακή δράση αλλά δεν ανήκει στον πίνακα των συντηρητικών της Ευρωπαϊκής νομοθεσίας. Με το συνδυασμό αυτών των δυο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μικρότερη συγκέντρωση phenoxyethanol και έτσι να μειώσουμε την πιθανότητα αλλεργίας.

6.4.2 ΣΚΕΥΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Τα εργαστηριακά σκεύη που χρησιμοποιήθηκαν είναι:

- Ποτήρια ζέσεως 500ml, 250ml, 50ml, 25ml
- Ύαλος ωρολογίου
- Πλαστικές σπάτουλες
- Αποστειρωμένοι περιέκτες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE)
- Γάντια latex
- Υδροβολέας

6.4.3 ΟΡΓΑΝΑ

Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Όργανο	Είδος μέτρησης
ΚΛΙΒΑΝΟΣ ΕΠΩΑΣΤΙΚΟΣ, 33X47X33 (52L) P SELECTA	Δοκιμές σταθερότητας προϊόντων
ΨΥΓΕΙΟ MEDILOW-XS	Δοκιμές σταθερότητας προϊόντων
ΦΥΓΟΚΕΝΤΡΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ, Centrifuge CENCOM II	Δοκιμές σταθερότητας προϊόντων
ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΣ ΖΥΓΟΣ, Precision balance, KERN, 4200 gr, 0,01 gr	Ζύγιση υλικών
ΠΕΧΑΜΕΤΡΟ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟΥ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ pH & ORP bench meter-BANTE INSTRUMENTS	Μέτρηση pH
ΘΕΡΜΟΜΕΤΡΟ ΨΗΦΙΑΚΟ, ΦΟΡΗΤΟ, ΜΕ ΑΤΣΑΛΙΝΗ ΑΚΙΔΑ	Μέτρηση θερμοκρασίας
ΙΞΩΔΟΜΕΤΡΟ Viscometer VISCO-895 ATAGO Japan	Μέτρηση ιξώδους
ΦΟΡΗΤΟ ΠΥΚΝΟΜΕΤΡΟ MODEL DMA35, ANTON PAAR	Μέτρηση πυκνότητας

ΘΕΡΜΑΙΝΟΜΕΝΕΣ ΠΛΑΚΕΣ 2 ΘΕΣΕΩΝ-GLAS CERAMIC HOTPLATE	Θέρμανση
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΟΜΟΓΕΝΟΠΟΙΗΤΗΣ WISE HG-15A SET	Ομογενοποίηση εργαστηριακής σύνθεσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2 Όργανα που χρησιμοποιήθηκαν στην πειραματική διαδικασία

6.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Παρασκευάστηκαν τέσσερις διαφορετικές συνθέσεις γαλακτωμάτων(κρέμες προσώπου).

Η **Σύνθεση 4 (Formu4)** (Πίνακας 6.3) αποτελεί το placebo, είναι ένα ο/w γαλάκτωμα, χωρίς τα προς διερεύνηση ενεργά συστατικά και αποτελεί την κρέμα-βάση για τα υπόλοιπα.

Η **Σύνθεση 1 (Formu1)** (Πίνακας 6.4) αποτελείται από την κρέμα-βάση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται τα ενεργά συστατικά: καφεΐνη σε λιπόσωμα, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Η **Σύνθεση 2 (Formu2)** (Πίνακας 6.5) αποτελείται από την κρέμα-βάση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται τα ενεργά συστατικά: καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Η **Σύνθεση 3 (Formu3)** (Πίνακας 6.6) αποτελείται από την κρέμα-βάση του placebo (Σύνθεση4) όπου ενσωματώνονται τα ενεργά συστατικά: καφεΐνη σε ελεύθερη μορφή, βερβερίνη, πιπερίνη και εκχύλισμα κόκκινων φυκών.

Στους παρακάτω πίνακες 6.3 ως 6.6 φαίνονται τα συστατικά της κάθε σύνθεσης μαζί με τα ποσοστά τους.

A/A	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	INCI ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
ΦΑΣΗ Α (ΥΔΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ)			
1	Aqua	Aqua(Water)	Ως 100%
2	Zemea® Propanediol	Propanediol	3,000
3	Dabeersen Na2	Dissodium Edta	0,100
ΦΑΣΗ Β (ΛΙΠΑΡΗ ΦΑΣΗ)			
4	Xalifin 15	C12-20 Acid PEG-8 Ester	3,500
5	Sabowax G40	Glyceryl Stearate	1,500
6	Avocado oil	Persea Gratissima (Avocado) Oil	2,000
7	PLANTASENS OLIVE SQUALANE	Squalane	1,000
8	BHT	BHT	0,100
9	ARGAN OIL:PARYOL 627	Argan Oil	0,500
10	SABODERM DOE	Dicapryl Ether	1,000
11	PARYOL 218	Shea Butter	0,500
12	VITAMIN E	Tocopheryl Acetate	0,500
13	VEGAROL 1618 50:50	Cetearyl Alcohol	1,000
14	MASESTER 6000	Caprylic/Capric Triglycerides	3,000
15	PARYOL NEODERM OP	Ethylhexyl Palmitate	1,000
16	PARYOL NEODERM OS	Ethylhexyl Stearate	1,000
17	IMWITOR® 948	Glyceryl Oleate	1,000
ΦΑΣΗ Γ			
18	VERSATIL PC	Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol	0,800
ΦΑΣΗ Δ			
19	VISCOPTIMA LV	Sodium Polyacrylate (and) Isotridecyl Isononanoate (and) Trideceth-6	1,500

Πίνακας 6.3 Σύνθεση 4 (Formu4)

A/A	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	INCI ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
ΦΑΣΗ Α (ΥΔΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ)			
1	Aqua	Aqua(Water)	Ως 100%
2	Zemea® Propanediol	Propanediol	3,000
3	Dabeersen Na2	Dissodium Edta	0,100
ΦΑΣΗ Β (ΛΙΠΑΡΗ ΦΑΣΗ)			
4	Xalifin 15	C12-20 Acid PEG-8 Ester	3,500
5	Sabowax G40	Glyceryl Stearate	1,500
6	Avocado oil	Persea Gratissima (Avocado) Oil	2,000
7	PLANTASENS OLIVE SQUALANE	Squalane	1,000
8	BHT	BHT	0,100
9	ARGAN OIL:PARYOL 627	Argan Oil	0,500
10	SABODERM DOE	Dicapryl Ether	1,000
11	PARYOL 218	Shea Butter	0,500
12	VITAMIN E	Tocopheryl Acetate	0,500
13	VEGAROL 1618 50:50	Cetearyl Alcohol	1,000
14	MASESTER 6000	Caprylic/Capric Triglycerides	3,000
15	PARYOL NEODERM OP	Ethylhexyl Palmitate	1,000
16	PARYOL NEODERM OS	Ethylhexyl Stearate	1,000
17	IMWITOR® 948	Glyceryl Oleate	1,000
ΦΑΣΗ Γ			
18	VERSATIL PC	Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol	0,800
19	COSMOPERINE®	Tetrahydropiperine	0,005
20	OUBAKU Liquid B	Phellodendron Amurense Bark Extract	1,500
21	DERMOCEA	Water ,Sucrose ,Meristotheca dakarensis extract Jania rubens extract	2,000
22	LIP-32	Water (Aqua) Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate	6,000
ΦΑΣΗ Δ			
23	VISCOPTIMA LV	Sodium Polyacrylate (and) Isotridecyl Isononanoate (and) Trideceth-6	1,500

Πίνακας 6.4 Σύνθεση 1 (Formu1)

A/A	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	INCI ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
ΦΑΣΗ Α (ΥΔΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ)			
1	Aqua	Aqua(Water)	Ως 100%
2	Zemea® Propanediol	Propanediol	3,000
3	Dabeersen Na2	Dissodium Edta	0,100
ΦΑΣΗ Β (ΛΙΠΑΡΗ ΦΑΣΗ)			
4	Xalifin 15	C12-20 Acid PEG-8 Ester	3,500
5	Sabowax G40	Glyceryl Stearate	1,500
6	Avocado oil	Persea Gratissima (Avocado) Oil	2,000
7	PLANTASENS OLIVE SQUALANE	Squalane	1,000
8	BHT	BHT	0,100
9	ARGAN OIL:PARYOL 627	Argan Oil	0,500
10	SABODERM DOE	Dicapryl Ether	1,000
11	PARYOL 218	Shea Butter	0,500
12	VITAMIN E	Tocopheryl Acetate	0,500
13	VEGAROL 1618 50:50	Cetearyl Alcohol	1,000
14	MASESTER 6000	Caprylic/Capric Triglycerides	3,000
15	PARYOL NEODERM OP	Ethylhexyl Palmitate	1,000
16	PARYOL NEODERM OS	Ethylhexyl Stearate	1,000
17	IMWITOR® 948	Glyceryl Oleate	1,000
ΦΑΣΗ Γ			
18	VERSATIL PC	Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol	0,800
19	COSMOPERINE®	Tetrahydropiperine	0,005
20	OUBAKU Liquid B	Phellodendron Amurense Bark Extract	1,500
21	DERMOCEA	Water ,Sucrose ,Meristotheca dakarensis extract Jania rubens extract	2,000
22	CAFFEINE 50 % CYCLOSYSTEM COMPLEX	Caffeine, Cyclodextrin	3,000
ΦΑΣΗ Δ			
23	VISCOPTIMA LV	Sodium Polyacrylate (and) Isotridecyl Isononanoate (and) Trideceth-6	1,000

Πίνακας 6.5 Σύνθεση 2 (Formu2)

A/A	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	INCI ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
ΦΑΣΗ Α (ΥΔΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ)			
1	Aqua	Aqua(Water)	Ως 100%
2	Zemea® Propanediol	Propanediol	3,000
3	Dabeersen Na2	Dissodium Edta	0,100
ΦΑΣΗ Β (ΛΙΠΑΡΗ ΦΑΣΗ)			
4	Xalifin 15	C12-20 Acid PEG-8 Ester	3,500
5	Sabowax G40	Glyceryl Stearate	1,500
6	Avocado oil	Persea Gratissima (Avocado) Oil	2,000
7	PLANTASENS OLIVE SQUALANE	Squalane	1,000
8	BHT	BHT	0,100
9	ARGAN OIL:PARYOL 627	Argan Oil	0,500
10	SABODERM DOE	Dicapryl Ether	1,000
11	PARYOL 218	Shea Butter	0,500
12	VITAMIN E	Tocopheryl Acetate	0,500
13	VEGAROL 1618 50:50	Cetearyl Alcohol	1,000
14	MASESTER 6000	Caprylic/Capric Triglycerides	3,000
15	PARYOL NEODERM OP	Ethylhexyl Palmitate	1,000
16	PARYOL NEODERM OS	Ethylhexyl Stearate	1,000
17	IMWITOR® 948	Glyceryl Oleate	1,000
ΦΑΣΗ Γ			
18	VERSATIL PC	Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol	0,800
19	COSMOPERINE®	Tetrahydropiperine	0,005
20	OUBAKU Liquid B	Phellodendron Amurense Bark Extract	1,500
21	DERMOCEA	Water ,Sucrose ,Meristotheca dakarensis extract Jania rubens extract	2,000
22	CAFFEINE POWDER	Caffeine	1,500
ΦΑΣΗ Δ			
23	VISCOPTIMA LV	Sodium Polyacrylate (and) Isotridecyl Isononanoate (and) Trideceth-6	1,500

Πίνακας 6.6 **Σύνθεση 3 (Formu3)**

Όλες οι συνθέσεις παρασκευάστηκαν με την γνωστή διαδικασία παρασκευής γαλακτωμάτων ο/ω η οποία είναι η εξής:

- Σε ποτήρι ζέσεως ετοιμάζουμε την υδατική φάση προσθέτοντας τα συστατικά της ΦΑΣΗΣ Α, ακολουθεί ανάδευση και θέρμανση ως τους 75° C.
- Ταυτόχρονα, σε άλλο ποτήρι ζέσεως ετοιμάζουμε την λιπαρή φάση, προσθέτοντας τα συστατικά της ΦΑΣΗΣ Β και θερμαίνουμε ως τους 75° C αναδεύοντας.
- Όταν και οι δύο φάσεις φτάσουν στους 75° C(+/- 2) προσθέτουμε τη λιπαρή φάση στην υδατική και ομογενοποιούμε για 3 min.
- Στη συνέχεια εφαρμόζουμε ήπια ψύξη και ανάδευση.
- Συνεχίζουμε την ψύξη και την ανάδευση και όταν η θερμοκρασία φτάσει στους 40° C ρίχνουμε τα συστατικά της ΦΑΣΗΣ Γ εφαρμόζοντας προδιάλυση των στερεών συστατικών όπου απαιτείται. Ομογενοποίηση για 2min.
- Στο τέλος, εν ψυχρώ, ρίχνουμε το συστατικό της ΦΑΣΗΣ Δ με ισχυρή ανάδευση και μετά ομογενοποίηση για 3min.

6.6 ΜΕΛΕΤΗ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

6.6.1.ΟΡΓΑΝΟΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ – ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Αμέσως μετά την παρασκευή τους οι 4 συνθέσεις εξετάστηκαν ως προς τα οργανοληπτικά και φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά:

ΣΥΝΘΕΣΗ1



Γαλάκτωμα υποκίτρινου χρώματος με χαρακτηριστική ήπια οσμή.

pH: 5,5.

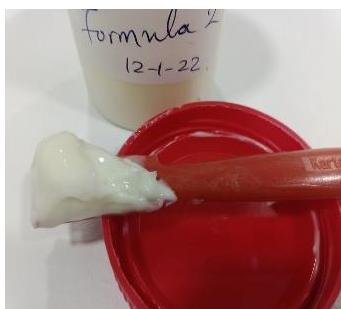
Ιξώδες: (ATAGO- visco) 20° C, A3S, 150rpm: 7270 cP

Πυκνότητα: 0,951 gr/cm³

Φυγοκέντρωση σε θ. 22oC, 3000rpm για 30min:

Δεν εμφάνισε τάση διαχωρισμού των φάσεων

ΣΥΝΘΕΣΗ2



Γαλάκτωμα υποκίτρινου χρώματος με χαρακτηριστική ήπια οσμή.

pH: 5,4.

Ιξώδες: (ATAGO- visco) 20° C, A3S, 100rpm: 10200 cP

Πυκνότητα: 0,948 gr/cm³

Φυγοκέντρωση σε θ. 22oC, 3000rpm για 30min:

Δεν εμφάνισε τάση διαχωρισμού των φάσεων

ΣΥΝΘΕΣΗ3



Γαλάκτωμα υποκίτρινου χρώματος με χαρακτηριστική ήπια οσμή.

pH: 5,7.

Ιξώδες: (ATAGO- visco) 20° C, A3S, 150rpm: 6500 cP

Πυκνότητα: 0,96 gr/cm³

Φυγοκέντρωση σε θ. 22° C, 3000rpm για 30min:

Δεν εμφάνισε τάση διαχωρισμού των φάσεων

ΣΥΝΘΕΣΗ4



Γαλάκτωμα λευκού χρώματος με χαρακτηριστική ήπια οσμή.

pH: 5,8.

Ιξώδες: (ATAGO- visco) 20° C, A3S, 150rpm: 6000 cP

Πυκνότητα: 0,97 gr/cm³

Φυγοκέντρωση σε θ. 22oC, 3000rpm για 30min:

Δεν εμφάνισε τάση διαχωρισμού των φάσεων.

Στη συνέχεια, εξίσου όλες οι συνθέσεις υποβλήθηκαν σε επιταχυνόμενη γήρανση ως εξής:

8 κύκλοι θέρμανσης στους 45° C για 24 ώρες, ψύξης στους 4° C για 24 ώρες με ενδιάμεση παραμονή σε συνθήκες δωματίου(25° C) για 8 ώρες. Στο τέλος της διαδικασίας, παρατηρήθηκε η φυσική κατάσταση των δειγμάτων.

Στους παρακάτω πίνακες φαίνονται τα αποτελέσματα των παρατηρήσεων για τις 4 συνθέσεις:

Κύκλος	°C	pH	Χρώμα	Οσμή	Αίσθηση	Ιξώδες	Διαχωρισμός φάσεων	Αποτέλεσμα παρατήρησης
1ος	4	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,45	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
2ος	4	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,45	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
3ος	4	5,48	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,47	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,44	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
4ος	4	5,48	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,46	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,44	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
5ος	4	5,48	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,46	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,44	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
6ος	4	5,47	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,46	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,43	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
7ος	4	5,45	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,44	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,42	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
8ος	4	5,43	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,42	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,40	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

Πίνακας 6.7: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ1

Κύκλος	°C	pH	Χρώμα	Οσμή	Αίσθηση	Ιξώδες	Διαχωρισμός φάσεων	Αποτέλεσμα παρατήρησης
1ος	4	5,4	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,4	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,35	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
2ος	4	5,4	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,4	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,35	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
3ος	4	5,38	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,37	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,34	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
4ος	4	5,38	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,36	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,34	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
5ος	4	5,38	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,36	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,34	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

6ος	4	5,37	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,36	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,33	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
7ος	4	5,35	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,34	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,32	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
8ος	4	5,33	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,32	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,30	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

Πίνακας 6.8: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ2

Κύκλος	°C	pH	Χρώμα	Οσμ ή	Αίσθηση	Ιξώδες	Διαχωρισμός φάσεων	Αποτέλεσμα παρατήρησης
1ος	4	5,7	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,7	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,65	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
2ος	4	5,7	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,7	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,65	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
3ος	4	5,65	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,64	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,61	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
4ος	4	5,64	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,64	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,6	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
5ος	4	5,6	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,6	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,54	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
6ος	4	5,56	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,54	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
7ος	4	5,5	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,48	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,45	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
8ος	4	5,4	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,37	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,3	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

Πίνακας 6.9: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ3

Κύκλος	°C	pH	Χρώμα	Οσμή	Αίσθηση	Ιξώδες	Διαχωρισμός φάσεων	Αποτέλεσμα παρατήρησης
1ος	4	5,9	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,9	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
2ος	4	5,88	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,87	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
3ος	4	5,88	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

	25	5,87	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
4ος	4	5,88	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,87	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
5ος	4	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,85	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,81	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
6ος	4	5,84	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,83	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,8	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
7ος	4	5,83	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,83	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,8	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
8ος	4	5,8	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	25	5,8	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ
	45	5,78	NCC	N	P	VN	NS	ΑΠΟΔΕΚΤΟ

Πίνακας 6.10: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ4

χρώμα	NCC: χωρίς αλλαγή χρώματος SCC: ελαφρώς αλλαγή στο χρώμα CCC: αλλαγή στο χρώμα
-------	--

οσμή	N: φυσιολογική M: ελαφρώς αλλοιωμένη IM: υπερβολικά αλλοιωμένη
------	--

αίσθηση	P: ευχάριστη αίσθηση, εύκολη επάλειψη U: δυσάρεστη αίσθηση, κολλώδης, σχετικά δύσκολη επάλειψη VU: πολύ δυσάρεστη αίσθηση, πολύ κολλώδης, δύσκολη επάλειψη
---------	--

Ιξώδες	VN: ιξώδες φυσιολογικό VM: ιξώδες τροποποιημένο
--------	--

Διαχωρισμός Φάσεων	NS: χωρίς διαχωρισμό φάσεων PS: διαχωρισμός φάσεων
--------------------	---

6.7 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ (CHALLENGING TEST)

6.7.1 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

48 ώρες μετά την παρασκευή τους οι 4 συνθέσεις εξετάστηκαν έναντι μικροβίων, ζυμών και μυκήτων (cfu/g) και των παθογόνων μικροοργανισμών (απουσία ανά g) (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών δοκιμών ήταν αποδεκτά και για τις 4 συνθέσεις και φαίνονται στους παρακάτω πίνακες:

	Μονάδες	Κριτήρια	Μέτρηση	Μέθοδος
--	---------	----------	---------	---------

Ολική μεσόφιλη χλωρίδα/total viable count	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<10	ISO 21149:2017
Ζύμες/Yeasts	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017
Μύκητες/Moulds	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 21150:2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22718:2015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015

ΔΑ= Δεν ανιχνεύθηκε

Πίνακας 6.11: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ1

	Κριτήρια	Μονάδες	Μέτρηση	Μέθοδος
Ολική μεσόφιλη χλωρίδα/total viable count	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	cfu/g	<10	ISO 21149:2017
Ζύμες/Yeasts	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	cfu/g	<100	ISO 16212:2017
Μύκητες/Moulds	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	cfu/g	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	ΑΠΟΥΣΙΑ	cfu/g	ΔΑ	ISO 21150:2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	ΑΠΟΥΣΙΑ	cfu/g	ΔΑ	ISO 22718:2015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ΑΠΟΥΣΙΑ	cfu/g	ΔΑ	ISO 22717:2015

ΔΑ= Δεν ανιχνεύθηκε

Πίνακας 6.12: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ2

	Μονάδες	Κριτήρια	Μέτρηση	Μέθοδος
Ολική μεσόφιλη χλωρίδα/total viable count	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<10	ISO 21149:2017
Ζύμες/Yeasts	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017

Μύκητες/Moulds	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 21150:2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22718:2015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015

ΔΑ= Δεν ανιχνεύθηκε

Πίνακας 6.13: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ3

	Μονάδες	Κριτήρια	Μέτρηση	Μέθοδος
Ολική μεσόφιλη χλωρίδα/total viable count	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<10	ISO 21149:2017
Ζύμες/Yeasts	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017
Μύκητες/Moulds	cfu/g	<100 cfu/gr (A) <1000 cfu/gr (B)	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 21150:2015
<i>Staphylococcus aureus</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22718:2015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015

ΔΑ= Δεν ανιχνεύθηκε

Πίνακας 6.14: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ4

Όπου **(A)** : ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α: Καλλυντικά προϊόντα που προορίζονται για παιδιά κάτω των 3 ετών, για την περιοχή κάτω από τα μάτια και για μαλακούς ιστούς.

Όπου **(B)** : ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β: Όλα τα υπόλοιπα καλλυντικά προϊόντα και τα εκπλενόμενα καλλυντικά προϊόντα

6.7.2 ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ-ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ (CHALLENGING TEST)

Ταυτόχρονα, στο ίδιο εργαστήριο ξεκίνησαν οι δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής δράσης (Challenging Test) για τις 4 συνθέσεις.

Οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται από την «European Pharmacopoeia 5.0» για την αποτελεσματικότητα συντηρητικού συστήματος καλλυντικών

Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει την επιμόλυνση του υπό μελέτη δείγματος στον περιέκτη με γνωστή συγκέντρωση παθογόνων μικροβίων (~10⁵ -10⁷ cfu/ml). Τα παθογόνα μικρόβια που χρησιμοποιήθηκαν διαχωρίζονται σε 4 ομάδες και είναι τα εξής:

Ομάδα 1-Θετικοί κατά Gram κόκκοι: *Staphylococcus aureus*

Ομάδα 2-Αρνητικά κατά Gram βακτήρια fermentors: *Escherichia coli*

Ομάδα 3-Αρνητικά κατά Gram βακτήρια non-fermentors: *Pseudomonas aeruginosa*

Ομάδα 4-Μύκητες: *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*

Τα δείγματα επωάζονται στους 25οC και διενεργούνται μικροβιολογικές αναλύσεις στους χρόνους 24 ώρες, 7, 14 και 28 ημέρες. Σύμφωνα με τους παρακάτω πίνακες των αποτελεσμάτων, φαίνεται ότι η ανάπτυξη των πληθυσμών και των τεσσάρων ομάδων αναστέλλεται πλήρως στην 1 η ημέρα επώασης και η ανάπτυξή τους καταστέλλεται μέχρι και τις 28 ημέρες.

	Μονάδες	24 ώρες	7 ημέρες	14 ημέρες	28 ημέρες	Μέθοδος
<i>Candida albicans</i>	cfu/g	<100	<100	<100	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 21150:2006
<i>Staphylococcus (πηκτάση +)</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22718:2006
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 11930:2019

Πίνακας 6.15: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ1

	Μονάδες	24 ώρες	7 ημέρες	14 ημέρες	28 ημέρες	Μέθοδος
<i>Candida albicans</i>	cfu/g	<100	<100	<100	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 21150:2006
<i>Staphylococcus (πηκτάση +)</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22718:2006
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 11930:2019

Πίνακας 6.16: ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ2

	Μονάδες	24 ώρες	7 ημέρες	14 ημέρες	28 ημέρες	Μέθοδος
<i>Candida albicans</i>	cfu/g	<100	<100	<100	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 21150:2006
<i>Staphylococcus (πηκτάση +)</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22718:2006
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015

<i>Aspergillus brasiliensis</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 11930:2019
---------------------------------	-------	----	----	----	----	----------------

Πίνακας 6.17: : ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ3

	Μονάδες	24 ώρες	7 ημέρες	14 ημέρες	28 ημέρες	Μέθοδος
<i>Candida albicans</i>	cfu/g	<100	<100	<100	<100	ISO 16212:2017
<i>Escherichia coli</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 21150:2006
<i>Staphylococcus (πηκτάση +)</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22718:2006
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 22717:2015
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	cfu/g	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ISO 11930:2019

Πίνακας 6.18: : ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ – ΣΥΝΘΕΣΗ4

ΔΑ: Δεν ανιχνεύθηκε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα κεφάλαια του θεωρητικού μέρους της παρούσης εργασίας γίνεται αντιληπτό ότι η χρήση αλκαλοειδών ως δραστικά συστατικά στην Κοσμετολογία και στη βιομηχανία των καλλυντικών έχει μελετηθεί και τεκμηριωθεί και σε πολλές περιπτώσεις έχει αξιοποιηθεί εμπορικά από εταιρείες παραγωγής καλλυντικών, παγκοσμίως. Δεν έχουν εκτεταμένα διερευνηθεί οι *in vivo* δράσεις ως συστατικά καλλυντικών προϊόντων καθώς και η πιθανή συνεργιστική δράση.

Σχετικά με την καφεΐνη, αν και έχει αρκετά μελετηθεί η λιπολυτική, αντικυτταριδική δράση σε εθελοντές, δεν έχει διερευνηθεί η πιθανή αντιγηραντική δράση *in vivo*.

Επίσης δεν έχει διερευνηθεί η σύγκριση της αντιγηραντικής δράσης μεταξύ των δυο συστημάτων μεταφοράς όπως σύμπλοκο καφεΐνης -κυκλοδεξτρίνης και λιποσωμιακής καφεΐνης παρουσία προωθητών διαπερατότητας όπως η τετραϋδοπιπερίνη.

Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε η ενσωμάτωση μείγματος των αλκαλοειδών καφεΐνης βερβερίνης, πιπερίνης σε συνδυασμό με εκχύλισμα κόκκινων φυκών σε ο/ω γαλακτώματα. Τα αναφερόμενα αλκαλοειδή καθώς και αλκαλοειδή που υπάρχουν στα κόκκινα φύκη δημιουργούν ένα μείγμα δραστικών ουσιών που μελετάται για πρώτη φορά.

Οι συνθέσεις σχεδιάστηκαν με προσοχή, στοχεύοντας στην ιδιαίτερη επιδερμίδα της περιοχής του προσώπου. Όλες οι ύλες που χρησιμοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου και των δραστικών ουσιών, είναι επιτρεπόμενες για καλλυντική χρήση σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Νομοθεσία και οι συγκεντρώσεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι σε επιτρεπόμενα όρια. Οι μαλακτικές ουσίες, οι γαλακτωματοποιητές και το σύστημα συντήρησης επιλέχθηκαν με βάση τις ιδιότητες τους όσο και της συνεισφοράς τους στην ασφάλεια, στην υφή και στην ανεκτικότητα από την επιδερμίδα.

Η παρασκευή των συνθέσεων έγινε τηρώντας τις ορθές εργαστηριακές πρακτικές και η μελέτες σταθερότητας έγιναν με βάση εσωτερικό πρωτόκολλο, όπως αυτό αναπτύσσεται στο πειραματικό μέρος.

- Για τον σκοπό αυτό, αναπτύχθηκαν και εξετάστηκαν ως προς την σταθερότητα τους καλλυντικές συνθέσεις για χρήση στο πρόσωπο με δραστικά συστατικά τα παραπάνω αλκαλοειδή.

Ειδικά για την καφεΐνη συμπεριλήφθηκαν και εξετάστηκαν 3 μορφές της που κυκλοφορούν εμπορικά ως δραστικά συστατικά για καλλυντική χρήση: ελεύθερης, ενθυλακωμένης σε λιπόσωμα και ενθυλακωμένης σε κυκλοδεξτρίνη.

- Παρασκευάστηκαν 4 συνθέσεις εκ των οποίων το ένα ήταν το placebo ΣΥΝΘΕΣΗ 4 (χωρίς αλκαλοειδή) και στα υπόλοιπα ενσωματώθηκε σε όλα,

το εξεταζόμενο μείγμα αλκαλοειδών με διαφοροποίηση μεταξύ τους στη μορφή της καφεΐνης (ελεύθερης -ΣΥΝΘΕΣΗ 3, ενθουλακωμένης σε λιπόσωμα- ΣΥΝΘΕΣΗ 1 και ενθουλακωμένης σε κυκλοδεξτρίνη- ΣΥΝΘΕΣΗ 2).

- Για την επιλογή του/των γαλακτωματοποιητη/των δοκιμάστηκαν στην ΣΥΝΘΕΣΗ 2:
 - α) Γαλακτωματοποιητής; με ονομασία INCI: Potassium Palmitoyl Hydrolyzed Wheat Protein (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol (HLB: 11±1)
 - β) Γαλακτωματοποιητής: Σύστημα γαλακτωματοποιητών με ονομασία INCI: C12-20 Acid PEG-8 Ester (HLB: 10-10.5) και Glyceryl Stearate (HLB : 3.8)
 - Το pH και στις δύο περιπτώσεις ήταν 5,4-5,5 και παρατηρήθηκε αστάθεια της σύνθεσης με τον γαλακτωματοποιητή με ονομασία INCI: Potassium Palmitoyl Hydrolyzed Wheat Protein (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol.
 - Συμπερασματικά μπορούμε να καταγράψουμε ότι η προσθήκη ανιονικού γακτωματοποιητή δημιουργεί αστάθεια στις υπό εξέταση συνθέσεις.
- Το σύνολο των συνθέσεων είχε αποδεκτές υφές, αποδεκτά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και επιτυχημένες μετρήσεις κατά τη διεξαγωγή της μελέτης σταθερότητας, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα:

	ΥΦΗ	ΟΡΓΑΝΟ ΛΗΠΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗ ΡΙΣΤΙΚΑ	pH	ΦΥΓΟ- ΚΕΝΤΡΗΣΗ (3000RPM,30 MIN)	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕ ΝΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ	ΜΙΚΡΟΒΙΟ - ΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	CHALLENGE GING TEST
ΣΥΝΘΕΣΗ 4	αποδεκτή	αποδεκτά	αποδεκτό	επιτυχής	επιτυχής	επιτυχής	Επιτυχές
ΣΥΝΘΕΣΗ 1	αποδεκτή	αποδεκτά	αποδεκτό	επιτυχής	επιτυχής	επιτυχής	Επιτυχές
ΣΥΝΘΕΣΗ 2	αποδεκτή	αποδεκτά	αποδεκτό	επιτυχής	επιτυχής	επιτυχής	Επιτυχές
ΣΥΝΘΕΣΗ 3	αποδεκτή	αποδεκτά	αποδεκτό	επιτυχής	επιτυχής	επιτυχής	Επιτυχές

Πίνακας 7.1 Αποτελέσματα Συνθέσεων

- Συνεπώς η ανάπτυξη μιας κρέμας προσώπου που διαθέτει ενεργά συστατικά αλκαλοειδή όπως η καφεΐνη, η βερβερίνη, η πιπερίνη και κόκκινα φύκη μπορεί να οδηγήσει σε μια καλλυντική σύνθεση σταθερή όσο αφορά τα οργανοληπτικά, τα φυσικοχημικά και τα μικροβιολογικά της χαρακτηριστικά.
- Η κλινική μελέτη-αξιολόγηση της επίδρασης των παραπάνω συνθέσεων στην ελαστικότητα του δέρματος και στη μικροτοπογραφία του δέρματος υγιών εθελοντών με βιοφυσικές μετρήσεις καθώς και της αυτοαξιολόγησης, είναι σε εξέλιξη κατόπιν έγκρισης της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.
- Πρόδρομα αποτελέσματα αυτο-αξιολόγησης εθελοντών δείχνουν το σύμπλοκο καφεΐνης-κυκλοδεξτρίνης να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την λιποσωματική καφεΐνη, στις συγκεκριμένες συνθέσεις.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Roberts MF and Wink M. Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications. Plenum Press
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Alkaloid>
3. R Verpoorte. Alkaloids. Gorlaeus Laboratories, Leiden, The Netherlands ,2005, Elsevier Ltd.
4. Qiu Shi, Sun Hui, Zhang Ai-Hua, Xu Hong-Ying, Yan Guang-Li, Han Ying, Wang Xi-Jun. Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2014, 12 (6):401-406
5. <https://gcwgandhinagar.com/econtent/document/1588068142ch-1.pdf>
6. <http://www.jiwaji.edu/pdf/ecourse/pharmaceutical/Alkaloids-Classification%20&%20Identification.pdf>
7. <http://www.jiwaji.edu/pdf/ecourse/pharmaceutical/Alkaloids-An%20Introduction.pdf>
8. Awuchi C. G., et al. "Medicinal plant phytochemicals: the biochemistry and uses of the pharmacologically active alkaloids, terpenes, polyphenols, and glycosides." Proceedings of the Nigerian Institute of Food Science and Technology (2020).
9. Kaur Rajbir, Saroj Arora. "Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin." J. Crit. Rev 2.3 (2015): 1-8.
10. Anna Stępniewska, Patrycja Cieplińska, Weronika Fac, And Joanna Górka. Selected Alkaloids Used in the Cosmetics Industry. Department of Biochemistry and Toxicology, University of Life Sciences in Lublin, Lublin 20-950, Poland (A. S., P.C., W.F., J.G.). J. Cosmet. Sci., 72, 229–245 (March/April 2021)
11. Kyung Eun Lee, Shiv Bharadwaj, Umesh Yadava & Sang Gu Kang. Evaluation of caffeine as inhibitor against collagenase, elastase and tyrosinase using *in silico* and *in vitro* approach. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2019, 34:1, 927-936.
12. Young-Ah Jang, Jin-Tae Lee. Anti-wrinkle effect of berberine by inhibition of MMP-2 and MMP-9 activity in fibroblasts. J Appl Biol Chem (2018) 61(1), 9–15
13. Robert F Raffauf, Craker Lyle E. Plant alkaloids: a guide to their discovery and distribution. CRC Press, September 2008 . ISBN 9781560228608
14. Audrey N. Hernandez, Rodrigo Boscariol, Victor M. Balcão, Marta M. D. C. Vila. Transdermal Permeation of Caffeine Aided by Ionic Liquids: Potential for Enhanced Treatment of Cellulite. Pharm.Sci.Tech. (2021) 22: 121
15. Miguel Gontijo Siqueira Palmiera, Lucas Taffarel Cruza, Filipe Soares Bertgesa, Humberto Moreira Húngaroa, Luís Roberto Batistab, Silvio Silvério da Silvac, Maria José Vieira Fonseca, Mirian Pereira Rodarte, Fernanda Maria Pinto Vilelaa, Maria da Penha Henriques do Amarala. Enhancement of antioxidant properties from green coffee as promising ingredient for food and cosmetic industries. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology 16 (2018) 43–48
16. Sílvia M. F. Bessada, Rita C. Alves, M. Beatriz P. P. Oliveira. Review Coffee Silverskin: A Review on Potential Cosmetic Applications. Department of Chemical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal; Cosmetics MDPI Published: 3 January 2018

17. Chen, Yi-Fang, et al. "Alkaloids and flavonoids exert protective effects against UVB-induced damage in a 3D skin model using human keratinocytes." *Results in Chemistry* 4 (2022)
18. Jorge Rafael Leon-Carmona and Annia Galano. Is Caffeine a Good Scavenger of Oxygenated Free Radicals? *J. Phys. Chem. B* 2011, 115, 4538–4546
19. Herman A. • Herman A.P. Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26:8–14
20. E. M. Vogel, L. L. M. Marques, A. A. Droval, A. M. Gozzo, and F. A. R. Cardoso. Quality of cosmetics with active caffeine in cream and gel galenic bases prepared by compounding pharmacies *Brazilian Journal of Biology*, 2022, vol. 82, e241043
21. M. L. Freile, F. Giannini, G. Pucci, A. Sturniolo, L. Rodero, O. Pucci, V. Balzaretto, and R. D. Enriz, Antimicrobial activity of aqueous extracts and of berberine isolated from *Berberis heterophylla*, *Fitoterapia*, 74, 702–705 (2003)
22. Dulić M, Ciganović P, Vujić L, Zovko Končić M. Antidiabetic and Cosmeceutical Potential of Common Barbary (*Berberis vulgaris* L.) Root Bark Extracts Obtained by Optimization of 'Green' Ultrasound-Assisted Extraction. *Molecules*. 2019 Oct 8;24(19):3613.
23. Ramawat, Kishan Gopal, and Jean-Michel Mérillon, eds. *Natural products: phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes*. Berlin: Springer, 2013.
24. Roxana-Gabriela, Popa. "Medicinal plant resources used in obtaining pharmaceuticals and cosmetics products." *Annals of the "Constantin Brancusi" University of Targu Jiu, Engineering Series* 3 (2016): 137-141.
25. R. Koffi -Nevry, K. C. Kouassi, Z. Y. Nanga, M. Koussémon, and G. Y. Loukou, Antibacterial activity of two bell pepper extracts: *Capsicum annum* L. and *Capsicum frutescens*, *Int. J. Food Prop.*, 15, 961–971 (2012).
26. Awuchi, Chinaza Godswill. "The biochemistry, toxicology, and uses of the pharmacologically active phytochemicals: alkaloids, terpenes, polyphenols, and glycosides." *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences* (2019): 2-2.
27. Meshal Alshamrani, Muhammad Khalid Khan, Barkat Ali Khan, Ahmad Salawi and Yosif Almoshar. Technologies for Solubility, Dissolution and Permeation Enhancement of Natural Compounds *Pharmaceuticals* 2022, 15(6), 653; <https://doi.org/10.3390/ph15060653>
28. Vladimir Badmaev, Muhammed Majee. Skin and its role in providing nourishment to the body, *Cosmetic Science Technology*, 2004
29. Pereira L. Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy—Cosmeceuticals, Algotherapy, and Thalassotherapy. *Cosmetics* 2018, 5, 68.
30. F. Mellou, A. Varvaressou and S. Papageorgiou . Renewable sources: applications in personal care formulations. *International Journal of Cosmetic Science*, 2019, 41, 517–525

31. Corinaldesi, Cinzia, et al. "Marine microbial-derived molecules and their potential use in cosmeceutical and cosmetic products." *Marine Drugs* 15.4 (2017): 118.
32. Souza Cássio RM, Wallace P. Bezerra, Janeusa T. Souto. "Marine alkaloids with anti-inflammatory activity: Current knowledge and future perspectives." *Marine Drugs* 18.3 (2020): 147. *Journal of Enzyme inhibition and medicinal chemistry* vol 34, pages 927-936, 2019
33. Ejaz Aziz, Riffat Batool, Muhammad Usman Khan, Abdur Rauf, Wasim Akhtar, Mojtaba Heydari, Shazia Rehman, Tasmeena Shahzad, Ayesha Malik, Seyed Hamdollah Mosavat, Sergey Plygun and Mohammad Ali Shariati. An overview on red algae bioactive compounds and their pharmaceutical applications. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* • July 2020
34. <https://www.skininc.com/science/physiology/article/21880885/how-delivery-systems-change-skin-care-effectiveness>
35. Pavlačková J, Egner P, Polašková J, et al. Transdermal absorption of active substances from cosmetic vehicles. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18:1410–1415
36. Βαρβαρέσου Α., Ιακώβου Κ. ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ, Τμήμ Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα 2019
37. Hamid Reza, Ahmadi Ashtiani, Parisa Bishe, Naser-Aldin Lashgari, Mohammad Ali Nilforoushzadeh, Sona Zare. Liposomes in Cosmetics. *J. Skin Stem Cell.* 2016 September; 3(3):e65815
38. Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α., Παπαγεωργίου Σ. «Εφαρμοσμένη Κοσμητολογία: Δερμοκαλυντικά» .Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ ΑΕ ISBN: 978-960-583-151-6, Αθήνα 2016
39. Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α., Παπαγεωργίου Σ.. «Βασικές Αρχές Κοσμητολογίας» Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ ΑΕ ISBN: 978-960-394-920-6, Αθήνα 2013
40. T. Muthumani, V. Sudhahar, T. Mukhopadhyay. Liposomes and Cyclodextrins as Delivery System for Cosmetic Ingredients: An Updated Review. *Research J. Topical and Cosmetic Sci.* 6(1): Jan. – June 2015
41. Hans-Jurgen Buschmann, Eckhard Schollmeyer. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review. *J.Cosmet.Sci.*, 53, 185-191 (May/June 2002)