



**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

**Μελέτη νεότερων δραστικών συστατικών (κανναβινοειδή και
πρεβιοτικά/προβιοτικά) και ενσωμάτωσή τους σε προϊόντα
περιποίησης δέρματος**

Της

Ζωής Τηλιγάδα

A.M: ak202122

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

Επιβλέπων: Δρ. Παναγούλα Παύλου

ΑΘΗΝΑ, 2022



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

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

Master Thesis

**Study of newer active ingredients (cannabinoids and
prebiotics/probiotics) and their incorporation into skin care
products**

By

Zoi Tiligada

Registration Number of Student in the Program: ak202122

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

Supervisor: Dr. Panagoula Pavlou

ATHENS, 2022

Μελέτη νεότερων δραστικών συστατικών (κανναβινοειδή και πρεβιοτικά/προβιοτικά) και ενσωμάτωσή τους σε προϊόντα περιποίησης δέρματος

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

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

A/a	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Παύλου Π.	Φαρμακοποιός, MSc, PhD, Ακαδημαϊκός υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ	
2	Μέλλου Φ.	Χημικός, MSc, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, ΠΑΔΑ	
3	Παπαδόπουλος Α.	Λέκτορας Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη **Ζωή Τηλιγάδα** του **Γεωργίου**, με αριθμό μητρώου **ak202122**, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «**Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων**» του Τμήματος **Βιοϊατρικών Επιστημών** της Σχολής **Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας** του **Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**, δηλώνω ότι:

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

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

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

Η Δηλούσα

Ζωή Τηλιγάδα



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2022 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2022 University of West Attica

All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελέτη νεότερων δραστικών συστατικών (κανναβινοειδή και πρεβιοτικά/προβιοτικά) και ενσωμάτωσή τους σε προϊόντα περιποίησης δέρματος

Ζωή Τηλιγάδα

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Έτος 2022

Καθώς οι περιβαλλοντικές επιπτώσεις της τεχνολογικής προόδου που σημειώθηκε τον προηγούμενο αιώνα, είναι πλέον εμφανείς, η ερευνητική δραστηριότητα της βιομηχανικής παραγωγής σε όλους τους τομείς, στρέφεται προς την βιωσιμότητα των νέων προϊόντων. Η βιομηχανία των καλλυντικών δεν θα μπορούσε να μείνει ανεπηρέαστη. Νέα δραστικά συστατικά και εξελιγμένα συντηρητικά έρχονται πλέον στο προσκήνιο και υπόσχονται αύξηση της αποτελεσματικότητας με ταυτόχρονο περιορισμό ενδεχόμενων παρενεργειών. Ωστόσο σε εξέλιξη βρίσκεται και η τεκμηρίωση των ισχυρισμών αυτών με επιστημονικό και συστηματικό τρόπο μέσω δοκιμών.

Η παρούσα εργασία περιγράφει την πειραματική -πρώτη φάση- ανάπτυξης δύο προϊόντων περιποίησης δέρματος που περιέχουν έναν συνδυασμό νέων δραστικών συστατικών καθώς και χρήσης εναλλακτικών συντηρητικών. Ειδικότερα πρόκειται για μια κρέμα προσώπου και έναν ορό προσώπου, των οποίων ο συνδυασμός δραστικών περιλαμβάνει κάνναβη, προβιοτικά και πρεβιοτικά ενώ το μίγμα Pentylene glycol, caprylyl glycol, decylene glycol (Iscaguard® DGP) επιλέχθηκε ως συντηρητικό μετά από μεγάλο αριθμό δοκιμών. Τα συστατικά αυτά επιλέχθηκαν με βάση σύγχρονες μελέτες που αποδεικνύουν την δράση τους σε μηχανισμούς ανάπτυξης και επούλωσης του δέρματος, χωρίς να διαταράσσουν τις ιδιότητες της μικροχλωρίδας του ιστού του δέρματος. Οι συνθέσεις που δημιουργήθηκαν, εξετάστηκαν ως προς τα ποιοτικά χαρακτηριστικά, την σταθερότητα και την ανθεκτικότητα στο μικροβιακό φορτίο. Συγκριτικές μελέτες ανάμεσα σε ευρέως χρησιμοποιούμενα και σε εναλλακτικά συντηρητικά έλαβαν χώρα και τα αποτελέσματα επαληθεύουν την αρχική υπόθεση ανθεκτικότητας. Συμπερασματικά, οι συνθέσεις που αναπτύχθηκαν, έμειναν σταθερές στις δοκιμές, ολοκληρώνοντας επιτυχώς την πρώτη φάση της ανάπτυξης των δερμοκαλλυντικών με τις επιθυμητές ιδιότητες.

Η κλινική μελέτη για την αξιολόγηση και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των παρασκευασθέντων προϊόντων της εργασίας είναι σε εξέλιξη μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Λέξεις κλειδιά: Περιποίηση Δέρματος, Δερμοκαλλυντικά, Νέα δραστικά συστατικά, Εναλλακτικά Συντηρητικά, Κανναβινοειδή, Μικροβίωμα, Πρεβιοτικά, Προβιοτικά, Δοκιμές Σταθερότητας, Δοκιμές Πρόκλησης

ABSTRACT

Study of newer active ingredients (cannabinoids and prebiotics/probiotics) and their incorporation into skin care products

Zoi Tiligada

Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2022

As the environmental impact of the technological progress of the last century is now clearly visible, the research activity of all industrial production is turning towards the sustainability of new products. The cosmetics industry could not remain unaffected. New active ingredients and advanced preservatives are now coming to the fore, promising an increase in efficacy while limiting potential side effects. However, confirmation of these claims in a scientific and systematic way through trials is also ongoing.

This thesis describes the experimental development of two skin care products containing a combination of new active ingredients as well as alternative preservatives. In particular, those products are a face cream and a face serum. The used combination of active ingredients includes cannabis, probiotics and prebiotics, while the mixture Pentylene glycol, caprylyl glycol, decylene glycol (Iscaguard® DGP) was selected as a preservative. These ingredients were chosen on the basis of current studies demonstrating their action on both skin regeneration and healing mechanisms without disturbing the properties of the skin tissue microflora. The formulas created were tested for quality characteristics, stability and resistance to microbial load. At the same time, comparative studies between commonly used and alternative preservatives were carried out and the results verified the initial hypothesis of resistance. In conclusion, the formulas developed remained stable during the tests, thus successfully completing the first phase of the development of these skin cosmetics.

Clinical study for the evaluation of the efficacy and the improvement of the dermatocosmetic properties of the developed formulations, is in progress (Approval of the Committee of the Research Ethics, University of West Attica).

Keywords: *Skin Care, Skin Cosmetics, New Active Ingredients, Alternative Preservatives, Cannabinoids, Microbiome, Prebiotics, Probiotics, Stability Tests, Challenge Tests*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς την καθηγήτρια μου την κ. Παναγούλα Παύλου για την εμπιστοσύνη και την βοήθεια στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Το πειραματικό μέρος της εργασίας έγινε στο εργαστήριο του τμήματος R & D της FARCOM A.E. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την FARCOM για την εμπιστοσύνη και την ευκαιρία να πραγματοποιήσω την διπλωματική μου στον τόπο διανομής μου.

Τέλος θα ήθελα ευχαριστήσω τον φίλο μου και την οικογένεια μου για την στήριξη, την εμπιστοσύνη, την υπομονή και την αγάπη τους σε όλο αυτό το ταξίδι.

Βιβλιογραφικό CV

Ζωή Τηλιγάδα

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

Τίτλος:	Μελέτη νεότερων δραστικών συστατικών (κανναβινοειδή και πρεβιοτικά/προβιοτικά) και ενσωμάτωσή τους σε προϊόντα περιποίησης δέρματος
Επιστημονικό Πεδίο:	Προχωρημένη Αισθητική Κοσμετολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Ιδιωτική υπάλληλος στον τομέα της Έρευνας και Ανάπτυξης καλλυντικών προϊόντων.
Προσωπικά Στοιχεία:	Email: zwh_tiligada@hotmail.com
Εκπαίδευση:	Απόφοιτη της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας ΤΕΙ Θεσσαλονίκης: Τμήμα Αισθητική και Κοσμετολογία

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

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Δρ Παναγούλα Παύλου

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iv
ABSTRACT.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Βιβλιογραφικό CV.....	vii
Κατάλογος Πινάκων.....	x
Κατάλογος Α' Υλών.....	xi
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	1
2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	3
2.1 ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ.....	3
2.1.1 Κανναβινοειδή.....	3
2.1.1.1 Προϊόντα Περιποίησης Δέρματος με Βάση την Κάνναβη.....	4
2.1.1.2 Προϊόντα Περιποίησης Προσώπου με Βάση την Κάνναβη.....	5
2.1.2 Μικροβίωμα.....	6
2.1.2.1 Το Μικροβίωμα του Εντέρου.....	8
2.1.2.2 Μικροβίωμα και Δερματικές Παθήσεις.....	10
2.1.2.3 Μικροβίωμα και Δερμοκαλλυντικά.....	13
2.1.3 Προβιοτικά.....	15
2.1.4 Μεταβιοτικά.....	17
2.1.5 Πρεβιοτικά.....	19
2.1.6 Συμβιωτικά.....	21
2.1.7 Μελλοντικές Εξελίξεις.....	22
2.2 ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.....	23
2.2.1 Μεθοδολογία Δοκιμών Σταθερότητας.....	26
2.2.2 Αξιολόγηση του Προϊόντος.....	26
2.3 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ.....	27
2.3.1 Χημικά Συντηρητικά.....	28
2.3.2 Φυσικά Συντηρητικά.....	29
2.3.3 Εναλλακτικά Συντηρητικά.....	30

2.4	ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	31
2.4.1	Δοκιμασία Πρόκλησης (Challenge Test).....	32
3	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	35
3.1	ΣΚΟΠΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	35
3.2	ΥΛΙΚΑ - ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ.....	35
3.2.1	Α΄ Ύλες.....	35
3.2.2	Εξοπλισμός	45
3.3	ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ (FORMULATIONS)	45
3.3.1	Ορός Προσώπου	46
3.3.1.1	Πρωτόκολλο Σύνθεσης Ορού Προσώπου	46
3.3.2	Κρέμα Προσώπου	47
3.3.2.1	Πρωτόκολλο Σύνθεσης Κρέμας Προσώπου	48
3.4	ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ	50
3.5	ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ	50
3.6	ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	50
3.7	ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ.....	51
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
4.1	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.....	51
4.2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ	53
4.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ	54
4.4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ.....	54
5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
5.1	ΕΠΟΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ.....	59
6	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1: Η επιλεγμένη συντήρηση σε κάθε μία από τις δοκιμές που εξετάστηκαν.	45
Πίνακας 3.2: Ανάλυση σύνθεσης ορού προσώπου.....	46
Πίνακας 3.3: Πρότυπο φυσικοχημικών ελέγχων για τον ορό προσώπου.....	47
Πίνακας 3.4: Ανάλυση φόρμουλας Κρέμας προσώπου.....	47
Πίνακας 3.5: Πρότυπο φυσικοχημικών ελέγχων για την κρέμα προσώπου.....	49
Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα δοκιμών σταθερότητας του ορού προσώπου.	52
Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα stability της κρέμας προσώπου.	52
Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα δοκιμών συμβατότητας του ορού προσώπου.	53
Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα δοκιμών συμβατότητας της κρέμας προσώπου.....	53
Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S1 - Euxyl pe 9010	54
Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S2 - Nipaguard® SCE	55
Πίνακας 4.7: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S3 - Iscaguard DGP	55
Πίνακας 4.8: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C1 - Euxyl pe 9010	55
Πίνακας 4.9: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C2 - Nipaguard® SCE	56
Πίνακας 4.10: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C3 - Iscaguard DGP.....	56

Κατάλογος Α' Υλών

Panthenol – BASF	35
Hyaluronic acid – CELLCO	36
Zemea®-Propanediol – DICHEM	36
Glycerine – COSMOCHEM.....	36
Siligel® – CELLCO	37
Ecodermine® – DICHEM	37
SymReboot® L19 – SYMRISE.....	38
Dermofeel® Toco 70 – CELLCO.....	38
Aqua-proVita® D3 – POLYMERS & COLORS	39
Covapearl® Satin 931 – DICHEM.....	39
Almond Oil – ASTRON	39
Avocadin® HU25 – DICHEM	40
WeylCare® Allantoin – DICHEM	40
Dermofeel® GSC – GOLDCHEM.....	40
Keltrol® CG-SFT – AZELIS.....	41
Rheosol® AP – COSMOCHEM	41
TEGO® Care 450 – GOLDCHEM.....	41
Crodamol® SS – DICHEM	41
Crodamol® IPIS – DICHEM.....	42
Caprylic/Capric Triglyceride – BASH	42
Gatuline® IN - TENSE MB – ΖΥΓΟΥΡΟΠΟΥΛΟΣ.....	42
Caprylyl Glycol - (Dermosoft® Octiol – CELLCO	42
Lipobelle® Pino C – DICHEM	43
Nipaguard® SCE – COSMOCHEM	43
Euxyl® PE 9010 – ELTON	44
Iscaguard® DGP – ELTON.....	44

Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί

CBD	Cannabidiol
THC	Tetrahydrocannabinol
CBN	Cannabinol
FDA	Food and Drug Administration
BB	Beauty Balm
ICCR	International Cooperation on Cosmetics Regulation
FOS	Fructooligosaccharides
GOS	Galactooligosaccharides
PHBA	p-hydroxybenzoic acid
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
GMP	Good Manufacturing Practices
MFA	Multi-Functional Actives
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products
CFU	Colony-forming unit
INCI	International Nomenclature Cosmetic Ingredient
HA	Hyaluronic acid

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Με την πρόοδο της τεχνολογίας, η βιομηχανία καλλυντικών γνωρίζει μια σημαντική ανάπτυξη με την εισαγωγή νεότερων και προηγμένων καλλυντικών προϊόντων (1). Η σύγχρονη γενιά καλλυντικών διαφοροποιείται από τις προηγούμενες, μέσω της αναγνώρισης και του χαρακτηρισμού των νέων δραστικών συστατικών με ταυτόχρονη επίδειξη της αποτελεσματικότητάς τους (2). Απαιτείται, μια επιστημονική τεκμηρίωση της ισχυριζόμενης βιοδραστικότητας των νέων καλλυντικών συστατικών, καθώς επίσης και εγγυήσεις σχετικές με την ασφάλεια της χρήσης τους (2). Και οι δύο αυτές απαιτήσεις προωθούνται τόσο από νομοθετικές ρυθμίσεις όσο από τους ίδιους τους καταναλωτές και διασφαλίζονται με εκτενείς μελέτες αποτελεσματικότητας, συμβατότητας και τοξικότητας (3). Οι μελέτες αυτές αφορούν τόσο το ίδιο το προϊόν, όσο και τα επιμέρους συστατικά του, με έμφαση στα συντηρητικά καθώς στο παρελθόν έχουν προκληθεί υποψίες γύρω από την ασφαλή χρήση τους (όπως τα parabens) (3).

Μια ομάδα συστατικών που προσφάτως κεντρίζει την προσοχή των ερευνητών στον τομέα των καλλυντικών είναι τα πρεβιοτικά και προβιοτικά. Αυτό οφείλεται αρχικά στο ότι η συγκεκριμένη ομάδα συστατικών βοηθάει στη ρύθμιση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του δέρματος και κατά δεύτερον, στο ότι συμβάλλει στους μηχανισμούς ανάπλασης και επούλωσης του δέρματος (4). Η βιομηχανία παραγωγής προϊόντων περιποίησης δέρματος, αυτή τη στιγμή, διαθέτει μια περιορισμένη γκάμα προϊόντων που περιέχουν πρεβιοτικά ή/και προβιοτικά. Αυτά περιλαμβάνουν κυρίως κρέμες και διαλύματα που παρασκευάζονται είτε με πρεβιοτικά, είτε με προβιοτικά ή και τα δύο (4).

Οι αυξανόμενες ανησυχίες για το περιβάλλον αντικατοπτρίζονται και στην αναζήτηση νέων φυτικών συστατικών που προορίζονται για τοπικές εφαρμογές περιποίησης του δέρματος (5). Οι σχετικές καινοτομίες που προκύπτουν αποτελούν έναν ισχυρό ανταγωνιστικό παράγοντα στην αγορά καλλυντικών (5). Ανάμεσα στα διάφορα φυτικά συστατικά που μελετώνται συστηματικά είναι και η κάνναβη. Τα προϊόντα με βάση την κάνναβη έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως για φαρμακευτικούς και ιατρικούς σκοπούς (6-8). Πρόσφατα, η χρήση της έχει επεκταθεί και στην αγορά θεραπευτικών και καλλυντικών προϊόντων προσωπικής φροντίδας (6). Η επέκταση αυτή στηρίχθηκε σε έρευνες σχετικές με την ασφάλεια του βασικού δραστικού συστατικού της κάνναβης, την

κανναβιδιόλη (CBD) (6, 9). Οι έρευνες αυτές έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα για τη χρήση της σε ζώα και στον άνθρωπο ενώ ελάχιστες είναι οι αναφορές για πιθανή τοξική επίδραση (6, 10).

Η αυξανόμενη δημοτικότητα του οικολογικού και υγιεινού τρόπου ζωής έχει ωθήσει τις βιομηχανίες καλλυντικών στην αναζήτηση συστατικών που όχι μόνο έχουν αποδειχθεί ασφαλή αλλά και συστατικών που η χρήση τους απλώς εγείρει υποψίες για την ασφάλειά τους (3, 11). Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τα συντηρητικά, ως κατηγορία συστατικών, έχουν ενοχοποιηθεί για αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και ως εκ τούτου οι παραγωγοί καλλυντικών στρέφονται σε εναλλακτικά συντηρητικά τα οποία διαφημίζονται ως ασφαλέστερα από τα συμβατικά (3, 11, 12).

Στις επόμενες σελίδες παρουσιάζεται μία πειραματική μελέτη κατά την οποία διερευνάται η συμβατότητα των τριών αυτών δραστικών συστατικών μέσα στην ίδια σύνθεση ενώ παράλληλα διερευνάται και η προσθήκη εναλλακτικών συντηρητικών σε αυτήν. Στα πλαίσια του σκοπού αυτού, αρχικά παρατίθεται το θεωρητικό πλαίσιο της έρευνας όπου αναλύονται τα προς μελέτη συστατικά και οι ιδιότητές τους. Στη συνέχεια, περιγράφονται οι συνηθέστερες δοκιμές αποτελεσματικότητας που χρησιμοποιούνται καθώς και η μεθοδολογία τους. Η τελευταία ενότητα της μελέτης περιλαμβάνει το πειραματικό κομμάτι σύμφωνα με τα πρότυπα διαμόρφωσης διπλωματικών εργασιών του τμήματος, όπου αναλύονται οι παρασκευασμένες συνθέσεις και συζητούνται τα αποτελέσματα των δοκιμών.

2 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

2.1.1 Κανναβινοειδή

Το *Cannabis sativa* L. είναι ένα ετήσιο, επικονιασμένο, συνήθως ανθοφόρο φυτό από την οικογένεια των Cannabaceae. Πολλές διαφορετικές ποικιλίες αυτού του φυτού έχουν αναπτυχθεί ανά τους αιώνες. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης μιας παγκοσμίως αναγνωρισμένης ταξινομικής κατάταξης στις διάφορες ομάδες φυτών που ανήκουν στο γένος *Cannabis*, είναι κοινώς αποδεκτό να αναφέρονται όλοι οι τύποι ως *C. sativa* L (5, 13). Αυτά τα φυτά προέρχονται από τις πρώτες γεωργικές κοινωνίες στην Ασία και έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της ιστορίας για μια ευρεία ποικιλία σκοπών, όπως για τρόφιμα, λάδι, φάρμακα, υφάσματα, καθώς και σε θρησκευτικές πρακτικές (14).

Κατά τα τέλη του περασμένου αιώνα, υπήρξε έξαρση του ενδιαφέροντος για την κάνναβη, η οποία είναι σήμερα ένα από τα ταχύτερα αναπτυσσόμενα προϊόντα στις γεωργικές αγορές (5). Τα κανναβινοειδή είναι χημικά παράγωγα του διβενζοπυρενίου ή του μονοτερπενοειδούς και μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί πάνω από τετρακόσια. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι η D 9 -τετραϋδροκανναβινόλη (D 9 -THC), η D 8 -τετραϋδροκανναβινόλη (D 8-THC), κανναβινόλη (CBN) και κανναβιδιόλη (CBD) και είναι μέλη μιας μεγάλης ομάδας βιολογικά ενεργών ενώσεων που βρίσκονται στο *Cannabis sativa* L (15). Τα κανναβινοειδή μπορεί να είναι ενδογενή (ενδοκανναβινοειδή), φυτικής προέλευσης (φυτοκανναβινοειδή) ή συνθετικά (16). Οι εκφράσεις "κάνναβη" ή "βιομηχανική κάνναβη" και "μαριχουάνα" ή "ιατρική κάνναβη" είναι ευρείες ταξινομήσεις που υιοθετήθηκαν στη δυτική κουλτούρα για τη διαφοροποίηση μεταξύ δύο τύπων φυτών, με διαφορετικούς σκοπούς που καθορίζονται από διαφορετικές συνθέσεις. Η «κάνναβη» ή η «βιομηχανική κάνναβη» είναι όροι που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση ποικιλιών κάνναβης που περιέχουν 0,3% ή λιγότερο trans-D9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), την κύρια ψυχοδραστική ένωση στο φυτό, ενώ η «μαριχουάνα» ή η «φαρμακευτική κάνναβη» μπορεί να περιέχει έως και 30% THC και θεωρείται ελεγχόμενη ουσία (5, 17).

Η ιατρική χρήση των κανναβινοειδών, ιδιαίτερα των φυτοκανναβινοειδών, είναι μια από τις πιο ενδιαφέρουσες προσεγγίσεις στη φαρμακοθεραπεία τα τελευταία χρόνια. Ανάμεσά τους ξεχωρίζει η CBD η οποία είναι ένα από τα κύρια φαρμακολογικά ενεργά φυτοκανναβινοειδή (15). Ειδικότερα οι πηγές της CBD είναι :

- το έλαιο CBD με υψηλή θεραπευτική δυνατότητα και χωρίς ανεπιθύμητες ψυχοτρόπες επιδράσεις και εξάγεται από τα φύλλα
- το έλαιο σπόρων κάνναβης το οποίο πρακτικά δεν περιέχει κανναβινοειδή (CNB) στη σύνθεσή του και εξάγεται από τους σπόρους (15).

Η CBD είναι μη ψυχοτρόπος ουσία, της οποίας η χρήση έχει αποδειχθεί ασφαλής με καλό προφίλ παρενεργειών σε πολλές κλινικές δοκιμές. Από τα πολλά ευεργετικά φαρμακολογικά αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με την χρήση της, ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της και κατ' επέκταση στις εφαρμογές σχετικά με την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών σχετικές με φλεγμονές και οξειδωτικές ανισορροπίες (18). Η CBD άλλωστε παρουσιάζει πολύ μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση (30-50%) από την α -τοκοφερόλη ή τη βιταμίνη C οι οποίες αποτελούν και κοινά συστατικά των προϊόντων περιποίησης δέρματος (15, 18).

Με βάση τα τρέχοντα ερευνητικά αποτελέσματα, η δυνατότητα χρήσης CBD για τη θεραπεία του διαβήτη, της μυοκαρδιοπάθειας που σχετίζεται με τον διαβήτη, των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου, της αρθρίτιδας, του άγχους, της ψύχωσης, της επιληψίας, των νευροεκφυλιστικών νόσων (όπως το Αλτσχάιμερ) εξετάζεται (19-21).

2.1.1.1 Προϊόντα Περιποίησης Δέρματος με Βάση την Κάνναβη

Οι θεραπευτικές εφαρμογές της κάνναβης είναι ένα όλο και πιο επίκαιρο ζήτημα μετά την αποποινικοποίηση και νομιμοποίηση αυτών των προϊόντων, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη και τη διεύρυνση των χρήσεων της (22). Για ένα συγκεκριμένο εύρος περιπτώσεων, ένας μικρός αριθμός ενώσεων κάνναβης έχει εγκριθεί. Ωστόσο, η τρέχουσα σημασία της κάνναβης στη θεραπεία δερματολογικών διαταραχών βρίσκεται στα αρχικά στάδια μελέτης με υποσχόμενα αποτελέσματα ιδίως για την CBD που μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για τη θεραπεία δερματικών παθήσεων (5, 6).

Τα προϊόντα περιποίησης δέρματος με βάση την κάνναβη χρησιμοποιούνται για την πρόληψη/θεραπεία των μαύρων κηλίδων, της υπερμελάγχρωσης, της υπερβολικής εφίδρωσης (υπεριδρωσία), των λεπτών γραμμών και της φλεγμονής και του εξανθήματος (δέρμα, αλλαγή πάνας) (23). Τα κανναβινοειδή έχουν έναν πιθανό θεραπευτικό ρόλο στη διαχείριση της ατοπικής δερματίτιδας και της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής. Εργαστηριακές και προκαταρκτικές κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα τοπικά κανναβινοειδή μπορεί να είναι ωφέλιμα για τη θεραπεία της ακμής καθώς και για την αναζωογόνηση του δέρματος και την αντιγήρανση (6).

Δεδομένου ότι η κανναβιδιόλη έχει σμηγματορυθμιστική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, έχουν αναπτυχθεί αρκετά προϊόντα δερματικής φροντίδας με βάση την κάνναβη. Τα πιο κοινά καλλυντικά προϊόντα περιποίησης δέρματος με κάνναβη είναι ενυδατικά δέρματος σε διάφορες μορφές όπως πηκτώματα, έλαια, διαλύματα, αλοιφές, γαλακτώματα, καθαριστικά, απολεπιστικά, αντηλιακά, τονωτικά προϊόντα και οροί-serum εντατικής φροντίδας (6).

Οι ενυδατικές κρέμες και ο ορός με κάνναβη και έλαιο σπόρων κάνναβης μπορούν να αναδομήσουν υγιή κύτταρα του δέρματος με αποτέλεσμα να δρουν ως αντιγηραντικά προϊόντα (24). Επίσης, προσφέρουν ενυδατικά και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα, μειώνουν τη φλεγμονή και έχουν καταπραϋντική επίδραση (15, 18, 25). Τα βάλσαμα CBD για το δέρμα παρέχουν έντονη ενυδάτωση ενώ παράλληλα ανακουφίζουν τους πόνους των μυών (26). Το καθαριστικό απολέπισης CBD/κάνναβης καθαρίζει και καταπραϋνει το δέρμα. Η λοσιόν ή η κρέμα με CBD χρησιμοποιείται επίσης σε αρθραλγίες ή μυαλγίες για γρήγορη ανακούφιση.

Λόγω του προληπτικού και θεραπευτικού δυναμικού, έχουν αναπτυχθεί και αρκετά περιοφθαλμικά προϊόντα με βάση την κάνναβη, π.χ. κρέμα ματιών, ορός ματιών, λάδι ματιών CBD. Αυτά τα σκευάσματα με βάση την κάνναβη μειώνουν τους μαύρους κύκλους, το πρήξιμο και τις ρυτίδες (6, 27).

2.1.1.2 Προϊόντα Περιποίησης Προσώπου με Βάση την Κάνναβη

Σύμφωνα με τους κωδικούς κατηγορίας καλλυντικών προϊόντων του FDA, τα καλλυντικά προσώπου περιλαμβάνουν: βάση προσώπου, μίκ-απ, ρουζ, μπρόνζερ,

πούδρες σεταρίσματος, μάσκα ύπνου προσώπου, βάλσαμο χειλιών, κραγιόν, κρέμα προσώπου, ορός προσώπου, κρέμα ξυρίσματος, σαπούνι ξυρίσματος, λοσιόν για πριν το ξύρισμα και λοσιόν για μετά το ξύρισμα (28). Τα προϊόντα αυτά εκτός από την αισθητική εμφάνιση και την ευχάριστη μυρωδιά, συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση της εμφάνισης ουλώδους ιστού, στην προστασία και στην ενυδάτωση του προσώπου ενώ παράλληλα έχουν και σημαντική αντιγηραντική δράση (6).

Οι μελλοντικές καινοτόμες φαρμακευτικές και καλλυντικές συνθέσεις με βάση την κάνναβη πρέπει να σχεδιαστούν ώστε να επιτυγχάνουν το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τα νέα σκευάσματα με κάνναβη τείνουν να περιλαμβάνουν ένθετα επιπεφυκότα, ναοσωματίδια, βλεννοκολλητικά πολυμερή, ναο-βελτιωμένα ένθετα, δενδριμερή, ενδοφθάλμια εμφυτεύματα, ναοσυστήματα επί τόπου πηκτωματοποίησης, λιποσώματα, ναομικκύλια, στοματικά εμφυτεύματα και εμφυτεύματα τρίχας (6, 29).

2.1.2 Μικροβίωμα

Η αναγνώριση ότι ορισμένοι τύποι μικροβίων παρέχουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή και ότι το ανθρώπινο σώμα και ο πλανήτης είναι κυριολεκτικά γεμάτοι με μικρόβια, έφερε νέες ευκαιρίες στη διαχείριση της προσωπικής υγείας και της υγείας του οικοσυστήματος (30).

Το μικροβίωμα έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, με σημαντικές ευεργετικές εφαρμογές όπως για παράδειγμα στην καλή λειτουργία του εντέρου. Η μελέτη του μικροβιώματος διαφόρων ιστών του σώματος επεκτείνει τους ορίζοντες της έρευνας (31). Ειδικότερα το μικροβίωμα του δέρματος, έχει αναδειχθεί ως ένα νέο πεδίο έρευνας με υψηλές δυνατότητες ανάπτυξης λύσεων για τη διαχείριση της υγείας και των ασθενειών του δέρματος. Η οργανωμένη διερεύνηση του μικροβιώματος του δέρματος είναι απαραίτητη για την παροχή ακριβών πληροφοριών για τη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων η οποία θα αποσκοπεί σε μια επιτυχημένη μετάφραση καινοτομιών στον δερμοκαλλυντικό τομέα (31).

Η διαδικασία ανάπτυξης της μικροχλωρίδας του δέρματος ξεκινά κατά τη γέννηση. Η μικροχλωρίδα μετατοπίζεται ιδιαίτερα κατά την εφηβεία, με αυξημένη επικράτηση των

Corynebacterium και *Cutibacterium* και μειωμένη αφθονία *Firmicutes* (συμπεριλαμβανομένων των ειδών *Staphylococcus* και *Streptococcus*). Στην ενήλικη ζωή, παρά τη συνεχή έκθεση του δέρματος στο περιβάλλον, η μικροβιακή σύνθεση παραμένει εκπληκτικά σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχουν σταθεροποιητικές, αμοιβαία επωφελείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κοινών μικροβίων και μεταξύ των μικροβίων και του ξενιστή (32).

Το δέρμα λειτουργεί ως φραγμός που προστατεύει από πιθανούς κινδύνους και τοξίνες του περιβάλλοντος (33). Η επιφάνεια του δέρματος επιτρέπει την ανάπτυξη διαφόρων μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων μυκήτων, βακτηρίων, ιών και μικρών προνυμφών (34). Παρακάτω παρουσιάζονται οι σημαντικότεροι μικροοργανισμοί που απαρτίζουν την φυσιολογική μικροχλωρίδα του δέρματος (35):

- Κορυνοβακτηρίδια (*Corynebacterium*)
- Μικρόκοκκοι (*Micrococcus*)
- Ναϊσσέριες (*Neisseria*)
- Σταφυλόκοκκος χρυσίζων (*Staphylococcus aureus*)
- Σταφυλόκοκκος επιδερμικός (*Staphylococcus epidermidis*)
- Στρεπτόκοκκος πρασινίζων (*Streptococcus viridans*)

Οι περισσότερες μελέτες μικροβιώματος επικεντρώνονται μεν στην κατανόηση της βακτηριακής σύνθεσης, ωστόσο δεν περιορίζονται μόνο στα βακτήρια. Οι ιοί, οι μύκητες και τα ακάρεα είναι επίσης σημαντικά μέρη της μικροχλωρίδας του δέρματος. Βρέθηκε ότι οι μύκητες αποτελούν λιγότερο από το 1% της μικροχλωρίδας στις περισσότερες θέσεις του σώματος, εκτός από την περιοχή γύρω από τα αυτιά και το μέτωπο, η οποία είχε σχετικά υψηλότερη αφθονία (36). Σε όλες αυτές τις περιοχές του δέρματος, οι κύριοι μύκητες που παρατηρήθηκαν σε όλο το ανθρώπινο σώμα ήταν *Malassezia* (37). Τα είδη *Malassezia* είναι λιπόφιλα μικρόβια που συνδέονται συχνά με περιοχές του δέρματος πλούσιες σε σμήγμα (38). Το γένος *Malassezia* περιλάμβανε περισσότερο από το 90% της σχετικής αφθονίας μυκήτων που βρίσκονται στο ανθρώπινο δέρμα. Μία από τις ελάχιστες εξαιρέσεις παρατηρήθηκε στα πόδια, τα οποία είναι αποικισμένα με πολύ μικρότερες αναλογίες του γένους *Malassezia* και πολύ πιο ποικίλες κοινότητες μυκήτων (39, 40). Άλλοι ευκαρυώτες που αποικίζουν το ανθρώπινο δέρμα ανήκουν στο γένος *Arthropoda*. Όπως τα είδη *Malassezia*, τα ακάρεα *Demodex* ευνοούν τα λιπίδια του σμήγματος (41). Μέχρι σήμερα, δύο από τα είδη ακάρεων μήκους 0,2–0,4 mm είναι

γνωστό ότι κατοικούν στο ανθρώπινο δέρμα. Το *D. folliculorum* m βρίσκεται σε τριχοθυλάκια σε ομάδες με άλλα ακάρεα του ίδιου είδους. Το μικρότερο άκαρι *D. brevis* κατοικεί μόνο του σε σμηγματογόνους αδένες ή σε μείβομιανούς αδένες που βρίσκονται στο χείλος των βλεφάρων (42).

Η μικροχλωρίδα αυτή είναι αναπόσπαστο μέρος της επιφάνειας του δέρματός και παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή των παθογόνων ειδών και στη ρύθμιση των πρωτεϊνών του δέρματος, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των πλούσιων σε λιπίδια ουσιών (43). Το δέρμα συνδυάζει φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες για να δημιουργήσει ένα μικροβιακό περιβάλλον κατάλληλο ώστε να επιτρέπεται η ασφαλής συμβίωση μεταξύ ανθρώπων και μικροοργανισμών. Με τη σειρά της, η συμβίωση αυτή επηρεάζει την λειτουργικότητα του δερματικού φραγμού όπως συμβαίνει, για παράδειγμα, κατά την δημιουργία λοιμώξεων (32). Η ισορροπία της λοιπόν είναι απαραίτητη για την υγεία του δέρματος (31).

Η μικροχλωρίδα του δέρματος προσαρμόζεται συνεχώς σε εγγενείς και εξωγενείς παράγοντες (44). Μερικοί εξωγενείς παράγοντες του δέρματος που σχετίζονται με τροποποιήσεις της μικροχλωρίδας του δέρματος είναι η αστικοποίηση (45), η έκθεση σε αντιβιοτικά (46), η ατμοσφαιρική ρύπανση (47), η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (48), το κάπνισμα (49), τα προϊόντα υγιεινής (49). Το σύνολο των παραγόντων στους οποίους εκτίθεται ένα άτομο και η μικροχλωρίδα του δέρματος ονομάζεται έκθεση (49).

Η σύνθεση του μικροβιώματος του δέρματος διαφοροποιείται ανάλογα με τις θέσεις του σώματος που αποτελούν ποικίλες οικολογικές/φυσικοχημικές θέσεις. Με άλλα λόγια το δέρμα μπορεί να είναι υγρό, ξηρό ή σμηγματογόνο και καθεμία από αυτές τις κατηγορίες έχει ένα ξεχωριστό υποσύνολο μικροβιακών ταξινομήσεων που ταιριάζουν ιδιαίτερα σε αυτές τις συνθήκες. Η περιεκτικότητα σε λιπίδια είναι ένας βασικός παράγοντας που οδηγεί τη σύνθεση του μικροβιώματος που αλλάζει δραστικά μεταξύ ξηρών και σμηγματογόνων (50, 51).

2.1.2.1 Το Μικροβίωμα του Εντέρου

Η ανισορροπία στη σύνθεση και τη λειτουργία των μικροβίων του εντέρου ονομάζεται «δυσβίωση» και σχετίζεται με διάφορες ασθένειες (52). Η υγιής εντερική μικροχλωρίδα

είναι μια οικολογική κοινότητα τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών, που περιέχει ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα και μύκητες. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου επηρεάζεται από το στάδιο της ζωής, τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, το φύλο, τις ημερήσιες αλλαγές και παρά τον μεγάλο αριθμό διακριτών βακτηριακών ταξινομήσεων, ανήκουν σε μικρό αριθμό φυλών. Οι *Bacteroides* και τα *Firmicutes* είναι τα πιο άφθονα είδη στην εντερική μικροχλωρίδα των υγιών ενηλίκων (53, 54). Χάρη στην αλληλουχία επόμενης γενιάς του ριβοσωμικού RNA (next generation sequencing), είναι πλέον γνωστό ότι περίπου 500-1000 βακτηριακά είδη κατοικούν στο έντερο των ενηλίκων ανθρώπων. Τα κυρίαρχα γένη είναι τα *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptococcus*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus* (55). Το ενδομήτριό περιβάλλον μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν στείρο. Ωστόσο, μικροβιακές μελέτες που βασίζονται σε αλληλουχία DNA έχουν ανιχνεύσει βακτηριακά είδη στους πλακούντες υγιών μητέρων, στο αμνιακό υγρό πρόωρων βρεφών, στο αίμα του ομφάλιου λώρου (56). Ο τρόπος με τον οποίο γεννιέται ένα μωρό επηρεάζει τη μεταγεννητική μικροβιακή έκθεση: τα μωρά που γεννιούνται με κολπικό τοκετό εκτίθενται σε κολπικά μικρόβια (*Lactobacillus* και *Prevotella spp*). Διαφορετικά, το μικροβίωμα των μωρών που γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής κυριαρχείται από *Staphylococcus*, *Corynebacterium* και *Propionibacterium*, που μοιάζουν με μικροβιακές κοινότητες του δέρματος (57, 58). Κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, λόγω της εισαγωγής στερεών τροφών, η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος γίνεται πιο σύνθετη, με μείωση των *Bifidobacteria* (59). Κατά την εφηβεία, οι σημαντικές αλλαγές οδηγούνται από ορμόνες, που εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την ανάπτυξη, ενώ το ενήλικο μικροβίωμα σχετίζεται περισσότερο με τη φλεγμονή και την παχυσαρκία (60, 61). Κατά την ενήλικη ζωή, η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου φθάνει σε κάποια σταθερότητα, αυξάνοντας τον μικροβιακό πλούτο και την πολυπλοκότητα, με την κυριαρχία των αναερόβιων (62). Η γήρανση συνοδεύεται από σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως μειωμένη κίνηση, διατροφικές αλλαγές, χρόνια κατανάλωση φαρμάκων, με γενική επέκταση των *Bacteroidetes* και μείωση του *Firmicutes phyla*. Οι μεταβολίτες που σχετίζονται με το μικροβίωμα (βιταμίνες B7 και B12, κρεατίνη) και οι βιοσυνθετικές οδοί τους μειώνονται κατά τη γήρανση, συμβάλλοντας στην ατροφία και την αδυναμία των μυών (54, 63). Η εντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει σε πολυάριθμες βιολογικές λειτουργίες, έχοντας κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού και παίζει κρίσιμο ρόλο στην ωρίμανση και την εκπαίδευση της ανοσοαπόκρισης του ξενιστή. Η χαμηλή πολυπλοκότητα και ανταγωνιστικότητα της

αναπτυσσόμενης πρώιμης μεταγεννητικής μικροχλωρίδας προκαλούν ευπάθεια σε εξωγενείς επιδράσεις, επομένως οι αλλαγές στην απόκριση του ξενιστή κατά τη μεταγεννητική περίοδο επηρεάζουν την αντίσταση στη μόλυνση (64, 65). Επίσης, η μικροχλωρίδα του εντέρου ρυθμίζει τις ενδοκρινικές λειτουργίες του εντέρου και τη νευρολογική σηματοδότηση (66, 67). Οι μεταβολικές λειτουργίες εμπλέκονται στη συλλογή ενέργειας μέσω της διάσπασης των δύσπεπτων ενώσεων και της ρύθμισης της αποθήκευσης ενέργειας, της σύνθεσης απαραίτητων βιταμινών και της υποβοήθησης στην απορρόφηση μικροθρεπτικών συστατικών (68).

2.1.2.2 Μικροβίωμα και Δερματικές Παθήσεις

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου δέρματος ελέγχει τον αποικισμό από δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς, μπορεί να ρυθμίσει το δερματικό ανοσοποιητικό σύστημα και είναι απαραίτητο για τη βέλτιστη ανοσοποιητική ικανότητα του δέρματος (69).

Το ανθρώπινο δέρμα φιλοξενεί μια ποικιλόμορφη κοινότητα μικροοργανισμών γνωστή ως μικροβίωμα του δέρματος. Αυτό το μικροβίωμα παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας του δέρματος. Τα τελευταία χρόνια, έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές στο μικροβίωμα του δέρματος μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες δερματικές παθήσεις (52).

Ακμή

Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα για το πώς το μικροβίωμα του δέρματος μπορεί να επηρεάσει την υγεία του δέρματος είναι στην ανάπτυξη της ακμής. Η ακμή είναι μια κοινή φλεγμονώδης δερματοπάθεια που επηρεάζει το 70-80% των εφήβων με σημαντικό ψυχολογικό και κοινωνικό αντίκτυπο (70). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία σπυριών, μαύρων στιγμάτων και λευκών στιγμάτων. Το *P. acnes* είναι γνωστό ότι είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ακμής (71, 72). Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ *P. acnes* και *acne vulgaris* είναι καλά τεκμηριωμένη, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τη μικροχλωρίδα του δέρματος ασθενών με ακμή. Οι δερματικές βακτηριακές κοινότητες έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις

αποκρίσεις καθώς και στην ανοσολογική ομοιόσταση και οι δύο είναι γνωστές για την πρόκληση ακμής (34, 73). Κατά την εφηβεία, οι ορμόνες των ανδρογόνων οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής σμήγματος και σε υψηλό αποικισμό του *P. acnes* μέσα στον σμηγματογόνο αδένα (74). Οι Gibbon et al. (75) συνέκριναν το μικροβίωμα του δέρματος σε επίπεδο στελέχους καθώς και τα επίπεδα γονιδιώματος του *P. acnes* μεταξύ ακμής και υγιών ατόμων. Εντόπισαν πιθανούς γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες διαφόρων στελεχών *P. acnes* που σχετίζονται με ακμή ή υγιή άτομα. Το *P. acnes* παίζει έναν φυσιολογικό ρόλο στην αναστολή της εισβολής παθογόνων βακτηρίων, ενώ επιτρέπει σε άλλα στελέχη σταφυλόκοκκου, όπως το *S. epidermis* να αναπτυχθούν (75-77).

Ατοπική δερματίτιδα

Ένα άλλο παράδειγμα για το πώς το μικροβίωμα του δέρματος μπορεί να επηρεάσει την υγεία του δέρματος είναι στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας, επίσης γνωστή ως έκζεμα. Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση του δέρματος που χαρακτηρίζεται από ξηρό, κνησμώδες και φολιδωτό δέρμα. Έρευνες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του δέρματος παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, έχει αποδειχθεί ότι η περιγεννητική έκθεση σε εσωτερικά και εξωτερικά αλλεργιογόνα και ρύπους, καθώς και η διατροφή και το μικροβίωμα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην επίδραση της σοβαρότητας και της κλινικής πορείας της νόσου. Περιλαμβάνει μειωμένα Gram-αρνητικά βακτήρια και μη φυσιολογικό αποικισμό του δέρματος από *S. aureus*. Πράγματι, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το *S. aureus* ήταν άφθονο σε αλλοιωμένο δέρμα σε σύγκριση με το μη αλλοιωμένο καθώς και υγιές δέρμα. Είναι ενδιαφέρον ότι έχει αποδειχθεί ότι όσον αφορά τις ξηρωτικές περιοχές, τις φλεγμονώδεις περιοχές και κατά τη διάρκεια μιας έξαρσης, η αφθονία του *S. aureus* αυξήθηκε δραματικά σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία (69, 78, 79). Επίσης, τα άτομα με ατοπική δερματίτιδα έχουν μειωμένη ποικιλομορφία του μικροβιώματος του δέρματος, ιδιαίτερα μείωση της αφθονίας ευεργετικών βακτηρίων όπως ο *Staphylococcus epidermidis* (79). Έχουν εντοπιστεί σημαντικές διαφορές μεταξύ μικρών παιδιών και ενηλίκων-εφήβων: στο μη αλλοιωμένο δέρμα με ατοπική δερματίτιδα, η ποικιλότητα του μικροβιώματος ήταν σημαντικά υψηλότερη στα μικρά παιδιά από ότι στους ενήλικες-εφήβους (78).

Ροδόχρους ακμή

Το μικροβίωμα του δέρματος παίζει επίσης ρόλο στην ανάπτυξη της ροδόχρου ακμής, μιας κοινής δερματικής πάθησης που χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, έξαψη και ορατά αιμοφόρα αγγεία στο πρόσωπο. Διαπίστωσε ότι τα άτομα με ροδόχρου ακμή έχουν υψηλότερη αφθονία ακάρεων *Demodex*. Αυτά τα ακάρεια κατοικούν στη μονάδα του πυλώδους ιστού, όπου η πηγή τροφής τους είναι το σμήγμα ή η πρωτεΐνη. Ο υπερπληθυσμός των ακάρεων *Demodex* μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη ροδόχρου ακμής (80-82).

Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει περίπου το 2-4% του παγκόσμιου πληθυσμού. Σε μια γενετική προδιάθεση, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής λοίμωξης, της θεραπείας με αντιβιοτικά ή των ριζικών αλλαγών στη διατροφή, μπορούν να παίξουν το ρόλο των «πυροδοτήσεων». Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν μια πιθανή εμπλοκή του μικροβιώματος στη νόσο, ακόμα κι αν ο τρόπος με τον οποίο η αλληλεπίδραση ξενιστή-μικροβίου συμβάλλει στην παθογένεση της ψωρίασης είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό άγνωστος (78). Η παθογένεια της ψωρίασης έχει επίσης συσχετιστεί με αλλαγές στη μικροχλωρίδα του δέρματος. Σε ασθενείς με ψωρίαση, η βακτηριακή σύνθεση του δέρματος με βλάβη ήταν πολύ πιο διαφοροποιημένη από αυτή που παρατηρήθηκε στο δέρμα υγιών ατόμων ή σε μη αλλοιωμένο δέρμα από ψωριασικούς ασθενείς (69). Ωστόσο, η σχέση μεταξύ μικροβιώματος και ψωρίασης μπορεί να μην περιορίζεται μόνο στο μικροβίωμα του δέρματος, καθώς έχει αποδειχθεί ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρέασε επίσης βαθιά την ανάπτυξη και την αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος (78).

Εκτός από αυτές τις δερματικές παθήσεις, η έρευνα έχει επίσης δείξει ότι το μικροβίωμα του δέρματος μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη άλλων δερματικών παθήσεων όπως η λεύκη, ακόμη και ο καρκίνος του δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, πηλγές και φωτογήρανση (52, 78, 83).

2.1.2.3 Μικροβίωμα και Δερμοκαλλυντικά

Στα δερμοκαλλυντικά, η κατανόηση της δράσης των διαφόρων χημικών συστατικών τόσο στον ξενιστή όσο και στο μικροβίωμα του είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη καινοτόμων λύσεων για τη θεραπεία δερματικών παθήσεων. Πολλές από τις δερματικές παθήσεις είναι πολυπαραγοντικές, ωστόσο, το μικροβίωμα είναι βασικός παράγοντας στις δερματικές διαταραχές (84-87). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος και του δέρματος είναι το κλειδί για την υγεία και την ομοιόστασή του. Η παρέμβαση και η λεπτή τροποποίηση του μικροβιώματος για τη διόρθωση των δερματικών παθήσεων είναι κι αυτό ένα αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας. Οι παρεμβάσεις αυτές πραγματοποιούνται κυρίως με πρεβιοτικά, προβιοτικά και μεταβιοτικά στις καλλυντικές/δερματολογικές εφαρμογές (31).

Σε επίπεδο Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, διαθέσιμες διεθνείς οδηγίες σχετικά με τους ορισμούς ή τις ορολογίες που ισχύουν για τα καλλυντικά συστατικά που επηρεάζουν το μικροβίωμα του δέρματος. Το θέμα του καλλυντικού μικροβιώματος συζητήθηκε το 2018 από τον Κανονισμό Διεθνούς Συνεργασίας για τα Καλλυντικά (ICCR), μια εθελοντική διεθνή ομάδα ρυθμιστικών αρχών καλλυντικών και εμπορικών ενώσεων της βιομηχανίας καλλυντικών από τη Βραζιλία, τον Καναδά, την Κινεζική Ταϊπέι, την Ευρωπαϊκή Ένωση, την Ιαπωνία, την Δημοκρατία της Κορέας και των Ηνωμένων Πολιτειών. Θεώρησαν ότι οι νέες τεχνολογίες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και του υγιούς δέρματος ήταν ένας τομέας αυξανόμενου ενδιαφέροντος και η ασφάλεια, η ποιότητα, η ρύθμιση και η πιθανή ανάπτυξη διεθνών κατευθυντήριων γραμμών για προϊόντα που προκύπτουν από αυτές τις τεχνολογίες θα ήταν ένα σημαντικό θέμα για το ICCR. Το 2020 ανέπτυξαν ένα σύνολο κατηγοριών και περιγραφών σχετικών με την ομαδοποίηση και την κατηγοριοποίηση προϊόντων που σχετίζονται με το μικροβίωμα, των συστατικών τους και άλλων σχετικών προσεγγίσεων, σε ένα πλαίσιο σχετικό με το καλλυντικό/δέρμα (88).

Αυτά τα συστατικά χωρίστηκαν σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση τη βιωσιμότητα:

- βιώσιμα (ζωντανά ή αδρανοποιημένα). Περιλαμβάνονται μόνο προβιοτικά (με βάση τη βιολογική προέλευση) Τα προβιοτικά θα αναλυθούν σε ξεχωριστή ενότητα παρακάτω (βλ. 2.1.3).

- μη βιώσιμα συστατικά, τα οποία χωρίστηκαν περαιτέρω σε δύο υποκατηγορίες:
 - μεταβιοτικά (με βάση τη βιολογική τους προέλευση). Τα μεταβιοτικά θα αναλυθούν σε ξεχωριστή ενότητα παρακάτω (βλ. 2.1.4).
 - πρεβιοτικά (με την επιδιωκόμενη δράση τους στη μικροχλωρίδα του δέρματος). Τα πρεβιοτικά θα αναλυθούν σε ξεχωριστή ενότητα παρακάτω (βλ. 2.1.5).

Οι εταιρείες σε όλους τους τομείς των επιχειρήσεων, συμπεριλαμβανομένων των καλλυντικών, έχουν εκμεταλλευτεί αυτή τη γνώση για να αναπτύξουν νέα προϊόντα και να αυξήσουν τα κέρδη. Όροι όπως προβιοτικά, πρεβιοτικά και μικροβίωμα ήταν πρωτόγνωροι στα καλλυντικά πριν από είκοσι μόλις χρόνια. Η χρήση τους θα ήταν ενθαρρυντική εάν συνέπιπτε με ισχυρή επιστημονική έρευνα που υποστηρίζει ισχυρισμούς και αποκαλύπτει τους μηχανισμούς δράσης των στελεχών και του υλικού που προωθείται. Δυστυχώς, αυτό συμβαίνει σπάνια (30).

Ενώ η χημεία είναι ο βασικός άξονας του τομέα των καλλυντικών, δεν έχει εφαρμοστεί επαρκώς για τον εντοπισμό των μορίων που είναι υπεύθυνα για τα οφέλη που παρέχουν τα μικροβιακά προϊόντα. Δεδομένης της επέκτασης του πεδίου του μικροβιώματος, θα χρειαστεί να εμφανιστεί τεχνογνωσία στη μικροβιολογία και τη χημεία για να διασφαλιστεί ότι τα καλλυντικά υψηλής ποιότητας σύμφωνα με τους ορισμούς (ως προβιοτικού ή ως πρεβιοτικού κ.λπ.) θα μπορούν να φτάσουν με ασφάλεια στους καταναλωτές (30).

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η διαμόρφωση των μικροβίων μπορεί να οδηγήσει σε νέους τρόπους βελτίωσης της εμφάνισης και της ευεξίας. Αυτό δημιουργεί ρυθμιστικές προκλήσεις καθώς φέρνει τα καλλυντικά προϊόντα στον τομέα της υγείας. Ενώ υπάρχει η ανάγκη οι ρυθμιστικοί φορείς να αναβαθμίσουν τα συχνά απαρχαιωμένα συστήματα και τις κατηγορίες τους, πρέπει να επισημαίνεται η ασφάλεια των προϊόντων, οι κλινικές μελέτες, η απόδειξη ισχυρισμών, η χρήση υψηλών προτύπων για το χειρισμό, την αποθήκευση και την εφαρμογή προϊόντων που περιέχουν μικρόβια και τους μεταβολίτες τους ή τα κυτταρικά τοιχώματα. Η καλή επιστημονική έρευνα μπορεί να φέρει στην επιφάνεια προϊόντα μεγάλης αξίας για την ανθρώπινη υγεία και ευημερία. Στον αντίποδα, οι μη αποδεδειγμένοι ισχυρισμοί έχουν αντίθετα αποτελέσματα (30).

Τα τελευταία χρόνια, η βιομηχανία καλλυντικών έχει αυξήσει τον αριθμό των προϊόντων που ταξινομούνται ως προβιοτικά. Ενώ υπάρχουν πολλές πιθανές εφαρμογές για

προβιοτικά σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας, ειδικά για το δέρμα την στοματική και προσωπική φροντίδα, απαιτείται ακόμη η σωστή σήμανση για να διασφαλιστεί ότι οι καταναλωτές αγοράζουν πράγματι ένα προβιοτικό προϊόν (30). Ωστόσο, η βιομηχανία καλλυντικών πρέπει να είναι συνεπής ως προς τη συλλογή επαρκών επιστημονικών στοιχείων πριν από την υποβολή ισχυρισμών (30).

2.1.3 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες παρέχουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή». Η ιδέα των προβιοτικών χρονολογείται πριν από 100 χρόνια, αλλά μόλις πρόσφατα έγιναν διαθέσιμα οι επιστημονικές γνώσεις και τα εργαλεία για την ορθή αξιολόγηση των επιπτώσεών τους στη φυσιολογική υγεία και ευεξία, καθώς και τις δυνατότητές τους στην πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών (89). Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που παρέχουν στοιχεία για τα οφέλη συγκεκριμένων προβιοτικών στελεχών για την υγεία του δέρματος (90-92). Επιπλέον, οι μηχανισμοί αντιγήρανσης υποδηλώνουν ότι τα στελέχη μπορούν να βοηθήσουν στη ρύθμιση του pH, στη μείωση του οξειδωτικού stress, στην προστασία από τη φωτογήρανση και στη βελτίωση της λειτουργίας του φραγμού του δέρματος (93).

Τα προβιοτικά στελέχη επιλέγονται επειδή καταπολεμούν τα παθογόνα μικρόβια με στόχο την αποκατάσταση της υγείας και την δυνατότητα επιστροφής της φυσιολογικής χλωρίδας στην αρχική της κατάσταση, δηλαδή πριν την εμφάνιση διαταραχών που σχετίζονται με ασθένειες (94).

Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών αφορά παραδοσιακά το έντερο του ξενιστή. Όσον αφορά τις εφαρμογές στο δέρμα, το ευεργετικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί με την κατάποση των ζωντανών μικροοργανισμών (95) ή με τοπικές εφαρμογές (96-98). Τα προβιοτικά έχουν την ικανότητα να βελτιστοποιούν, να διατηρούν και να αποκαθιστούν τη μικροχλωρίδα του δέρματος με διάφορους τρόπους. Ωστόσο, η εφαρμογή ζωντανών προβιοτικών στο δέρμα δημιουργεί πολλές προκλήσεις (99). Αυτές σχετίζονται με τη διασφάλιση της βιωσιμότητας των προβιοτικών βακτηρίων και τη δυνατότητα επανεποικισμού του δέρματος μετά την προσθήκη νέας μικροχλωρίδας, η οποία μπορεί να είναι ένα σκληρό περιβάλλον (4).

Τα προβιοτικά που λαμβάνονται από κατάποση έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα συμπτώματα ακμής αναστέλλοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (100, 101), που φαίνεται να λειτουργούν ως μεσολαβητές για την έναρξη βλαβών ακμής (102). Υπάρχει ικανός αριθμός μελετών σχετικά με τις θεραπευτικές επιδράσεις των προβιοτικών στην ατοπική δερματίτιδα (103-106).

Η προβιοτική βακτηριοθεραπεία μπορεί να έχει μεγάλες δυνατότητες στην επιτάχυνση της επούλωσης πληγών, στην πρόληψη και θεραπεία δερματικών παθήσεων, όπως έκζεμα, ατοπική δερματίτιδα, ακμή, αλλεργική φλεγμονή ή υπερευαισθησία του δέρματος, δερματικές βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία και καλλυντικά προϊόντα. Ως εκ τούτου, ορισμένες εταιρείες ήδη ενσωματώνουν βακτήρια και/ή προϊόντα λύσης τους σε κρέμες δέρματος με την υπόσχεση «εξισορρόπησης» της κοινότητας των βακτηρίων που ζουν στο ανθρώπινο σώμα και δίνοντας πιο υγιές δέρμα με πιο λαμπερή όψη (107). Ωστόσο, παράμετροι όπως ο τύπος του προβιοτικού, η μορφή με την οποία προστίθεται στο σκεύασμα (ζώντα βακτήρια, προϊόντα λύσης κ.λπ.) και οι συνιστώμενες συγκεντρώσεις αυτών των συστατικών σε ασφαλή και αποτελεσματικά καλλυντικά προϊόντα δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Λόγω της ευρείας χρήσης προβιοτικών καλλυντικών προϊόντων στην παγκόσμια βιομηχανία ομορφιάς, η έννοια του «προβιοτικού» στη βιομηχανία καλλυντικών απαιτεί έναν σαφή ορισμό (107).

Από επιστημονική άποψη, η κατάλληλη περιγραφή ενός προβιοτικού προϊόντος όπως αναγράφεται στην ετικέτα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ταυτοποίηση γένους και είδους με ονοματολογία σύμφωνη με τις τρέχουσες επιστημονικά αναγνωρισμένες ονομασίες
- Ονομασία στελέχους
- Βιώσιμος αριθμός κάθε στελέχους στο τέλος της διάρκειας ζωής
- Συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης
- Ασφάλεια υπό τις συνθήκες της συνιστώμενης χρήσης
- Συνιστώμενη δόση, η οποία πρέπει να βασίζεται στην επαγωγή του φυσιολογικού αποτελέσματος
- Ακριβής περιγραφή της φυσιολογικής επίδρασης, στο βαθμό που επιτρέπεται από το νόμο
- Στοιχεία επικοινωνίας για παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία (89).

2.1.4 Μεταβιοτικά

Τα μεταβιοτικά είναι δομικά συστατικά προβιοτικών μικροοργανισμών και/ή σύνθεση μορίων σηματοδότησης με καθορισμένη (γνωστή) χημική δομή που βελτιστοποιούν τις ειδικές για τον ξενιστή φυσιολογικές λειτουργίες. Επίσης μπορούν να ρυθμίσουν μεταβολικές ή/και αντιδράσεις συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη δραστηριότητα της γηγενούς μικροχλωρίδας του ξενιστή. Τα μεταβιοτικά έχουν πλεονεκτήματα λόγω της χημικής δομής, της δοσολογίας, της ασφάλειας και της μεγάλης διάρκειας ζωής τους (108).

Μια άλλη περιγραφή των μεταβιοτικών συστατικών (ζυμώσεις, εκχυλίσματα, λύματα, διηθήματα) είναι και η παρακάτω: πρόκειται για «Μη βιώσιμα συστατικά που αποτελούνται από αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς και/ή διαλυτούς παράγοντες που απελευθερώνονται από ζωντανούς ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς, προστίθενται σε ένα καλλυντικό προϊόν για να επιτευχθεί ένα καλλυντικό όφελος στο σημείο εφαρμογής, είτε άμεσα είτε μέσω επίδρασης στην υπάρχουσα μικροχλωρίδα» (31).

Στα καλλυντικά, τα μεταβιοτικά μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση στη χρήση ζωντανών ολόκληρων μικροοργανισμών σε προβιοτική μορφή. Συνοψίζοντας τις καταχωρίσεις προϊόντων, τα μεταβιοτικά συστατικά χωρίστηκαν σε τρεις τύπους:

- Ζυμώσεις, λύματα, εκχυλίσματα, διηθήματα ή οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συστατικών που δεν είναι ζωντανά αλλά έχουν ληφθεί μέσω προβιοτικών βακτηρίων (*Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Vitreoscilla*, *Streptococcus thermophilus*, *Leuconostoc*) ή μυκήτων που χρησιμοποιούνται κυρίως ως ζύμωση διευκολυντές (*Saccharomyces*, *Candida bombicola*, *Kloeckera*, *Hansenula-Pichia*, *Aspergillus*)
- Μη βιώσιμοι μικροοργανισμοί (αδρανοποιημένοι/θανατωμένοι από τη θερμότητα), κυρίως βακτήρια που σχηματίζουν γαλακτικό οξύ: *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus (paracasei, casei, acidophilus)*, *Lactococcus* ή *Vitreoscilla filiform*.
- Μεταβολικά προϊόντα/παραπροϊόντα (απομονωμένα) συμπεριλαμβανομένου του εκχυλίσματος βακτηριοκίνης, της εκτοΐνης, του ηλεκτρικού οξέος, του γαλακτικού οξέος, της υδρολυμένης πρωτεΐνης γιαουρτιού, του υαλουρονικού νατρίου και των πρωτεϊνών γάλακτος (31).

Ένα από τα κύρια οφέλη των μεταβιοτικών είναι η ικανότητά τους να προάγουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων στο δέρμα. Τα μεταβιοτικά που προέρχονται από ζύμωση *Lactobacillus* μπορούν να βοηθήσουν στην αύξηση της αφθονίας ευεργετικών βακτηρίων όπως ο *Staphylococcus epidermidis* στο δέρμα. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της συνολικής ισορροπίας και ποικιλομορφίας του μικροβιώματος του δέρματος, το οποίο είναι σημαντικό για τη διατήρηση της υγείας και της ακεραιότητας του δέρματος. Ένα υγιές μικροβίωμα του δέρματος μπορεί να αποτρέψει την υπερανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες δερματικές παθήσεις όπως η ακμή και η ατοπική δερματίτιδα (109, 110).

Τα μεταβιοτικά έχουν επίσης βρεθεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της παραγωγής προφλεγμονωδών μορίων όπως η IL-1β και η TNF-α. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της ερυθρότητας, του κνησμού και της φλεγμονής στο δέρμα. Η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη πολλών δερματικών παθήσεων όπως το έκζεμα και η ψωρίαση και η ικανότητα των μεταβιοτικών να μειώσουν τη φλεγμονή μπορεί επομένως να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη διαχείριση αυτών των καταστάσεων (110, 111).

Εκτός από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, τα μεταβιοτικά έχουν επίσης έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες που βοηθούν στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Έτσι συμβάλλουν στην προστασία του δέρματος απέναντι σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία και η ρύπανση. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ασταθή μόρια που μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα του δέρματος, οδηγώντας στην ανάπτυξη ρυτίδων, κηλίδων ηλικίας και άλλων σημείων γήρανσης. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους επομένως καταπολεμούν και την πρόωρη γήρανση (109, 110).

Μεταβιοτικά έχουν επίσης βρεθεί να έχουν αντιγηραντικές ιδιότητες. Τα μεταβιοτικά βοηθούν στην αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου και ελαστίνης στο δέρμα. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη είναι σημαντικές πρωτεΐνες που δίνουν στο δέρμα την ελαστικότητα και τη σφριγηλότητά του. Καθώς μεγαλώνουμε, η παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών μειώνεται, οδηγώντας στην ανάπτυξη ρυτίδων και χαλάρωσης του δέρματος. Η ικανότητα των μεταβιοτικών να αυξάνουν την παραγωγή κολλαγόνου και ελαστίνης μπορεί επομένως να βοηθήσει στη μείωση της εμφάνισης λεπτών γραμμών και ρυτίδων και στη βελτίωση της συνολικής σφριγηλότητας και ελαστικότητας του δέρματος (109, 110).

Ένα άλλο πλεονέκτημα των μεταβιοτικών είναι ότι μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της λειτουργίας φραγμού του δέρματος. Αυτό μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης και φλεγμονής στο δέρμα. Ένας υγιής δερματικός φραγμός είναι απαραίτητος για τη διατήρηση του δέρματος ενυδατωμένου και προστατευμένου από περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες και τα μεταβιοτικά μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση αυτής της λειτουργίας φραγμού (109, 110).

Συνολικά, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι τα μεταβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να είναι ένα ισχυρό εργαλείο για τη διατήρηση υγιούς και νεανικού δέρματος. Μπορούν να προωθήσουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, να μειώσουν τη φλεγμονή, να προστατεύσουν το δέρμα από περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες και να βελτιώσουν τη λειτουργία φραγμού του δέρματος. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να κατανοηθούν πλήρως οι δυνατότητες των μεταβιοτικών στη φροντίδα του δέρματος και να προσδιοριστούν τα συγκεκριμένα στελέχη και ενώσεις που είναι πιο αποτελεσματικά για διαφορετικές δερματικές παθήσεις (109, 110).

2.1.5 Πρεβιοτικά

Παρόμοια κατάσταση υπάρχει για τα πρεβιοτικά, τα οποία ορίζονται ως «μη εύπεπτες ουσίες που παρέχουν ευεργετική φυσιολογική επίδραση στον ξενιστή διεγείροντας επιλεκτικά την ευνοϊκή ανάπτυξη ή δραστηριότητα περιορισμένου αριθμού γηγενών βακτηρίων» (89). Τα πρεβιοτικά λειτουργούν συμπληρωματικά και πιθανώς συνεργικά με τα προβιοτικά. Πολυάριθμες μελέτες παρέχουν πληροφορίες για την ανάπτυξη και τη μεταβολική επίδραση αυτών των μικροβιακών θρεπτικών συστατικών στην υγεία (89). Σε αντίθεση με τα προβιοτικά, ένα πρεβιοτικό ορίζεται σύμφωνα με την κλασική άποψη των Gibson and Roberfroid (112) και Roberfroid (113) ως «ένα συστατικό που έχει υποστεί επιλεκτική ζύμωση που επιτρέπει συγκεκριμένες αλλαγές, τόσο στη σύνθεση όσο και στη δραστηριότητα στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα που προσφέρει οφέλη στην ευημερία και την υγεία του οικοδεσπότη». Ο όρος πρεβιοτικό αναπτύχθηκε αρχικά για να περιγράψει υλικά (υδατάνθρακες) που ταξιδεύουν στο παχύ έντερο όταν καταποθούν και προωθούν την ανάπτυξη επιθυμητών (προβιοτικών) οργανισμών. Παραδείγματα περιλαμβάνουν: φρουκτοολιγосακχαρίτες (FOS), γαλακτοολιγосακχαρίτες, ολιγосακχαρίτες γλυκομαννάνης, ινουλίνη, ισομαλτο-ολιγосακχαρίτες,

λακτοσακχαρόζη, λακτουλόζη, νεοσάκχαρα, παλατινόζη, ραφινόζη, σορβιτόλη, ολιγοσακχαρίτες σόγιας (113-115). Σε καλλυντικά σκευάσματα, ο όρος πρεβιοτικό μπορεί να εφαρμοστεί «κατ' αρχήν» στη μικροχλωρίδα του δέρματος όπου οι υδατάνθρακες διεγείρουν επιλεκτικά τη δραστηριότητα και την ανάπτυξη της ευεργετικής «φυσιολογικής» μικροχλωρίδας του δέρματος (98).

Τα πρεβιοτικά λαμβάνονται απευθείας, ή με ενζυματική υδρόλυση ή διαγαλακτοζυλίωση μόνο ή δισακχαριτών από φυτικές πηγές (116). Κάποια άλλα προέρχονται από το κυτταρικό τοίχωμα της ζύμης, τα φύκια και τα μικροφύκη (117). Φυτικές πηγές πρεβιοτικών μπορεί να είναι πολλές καλλιέργειες λαχανικών, ριζών και κονδύλων όπως το κρεμμύδι, το σκόρδο καθώς και ορισμένες καλλιέργειες φρούτων όπως τα φρούτα του δράκου και οι πλούσιες σε πρεβιοτικά καλλιέργειες δημητριακών όπως το κριθάρι, το ρεβίθι, η φακή, το λούπινο και το σιτάρι (118).

Η θεραπεία με πρεβιοτικά μπορεί να εξισορροπήσει τη μικροχλωρίδα του δέρματος ρυθμίζοντας την ανάπτυξη επιβλαβών και ωφέλιμων μικροοργανισμών (119). Τα πρεβιοτικά προσδίδουν πολλά οφέλη για την υγεία, όπως βελτίωση των κινήσεων του εντέρου, διέγερση της απορρόφησης μετάλλων, μείωση των επιπέδων γλυκόζης μετά το φαγητό, μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας (120).

Η θεραπεία με πρεβιοτικά μπορεί να προκαλέσει συγκεκριμένες αλλαγές στη μικροβιακή ποικιλότητα και τον αποικισμό που θα μπορούσαν να εξισορροπήσουν τη μικροχλωρίδα του δέρματος (121). Αρκετές προσπάθειες έχουν κατευθυνθεί προς τη χρήση πρεβιοτικών καλλυντικών για την εξισορρόπηση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του δέρματος. Ωστόσο, οι επιδράσεις των γαλακτο-ολιγοσακχαριτών (GOS), ενός πρεβιοτικού, στην ποικιλότητα των μικροβίων του δέρματος είναι ακόμη άγνωστες (119, 121).

Στην κοσμετολογία, χρησιμοποιούνται ευρέως πρεβιοτικά. Αυτά τα πρεβιοτικά αποκαθιστούν και διεγείρουν το δέρμα ωφέλιμα πρεβιοτικά βακτήρια και μύκητες. Επιπλέον, η εξισορρόπηση του pH του δέρματος με πρεβιοτικά στα καλλυντικά βελτιώνει την ενυδάτωση των επιφανειακών στοιβάδων του δέρματος και ομαλοποιεί την κερατινοποίηση και την απολέπιση του δέρματος (122).

2.1.6 Συμβιωτικά

Σήμερα, η λειτουργία των προβιοτικών και των πρεβιοτικών εξακολουθεί να απαιτεί πιο αυστηρή αποκρυπτογράφηση τόσο επιστημονικά όσο και μηχανιστικά. Η έκρηξη των δημοσιεύσεων και του ενδιαφέροντος για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά οδήγησε σε ένα σώμα συλλογικής έρευνας που δείχνει υποσχόμενο. Ωστόσο, αυτή η έρευνα είναι εξαπλωμένη σε μια τέτοια ποικιλία οργανισμών, οχημάτων παράδοσης (τροφές, χάπια και συμπληρώματα) και πιθανούς στόχους υγείας, ώστε να μην μπορούν εύκολα να εξαχθούν γενικά συμπεράσματα (89).

Είναι γνωστό ότι τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά είναι χρήσιμα για συγκεκριμένες διαταραχές στο ανθρώπινο σώμα. Διαφορετικές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι έχουν ειδικές επιδράσεις στο δέρμα άμεσα ή έμμεσα, οι οποίες μπορούν να εξεταστούν από διαφορετικές πλευρές (107).

Το οικοσύστημα του δέρματος είναι ένα περίπλοκο περιβάλλον καλυμμένο με μια ποικιλόμορφη κοινότητα μικροβίων. Αυτά ταξινομούνται είτε ως παροδικά είτε ως μόνιμα, όπου άλλα θεωρούνται ωφέλιμα, άλλα ουδέτερα και άλλα παθογόνα ή τουλάχιστον έχουν την ικανότητα να είναι παθογόνα (4). Ο αποικισμός ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών σημείων του σώματος λόγω διαφορετικών περιβαλλοντικών παραγόντων.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των πρεβιοτικών και προβιοτικών μπορούν να παραδοθούν τοπικά ή συστηματικά (με κατάποση). Τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά έχουν την ικανότητα να βελτιστοποιούν, να διατηρούν και να αποκαθιστούν τη μικροχλωρίδα του δέρματος με διαφορετικούς τρόπους (4). Οι τοπικές εφαρμογές προβιοτικών βακτηρίων έχουν άμεση επίδραση στο σημείο εφαρμογής ενισχύοντας τους φυσικούς αμυντικούς φραγμούς του δέρματος. Τα προβιοτικά καθώς και τα μόνιμα βακτήρια μπορούν να παράγουν αντιμικροβιακά πεπτίδια που ωφελούν τις δερματικές ανοσολογικές αποκρίσεις και εξαλείφουν τα παθογόνα (4). Σε καλλυντικά σκευάσματα, τα πρεβιοτικά μπορούν να εφαρμοστούν απευθείας στη μικροχλωρίδα του δέρματος και να αυξήσουν επιλεκτικά τη δραστηριότητα και την ανάπτυξη της ευεργετικής «φυσιολογικής» μικροχλωρίδας του δέρματος. Λίγα είναι γνωστά για την αποτελεσματικότητα των τοπικά εφαρμοζόμενων πρεβιοτικών. Διατροφικά προϊόντα που περιέχουν πρεβιοτικά ή/και προβιοτικά έχουν θετική επίδραση στο δέρμα ρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και παρέχοντας θεραπευτικά οφέλη για ατοπικές ασθένειες. Αυτή η

ανασκόπηση υπογραμμίζει την πιθανή χρήση προ- και πρεβιοτικών για την υγεία του δέρματος (4).

Τόσο τα προβιοτικά όσο και τα πρεβιοτικά αλληλοσυμπληρώνονται όταν χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της υγείας. Ένας συνδυασμός των δύο εννοιών ονομάζεται συμβιωτικό (112, 123), όπου τα υποστρώματα μπορούν να αυξήσουν την επιβίωση των προβιοτικών στελεχών. Έχει διαπιστωθεί ότι τα πρεβιοτικά ενισχύουν την επιβίωση και παρατείνουν την περίοδο διατήρησης συγκεκριμένων προβιοτικών (4). Τα συμβιωτικά έχουν την ικανότητα να βελτιστοποιούν, να διατηρούν και να αποκαθιστούν τη μικροχλωρίδα του δέρματος συστηματικά ή με τοπικές εφαρμογές. Ένα σημαντικό πρόβλημα με τις τοπικές εφαρμογές των προβιοτικών, ακόμη και σε συμβιωτικά σκευάσματα, είναι οι σκληρές περιβαλλοντικές συνθήκες του δέρματος, οι οποίες εμποδίζουν τον αποικισμό (124).

Η ραγδαία αύξηση της ιατρικής χρήσης προβιοτικών και πρεβιοτικών τα τελευταία χρόνια επιβεβαίωσε το εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας τους. Ως ανοσορυθμιστές, έχουν χρησιμοποιηθεί σε φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις, όπως η ατοπική δερματίτιδα. Ανασκοπούμε τη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών στη δερματολογία (125). Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στη μείωση της συχνότητας της ατοπικής δερματίτιδας στα βρέφη, αλλά ο ρόλος τους στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας είναι αμφιλεγόμενος. Ο ρόλος τους στην ακμή, την επούλωση πληγών και τη φωτοπροστασία είναι πολλά υποσχόμενος, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες δοκιμές πριν γίνει μια τελική σύσταση (125).

2.1.7 Μελλοντικές Εξελίξεις

Η αγορά πρεβιοτικών και προβιοτικών αυξάνεται συνεχώς λόγω των θετικών επιπτώσεων της κατανάλωσής τους στην ανθρώπινη υγεία, η οποία εκτείνεται πέρα από το πεπτικό σύστημα (126). Επιπλέον, η αγορά συμβιωτικών προϊόντων επεκτείνεται επίσης λόγω των συνεργιστικών επιδράσεων μεταξύ πρε- και προβιοτικών που παρέχουν πρόσθετα οφέλη στους καταναλωτές. Τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά αξιολογούνται για την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία και πρόληψη μολυσματικών ασθενειών σε άλλα μέρη του ανθρώπινου σώματος όπου υπάρχουν μικροβιακές κοινότητες (126).

Τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά έχουν μελετηθεί και εφαρμοστεί ευρέως στη βιομηχανία φαρμάκων και τροφίμων λόγω των πλεονεκτημάτων τους για την υγεία. Η παγκόσμια αγορά πρεβιοτικών και προβιοτικών αυξάνεται διαρκώς, εν μέρει αποδίδεται στην ευαισθητοποίηση των καταναλωτών για τα οφέλη για την υγεία από την κατανάλωσή τους και, ως εκ τούτου, στη ζήτηση θρεπτικής και θεραπευτικής αξίας των προϊόντων διατροφής (126).

Μελέτες που βασίζονται σε γονίδια θα συμβάλουν σημαντικά στην κατανόηση των προβιοτικών βακτηρίων και της επίδρασης των πρεβιοτικών στην κοινή χλωρίδα (127). Μερικές ευκαιρίες για μελέτη περιλαμβάνουν σύγκριση του γενετικού περιεχομένου και της οργάνωσης των προβιοτικών οργανισμών έναντι του αυξανόμενου αριθμού γονιδιωμάτων από κοινούς και παθογόνους οργανισμούς. Αυτή η ανάλυση αναμένεται να αποκαλύψει βασικές ομοιότητες και διαφορές που αντικατοπτρίζουν τόσο τον οικοτόπο που χρησιμοποιείται όσο και τον τρόπο ζωής σε αυτούς τους οικοτόπους (89, 127).

2.2 ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Οι οργανοληπτικοί παράγοντες αποτελούν σημαντική θέση στον τομέα των φαρμακευτικών εκδόχων και των καλλυντικών. Αυτοί οι παράγοντες είναι υπεύθυνοι για αισθητικές αλλαγές καθώς και για τις υφές μιας σύνθεσης (128).

Οι χρωστικές ουσίες, οι αρωματικές ουσίες, οι παράγοντες γεύσης, οι παράγοντες οσμής και οι παράγοντες υφής είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι οργανοληπτικοί παράγοντες σε φαρμακευτικά/καλλυντικά παρασκευάσματα (128). Αναλυτικότερα:

- Οι χρωστικοί παράγοντες, όπως υποδηλώνει το όνομα, είναι οργανοληπτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για να προσδώσουν χρώμα στα φαρμακευτικά και καλλυντικά προϊόντα. Μπορούν περαιτέρω να ταξινομηθούν σε φυσικούς ή συνθετικούς τύπους χρωστικών (129).
- Οι παράγοντες γεύσης χρησιμοποιούνται τόσο σε φαρμακευτικά όσο και σε καλλυντικά προϊόντα για να προσδώσουν αλμυρές, όξινες, πικρές και γλυκές γεύσεις στη σύνθεση. Συνηθέστερη είναι η χρήση γλυκαντικών παραγόντων σε φαρμακευτικές συνθέσεις ώστε αυτές να γίνουν εύγευστες στον ασθενή. Σε

ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται επίσης ως παράγοντες κάλυψης της γεύσης. Μπορούν περαιτέρω να ταξινομηθούν σε φυσικά γλυκαντικά και τεχνητά γλυκαντικά (129).

- Οι αρωματικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για να παρέχουν ευχάριστη οσμή τόσο σε φαρμακευτικά όσο και σε καλλυντικά προϊόντα. Αυτοί οι παράγοντες γενικά λαμβάνονται με επεξεργασία και εκχύλιση αιθέριων ελαίων από ζωική ή φυτική πηγή (130).
- Οι παράγοντες υφής χρησιμοποιούνται τόσο σε φαρμακευτικά όσο και σε καλλυντικά προϊόντα. Ωστόσο, βρίσκουν μεγαλύτερη εφαρμογή σε καλλυντικά προϊόντα για τη βελτίωση και την ενίσχυση της υφής, της αίσθησης και της ροής υγρών καλλυντικών προϊόντων, όπως κρέμες, λοσιόν και αλοιφές (128).

Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν καταλήξει να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα φαρμακευτικά προϊόντα και τα καλλυντικά. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να επανεξεταστούν τα φυσικά και χημικά τους χαρακτηριστικά πριν από τη χρήση σε φαρμακευτικά και καλλυντικά προϊόντα και είναι σημαντικό να αξιολογούνται τα προφίλ σταθερότητάς τους, καθώς θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν τη φυσική, χημική και μικροβιακή ακεραιότητα του σκευάσματος (131). Ως εκ τούτου, διεξάγονται δοκιμές σταθερότητας για οργανοληπτικούς παράγοντες για την παροχή στοιχείων ότι τα οργανοληπτικά έκδοχα παραμένουν σταθερά και δεν αλλοιώνονται ή παρουσιάζουν αστάθεια κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, αυξάνοντας την πιθανότητα εκδήλωσης τοξικότητας. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη σταθερότητα περιλαμβάνουν συνθήκες αποθήκευσης όπως θερμοκρασία, pH, οξυγόνο, υγρασία και φως (128).

Ο σκοπός της δοκιμής σταθερότητας των καλλυντικών είναι να διασφαλίσει ότι ένα νέο (ή τροποποιημένο) προϊόν πληροί τα επιδιωκόμενα φυσικοχημικά πρότυπα ποιότητας καθώς και τη λειτουργικότητα όταν διατηρείται υπό κατάλληλες (τυπικές) συνθήκες (132).

Η δοκιμή σταθερότητας αποτελεί ένα πείραμα μετά την παρασκευή της καλλυντικής σύνθεσης όπου δείγματά της τοποθετούνται σε διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες για καθορισμένο χρονικό διάστημα. Σε επιλεγμένα χρονικά διαστήματα γίνεται αξιολόγηση των δειγμάτων για διάφορα φυσικά, χημικά και χαρακτηριστικά απόδοσης, προκειμένου να διαπιστωθεί αν και πώς έχουν αλλάξει. Εάν οι αποκλίσεις είναι ελάχιστες σύμφωνα με τα πρότυπα της εταιρείας (πολιτική), τότε ο τύπος λέγεται ότι έχει «περάσει»

τη δοκιμή σταθερότητας, είναι αποδεκτός. Αυτές οι συνθήκες ποικίλλουν ως προς τη θερμοκρασία, τα επίπεδα φωτός, την υγρασία και προορίζονται για την προσομοίωση του τι θα συμβεί στο προϊόν κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του (διάρκεια ζωής καλλυντικών) (133).

Δεδομένου ότι οι εταιρείες παρασκευάζουν εκατοντάδες ή χιλιάδες πρωτότυπα κατά τη διαδικασία δημιουργίας νέων προϊόντων, δεν θα ήταν πρακτικό να πραγματοποιηθεί μια δοκιμή σταθερότητας σε όλα αυτά. Ακολουθεί μια σύντομη λίστα με μερικές από τις πιο σημαντικές στιγμές για τη διεξαγωγή μιας δοκιμής σταθερότητας (132).

1. Νέα πρωτότυπα – Κάθε φορά που φτιάχνεται μια νέα σύνθεση και παρουσιάζει ικανοποιητικό τρόπο απόδοσης, θα πρέπει να διενεργείται ένα τεστ σταθερότητας για να επιβεβαιωθεί ότι θα παραμείνει σταθερή (132).

2. Νέες πρώτες ύλες – Κάθε φορά που πρέπει να αλλαχθεί το άρωμα, το χρώμα ή άλλη πρώτη ύλη σε μια φόρμουλα, θα πρέπει να διενεργείται ένα τεστ σταθερότητας για να επιβεβαιωθεί ότι δεν υπάρχουν μη αποδεκτές αλλαγές. Επίσης, όταν διατίθεται μια νέα πηγή πρώτης ύλης (ή προμηθευτής), θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η δοκιμή σταθερότητας (132).

3. Νέα διαδικασία παρασκευής – Η βιομηχανία προσπαθεί πάντα να βρει ταχύτερους τρόπους για να παρασκευάσει συνθέσεις. Αυτό συχνά σημαίνει ότι αλλάζει η σειρά προσθήκης ή συντομεύεται ο χρόνος ανάμειξης. Κάθε φορά που συμβαίνουν τέτοιες αλλαγές η φόρμουλα μπορεί να επηρεαστεί. Συνεπώς πρέπει να διενεργείται νέα δοκιμή σταθερότητας για να διαπιστωθεί εάν η αλλαγή είναι αποδεκτή (132).

4. Νέα συσκευασία – Τα καλλυντικά προϊόντα αλλάζουν την εμφάνισή τους σχεδόν κάθε χρόνο, έτσι οι συσκευασίες τροποποιούνται συνεχώς. Κάθε φορά που γίνεται λήψη ενός νέου υλικού συσκευασίας, θα πρέπει να διερευνάται εάν ο τύπος εξακολουθεί να είναι συμβατός. Η δοκιμή συμβατότητάς βοηθά να διασφαλιστεί ότι η σύνθεση είναι συμβατή με το υλικό συσκευασίας (132).

2.2.1 Μεθοδολογία Δοκιμών Σταθερότητας

Αφού παρασκευαστεί η σύνθεση γίνονται οι αρχικές μετρήσεις και αξιολογώντας όλους τους οργανοληπτικούς παράγοντες γίνεται καταγραφή σημειώσεων σχετικά με την εμφάνιση, το χρώμα, το άρωμα, την γεύση, το pH και το ιξώδες (134).

Έπειτα τοποθετούνται τα δείγματα σε διαφορετικές συνθήκες. Η δοκιμή σταθερότητας απαιτεί διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας και φωτός. Ορισμένες τυπικές θερμοκρασίες είναι 45, 25 και 4 °C. Θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται μια δοκιμή σταθερότητας κατάψυξης/απόψυξης του προϊόντος η οποία περιλαμβάνει τρεις έως πέντε κύκλους και έως 24 ώρες κατάψυξης (-10°C) και στη συνέχεια 24 ώρες απόψυξης (2°C). Αυτό θέτει τα γαλακτώματα υπό τεράστια πίεση και, εάν περάσει τη δοκιμή, υποδηλώνει ότι το προϊόν είναι σταθερό. Οι διαφορετικές συνθήκες φωτισμού περιλαμβάνουν ένα κουτί φθορισμού και ένα κουτί φυσικού φωτός (για την προσομοίωση του ηλιακού φωτός). Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται στους 25 °C για περίοδο ενός έτους. Μια καλή θερμοκρασία ελέγχου είναι 4 °C όπου τα περισσότερα προϊόντα παρουσιάζουν ικανοποιητική σταθερότητα (134).

2.2.2 Αξιολόγηση του Προϊόντος

Τα δείγματα θα πρέπει να αξιολογούνται κάθε μήνα. Τα δείγματα με την υψηλότερη θερμοκρασία και τα δείγματα που εκτίθενται στο φως πρέπει να αξιολογηθούν μόνο για τα τρία πρώτα διαστήματα δοκιμής. Οι δοκιμές αξιολόγησης πρέπει να είναι οι ίδιες με αυτές που πραγματοποιήσατε κατά τη λήψη των αρχικών μετρήσεων (132).

Μετά από 8 εβδομάδες, μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την σταθερότητα της φόρμουλας. Σχεδόν όλα τα προϊόντα θα παρουσιάσουν κάποια αλλαγή, επομένως θα εναπόκειται στον ερευνητή να κρίνει εάν το προϊόν πέρασε ή απέτυχε την δοκιμή. Για όλες τις παραπάνω δοκιμές θα πρέπει να παρακολουθείται το χρώμα, την οσμή, το άρωμα, το ιξώδες, την τιμή του pH και, εάν διαθέσιμα, ομοιομορφία μεγέθους σωματιδίων και/ή συσσωμάτωση σωματιδίων (μελέτη στο μικροσκόπιο) (132).

Η διασκορπισμένη φάση (ενός γαλακτώματος τύπου λάδι σε νερό) έχει την τάση να διαχωρίζεται και να ανέρχεται στην κορυφή του γαλακτώματος σχηματίζοντας ένα στρώμα σταγονιδίων λαδιού. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται «κρέμα». Η «κρέμα» είναι ένα από τα πρώτα σημάδια της επικείμενης αστάθειας του γαλακτώματος και θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Μια καλή μέθοδος δοκιμής για την πρόβλεψη της δημιουργίας «κρέμας» είναι η φυγοκέντρωση. Συστήνεται γενικά η φυγοκέντρωση να διαρκεί τριάντα λεπτά στις 4000rpm. Στη συνέχεια πραγματοποιείται έλεγχος του προϊόντος για σημάδια σχηματισμού «κρέμας» (132).

2.3 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ

Η αξία της παγκόσμιας αγοράς καλλυντικών υπολογίστηκε ότι ήταν πάνω από 500 δισεκατομμύρια ευρώ το 2018. Επιπλέον, αυτή η τιμή αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω τα επόμενα χρόνια (3). Λόγω των απαιτήσεων των καταναλωτών για προϊόντα με μεγάλη διάρκεια ζωής, η βιομηχανία καλλυντικών χρησιμοποιεί διάφορες μεθόδους για να παρατείνει την περίοδο χρήσης των καλλυντικών. Μία από τις πιο κοινές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται είναι η προσθήκη συντηρητικών, δηλαδή ουσιών που αναστέλλουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών και εξουδετερώνουν τη δημιουργία διεργασιών οξείδωσης στα καλλυντικά. Ένα από τα πιο δημοφιλή συντηρητικά καλλυντικών (ακόμα και φαρμακευτικών και τροφίμων) είναι τα parabens, τα οποία είναι εστέρες του 4-παραϋδροξυβενζοϊκού οξέος (PHBA). Τα τελευταία 20 χρόνια, αυτές οι ενώσεις είναι το θέμα διαφωνιών μεταξύ των επιστημόνων και των τακτικών καταναλωτών (11, 12).

Οι πιο συνηθισμένοι μικροοργανισμοί που μολύνουν τα καλλυντικά είναι τα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli*, *S. aureus*, *Serratia marcescens* και *Enterobacter gergoviae*, και οι ζυμομύκητες όπως *Candida* και *moldsans*. Τα προαναφερθέντα είδη είναι δυνητικά παθογόνα και μπορεί να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία (3).

Τα καλλυντικά και τα προϊόντα προσωπικής περιποίησης που διατίθενται στην αγορά δεν είναι αποστειρωμένα. Αυτά τα προϊόντα περιέχουν μικρή ποσότητα μικροοργανισμών, οι οποίοι όταν υπάρχουν σε χαμηλή συγκέντρωση δεν αποτελούν σοβαρή απειλή για τον

άνθρωπο. Ο κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης ορίζει ότι η μικροβιακή μόλυνση σε καλλυντικά και προϊόντα προσωπικής φροντίδας δεν μπορεί να υπερβαίνει συγκεκριμένες τιμές όπως θα αναλυθεί και στην ενότητα 2.4. (3).

Ένα συντηρητικό είναι μια φυσική ή συνθετική ένωση που προστίθεται σε ένα φαρμακευτικό ή καλλυντικό παρασκεύασμα για την αποφυγή αλλοίωσης λόγω μικροβιακής ανάπτυξης. Το συντηρητικό πρέπει να είναι συμβατό με τα υπόλοιπα συστατικά και θα πρέπει να παραμένει σταθερό σε ένα ευρύ φάσμα pH και θερμοκρασίας. Ταυτόχρονα, η ένωση δεν πρέπει να προκαλεί καμία ανεπιθύμητη αντίδραση. Το συντηρητικό καθορίζει τη διάρκεια ζωής του προϊόντος (135).

Η επιλογή του συντηρητικού θα πρέπει να συμμορφώνεται με τα ειδικά νομοθετικά πρότυπα κάθε χώρας. Επειδή ορισμένα συντηρητικά αδρανοποιούνται σε υψηλότερο pH, το επίπεδο του pH παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμικροβιακή δράση του συντηρητικού. Παράγοντες όπως ο ερεθισμός, η μικροβιακή αντίσταση, η αναποτελεσματικότητα σε μικρές συγκεντρώσεις και η δράση έναντι μιας συγκεκριμένης ομάδας μικροβίων καθιστούν δύσκολο για ένα συντηρητικό να εκτελέσει τον ρόλο του. Η χρήση συνδυασμού συντηρητικών μπορεί να περιορίσει το πρόβλημα. Επιπλέον, η χρήση άλλων συστατικών, όπως το EDTA μπορεί να ενισχύσει την αντιμικροβιακή δράση του συντηρητικού (135).

Για να επιτευχθεί καλή προστασία των καλλυντικών προϊόντων από μικροβιακή μόλυνση, η βιομηχανία παρέχει δύο στάδια συντήρησης: πρωτογενές και δευτερογενές. Η στρατηγική της πρωτογενούς διατήρησης εμφανίζεται κατά την παρασκευή και βασίζεται στην εφαρμογή των κανόνων ορθής παρασκευής (GMP – Good Manufacturing Practices). Η δευτερογενής συντήρηση, η οποία λαμβάνει χώρα μετά την παρασκευή, χρησιμοποιεί χημικούς, φυσικούς ή φυσικοχημικούς τρόπους για την επίτευξη αποτελεσματικής προστασίας (136).

2.3.1 Χημικά Συντηρητικά

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η προσθήκη συντηρητικών είναι απαραίτητη στα περισσότερα καλλυντικά προϊόντα. Η επιλογή των συντηρητικών πρέπει να συμμορφώνεται με το παράρτημα V του κανονισμού για τα καλλυντικά (άρθρο 14 του

κανονισμού για τα καλλυντικά). Γενικά, η επιλογή των συντηρητικών βασίζεται σε τρία κριτήρια (συν το ρυθμιστικό κριτήριο):

- πολύ καλή αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα
- μη τοξικό
- συμβατό με τα άλλα συστατικά της καλλυντικής σύνθεσης (137, 138).

Επί του παρόντος, τα συντηρητικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως μείγμα για την αύξηση της αντιμικροβιακής δράσης, διευρύνοντας το φάσμα δράσης, μειώνοντας την αντίσταση των μικροοργανισμών και τον κίνδυνο τοξικότητας (139). Ένα από τα δημοφιλή συντηρητικά είναι η φορμαλδεΰδη, η οποία προστίθεται σε σαμπουάν, σαπούνια, βερνίκια νυχιών, βαφές μαλλιών και μαλακτικά. Για να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες της έκθεσης σε φορμαλδεΰδη, ενώσεις που απελευθερώνουν αργά φορμαλδεΰδη από τη σύνθεσή τους χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά, όπως η ιμιδαζολιδινυλουρία, η διαζολιδινυλουρία, η DMDM υδαντοΐνη, το quaternium-15 και η βρονοπόλη (140). Η ταχύτητα απελευθέρωσης φορμαλδεΰδης εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το pH, τον χρόνο αποθήκευσης και τη σύνθεση του προϊόντος (141). Τα καλλυντικά που περιέχουν περισσότερα από 500 ppm φορμαλδεΰδης πρέπει να φέρουν την ένδειξη: «ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΟΡΜΑΛΔΕΨΔΗ» (142). Η φορμαλδεΰδη θεωρείται ισχυρό αλλεργιογόνο και η επαφή με αυτό το συντηρητικό μπορεί να προκαλέσει χρόνια αλλεργικό έκζεμα. Έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση καλλυντικών περιποίησης δέρματος που περιέχουν χαμηλή ποσότητα φορμαλδεΰδης (2,5-40 ppm) σε άτομα με αλλεργία οδήγησε σε δερματίτιδα (143).

2.3.2 Φυσικά Συντηρητικά

Πρόσφατα, η βιομηχανία καλλυντικών ξεκίνησε μια νέα τάση αντικατάστασης των χημικών συντηρητικών με ουσίες φυσικής προέλευσης (3). Τα φυτικά εκχυλίσματα και τα αιθέρια έλαια προστίθενται κυρίως σε καλλυντικά παρασκευάσματα λόγω των ευρέως αναγνωρισμένων ιδιοτήτων τους, όπως: αντιοξειδωτικές αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές, μαλακτικές, χρωστικές, υγραντικές, επουλωτικές, αντιμεταλλαξιογόνες, αντιγηραντικές, προστατευτικές έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας B, αντιμετώπιση βλαβών και μείωση του αποχρωματισμού του δέρματος

(144). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συντηρητική αποτελεσματικότητα των φυσικών προϊόντων σε καλλυντικά προϊόντα (145-150). Η εφαρμογή τους ως αντιμικροβιακά σε καλλυντικά παρασκευάσματα συχνά αποθαρρύνεται λόγω της απώλειας της δραστηριότητάς τους στις αραιώσεις, της εξάρτησης από το pH, της πτητικότητας και των λιπόφιλων πτυχών (αιθέρια έλαια) και της έντονης οσμής (αιθέρια έλαια), η οποία μπορεί να είναι εξαιρετικά ανεπαρκής/ανεπιθύμητη για ορισμένα είδη προϊόντων (136, 150, 151).

Οι επιστήμονες έχουν εντοπίσει φυτά που παρουσιάζουν αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες και έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα, την αποδοτικότητα και τις εφαρμόσιμες δυνατότητες χρήσης αιθέριων ελαίων και εκχυλισμάτων που προέρχονται από αυτά τα φυτά στα καλλυντικά (152-154). Από πολύ παλιά, οι άνθρωποι γνωρίζουν τις αντιμικροβιακές ιδιότητες φυτών όπως το σκόρδο, το θυμάρι, η κανέλα, το τσάι και ο κουρκουμάς (155, 156). Πολλοί φυτικοί μεταβολίτες όπως λεκτίνες, αλκαλοειδή, τερπενοειδή, πολυπεπίδια, πολυφαινόλες και πολυακετυλένια παρουσιάζουν αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση. Έτσι, αυτές οι ουσίες χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως στα καλλυντικά (3).

2.3.3 Εναλλακτικά Συντηρητικά

Λόγω έλλειψης σαφούς δήλωσης σχετικά με το τοξικολογικό προφίλ των parabens, τα καλλυντικά που φέρουν την ένδειξη «ΧΩΡΙΣ PARABEN» έχουν αποκτήσει αυξανόμενη δημοτικότητα. Επιπλέον, η ετικέτα “PARABEN FREE” δεν είναι επίσημα καταχωρημένη στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Έτσι, οι παραγωγοί καλλυντικών δεν είναι νομικά υποχρεωμένοι να εξαλείψουν πλήρως τα parabens από τη λίστα συστατικών του προϊόντος (3). Οι καταναλωτές θα πρέπει επίσης να εξετάσουν τα κέρδη και τις ζημιές από τη χρήση προϊόντων που διατηρούνται με «χημικά» ή «φυσικά» υποκατάστατα parabens. Ορισμένα συντηρητικά εμφανίζουν περιορισμένη αντιμικροβιακή δράση, ενώ άλλα μπορεί να δρουν μόνο σε αυστηρά καθορισμένες συνθήκες, ενώ η επαφή με ορισμένα από αυτά μπορεί να οδηγήσει σε πιο επιβλαβή αποτελέσματα (3).

Προτίμηση για «χωρίς συντηρητικά» προϊόντα είναι μια ανοδική τάση μεταξύ των καταναλωτών αυτές τις μέρες. Ο όρος «χωρίς συντηρητικά» υποδηλώνει ότι το προϊόν δεν περιέχει ουσίες που ταξινομούνται ως συντηρητικά από την νομοθεσία. Ο όρος

«αυτοσυντηρούμενα» είναι καταλληλότερος. Τα αυτοσυντηρούμενα σκευάσματα μπορούν να αναπτυχθούν χρησιμοποιώντας «Πολλαπλώς λειτουργικά δραστικά (MFA - Multi-Functional Actives) που όχι μόνο προσφέρουν το κύριο καλλυντικό όφελος αλλά μπορεί επίσης να έχουν και αντιμικροβιακές ιδιότητες (157).

2.4 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο μικροβιακός αριθμός σε οποιοδήποτε φαρμακευτικό ή καλλυντικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητά του μέσω της διαδικασίας παρασκευής του προϊόντος ή κατά την έκθεσή του στο περιβάλλον κατά την καθημερινή χρήση. Το τελικό προϊόν μπορεί να περιέχει μικροχλωρίδα που εισάγεται από μία ή περισσότερες πηγές, όπως οι πρώτες ύλες, ο εξοπλισμός επεξεργασίας, το περιβάλλον, το νερό που χρησιμοποιείται για την κατασκευή και το προσωπικό κατασκευής (135, 158, 159). Η μικροβιακή αστάθεια των φαρμακευτικών και καλλυντικών προϊόντων είναι μια κρίσιμη παράμετρος για την αξιολόγηση της ποιότητας και της απόδοσης του προϊόντος. Αυτή η αστάθεια μπορεί να οδηγήσει σε αλλοίωση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του προϊόντος, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επηρεάσει τη διάρκεια ζωής του προϊόντος ή μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή σε ορισμένες περιπτώσεις (160). Ένα ευρύ φάσμα συντηρητικών και συνδυασμών συντηρητικών χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αστάθειας σε φαρμακευτικά και καλλυντικά προϊόντα (161).

Συνεπώς έχει δημιουργηθεί η ανάγκη διεξαγωγής μικροβιολογικής ανάλυσης των πρώτων υλών που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανική παραγωγή καλλυντικών καθώς και των τελικών προϊόντων, με σκοπό την απόκτηση προϊόντων καλής μικροβιολογικής ποιότητας (162).

Ο συχνότερος κίνδυνος που παρατηρείται στα καλλυντικά προϊόντα είναι η παρουσία μικροοργανισμών όπως *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *B. cepacia*, *Klebsiella oxytoca*, *S. aureus* και *Enterobacter gergoviae*. Αυτοί οι μικροοργανισμοί μπορούν να βλάψουν την υγεία του καταναλωτή (135).

Σύμφωνα με τις οδηγίες για τα καλλυντικά προϊόντα που εκδόθηκαν από την Επιστημονική Επιτροπή Καταναλωτικών Προϊόντων (SCCP), υπάρχουν δύο διαφορετικές κατηγορίες καλλυντικών προϊόντων:

1. προϊόντα για παιδιά κάτω των 3 ετών ή προϊόντα που εφαρμόζονται στην περιοχή των ματιών / σε βλεννογόνους
2. άλλα καλλυντικά προϊόντα (163).

Τα προϊόντα της κατηγορίας 1 δεν πρέπει να περιέχουν περισσότερες από 102 CFU αερόβιων μεσόφιλων μικροοργανισμών ανά χιλιοστόλιτρο ή γραμμάριο και για άλλα προϊόντα, το όριο είναι 103 CFU ανά χιλιοστόλιτρο ή γραμμάριο. Για προϊόντα κατηγορίας 2, τα *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* και *C. albicans* δεν πρέπει να ανιχνεύονται σε 0,1 ml ή 0,5 g και σε 0,1 ml/ή g/ml του προϊόντος (163).

Η μικροβιολογία των καλλυντικών προϊόντων είναι πολύ περίπλοκη, καθώς τα σκευάσματα εκτίθενται σε μικροβιακή μόλυνση λόγω διαφορετικών πηγών εκδόχων και διαφόρων συνθηκών επεξεργασίας. Το νερό θεωρείται ο πιο κοινός μολυσματικός παράγοντας, αλλά έκδοχα όπως η τάλκη και άλλα υλικά, που είναι φυσικής προέλευσης, μπορούν να προκαλέσουν τον ίδιο κίνδυνο (135).

2.4.1 Δοκιμασία Πρόκλησης (Challenge Test)

Η δοκιμασία πρόκλησης (αλλιώς: δοκιμασία αποτελεσματικότητας συντηρητικών ή δοκιμή αντιμικροβιακής αποτελεσματικότητας) είναι μια διαδικασία για να προσδιοριστεί κατά πόσο ένα παρασκευασμένο καλλυντικό, φαρμακευτικό ή άλλου τύπου προϊόν συντηρείται επαρκώς για την πρόληψη της μόλυνσης από τα ακατέργαστα προϊόντα και κατά τη διάρκεια της χρήσης από τον καταναλωτή. Παρόλο που οι χημικές, φυσικές και μικροβιολογικές ιδιότητες ενός συντηρητικού είναι σαφώς σημαντικές, δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για να προβλεφθεί ότι ένα παρασκευασμένο προϊόν θα συντηρηθεί επαρκώς (164).

Ο κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση των συντηρητικών ιδιοτήτων των προϊόντων στη σύλληψη οποιασδήποτε μικροβιακής μόλυνσης, που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της χρήσης. Το Challenge Test έχει αποδειχθεί χρήσιμο και κατάλληλο για την πρόβλεψη της συμπεριφοράς των καλλυντικών σε περίπτωση βακτηριακής μόλυνσης. Ξεκινώντας από ένα υψηλό μικροβιακό φορτίο για όλα τα προϊόντα, η μικροβιακή ανάπτυξη μετά από 7 ημέρες διακόπτεται, αποδεικνύοντας έτσι τις καλές συντηρητικές ιδιότητες των αναλυόμενων προϊόντων (165).

Η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος της βιομηχανίας καλλυντικών αναπαράγει σε εργαστηριακή κλίμακα τη μικροβιακή επιθετικότητα που μπορεί να υποστεί ένα προϊόν κατά την κατασκευή, την αποθήκευση και τη χρήση, επιτρέποντας την αξιολόγηση της καλλυντικής αντιμικροβιακής προστασίας (Challenge Test) (166).

Τα καλλυντικά προϊόντα θα πρέπει να είναι ασφαλή υπό κανονικές ή ευλόγως προβλέψιμες συνθήκες χρήσης. Ενώ ο κανονισμός για τα καλλυντικά προϊόντα (ΕΚ 1223/2009) απαιτεί η έκθεση ασφάλειας καλλυντικών προϊόντων να επιδεικνύει τα αποτελέσματα της δοκιμής πρόκλησης συντήρησης για να αποδείξει τη μικροβιολογική σταθερότητα, δεν προσδιορίζει τη διαδικασία δοκιμής για τη δοκιμή πρόκλησης (166). Παράλληλα με το τεστ από τη Φαρμακοποιία της ΕΕ και των ΗΠΑ, έχουν θεσπιστεί εδώ και πολλά χρόνια το Συμβούλιο Προϊόντων Προσωπικής Φροντίδας, η Ένωση Καλλυντικών ASEAN, πρωτόκολλα εσωτερικών δοκιμών. Μια νέα μέθοδος, η πρώτη έκδοση του ISO 11930 δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2012 με τίτλο «Καλλυντικά - Μικροβιολογία - Αξιολόγηση της αντιμικροβιακής προστασίας ενός καλλυντικού προϊόντος». Πρόκειται για ένα συνολικό πρότυπο για την αξιολόγηση της αντιμικροβιακής σταθεροποίησης ενός καλλυντικού προϊόντος (166).

Η αποτελεσματικότητα των συντηρητικών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία πρόκλησης σύμφωνα με τα πρότυπα ISO 11930, το οποίο καθορίζει την ποσότητα του συντηρητικού που διασφαλίζει την αποτελεσματική συντήρηση του προϊόντος μελετώντας τη μείωση των μικροοργανισμών σε 28 ημέρες (167).

Τα διάφορα σκευάσματα που παρασκευάζονται (δείγματα των 20 g) εισάγονται σε αποστειρωμένα δοχεία, εμβολιάζονται χωριστά με κάθε ένα από τα έξι στελέχη και στη συνέχεια παρατηρούνται για 28 ημέρες στους 25 °C (167).

Οι μετρήσεις αποικιών πραγματοποιήθηκαν σε χρόνους επαφής 0, 7, 14, και 28 ημερών, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο μέτρησης πλακών του ISO 11930. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως $\log \text{CFU g}^{-1}$ (167).

Η διατήρηση του σκευάσματος θεωρείται αποτελεσματική εάν το σκεύασμα πληροί τα κριτήρια Α και Β, αντίστοιχα:

- Κριτήριο Α — ο συνολικός αριθμός των βακτηρίων μειώνεται δύο έως τρεις λογαριθμικές μονάδες μεταξύ της δεύτερης και της έβδομης ημέρας στη δοκιμασία πρόκλησης και δεν παρατηρείται αύξηση του πληθυσμού στο τέλος

της δοκιμής (28η ημέρα). Για τους μύκητες, το κριτήριο πληρείται όταν ο συνολικός αριθμός μειώνεται δύο λογαριθμικές μονάδες μέχρι την 14η ημέρα, χωρίς ανάπτυξη μέχρι την τελευταία ημέρα. Το καλλυντικό προϊόν προστατεύεται από μικροοργανισμούς που μπορεί να αποτελέσουν δυνητικό κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή, εάν αυτό το κριτήριο πληρείται από τη σύνθεση για όλους τους συνιστώμενους μικροοργανισμούς (167).

- Κριτήριο Β — ο συνολικός αριθμός των βακτηρίων μειώνεται σε τρεις λογαριθμικές μονάδες μέχρι την 14η ημέρα χωρίς καμία ανάπτυξη μέχρι την 28η ημέρα. Για τους μύκητες, το κριτήριο πληρείται όταν ο συνολικός αριθμός μειώνεται σε μία λογαριθμική μονάδα μέχρι την 14η ημέρα, χωρίς ανάπτυξη μέχρι την τελευταία ημέρα. Το σκεύασμα πληροί τα πρότυπα εάν πληροί αυτό το κριτήριο, ωστόσο, συνιστάται πρόσθετη ανάλυση κινδύνου, αποδεικνύοντας την ύπαρξη παραγόντων ελέγχου που δεν σχετίζονται με το σκεύασμα, όπως το ειδικό υλικό συσκευασίας (167).

Στις περιπτώσεις που το σκεύασμα δεν πληροί τα κριτήρια Α ή Β, εκτίθεται σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πλήρης μελέτη ανάλυσης κινδύνου προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές μολύνσεις κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, διαφορετικά το προϊόν θα πρέπει να αναδιατυπωθεί με νέα συντηρητικά για να διασφαλιστεί η ασφάλειά του (167).

3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Στη ενότητα αυτή περιγράφεται η πειραματική ανάπτυξη δύο προϊόντων περιποίησης δέρματος που περιέχουν κάρναβη, πρεβιοτικό και ένα συγκεκριμένο απομονωμένο στέλεχος *Lactobacillus plantarum* HEAL19, το οποίο ανήκει στα θερμικά επεξεργασμένα προβιοτικά που συμπεριφέρονται σαν προβιοτικά – λόγω της σχεδόν άθικτης βακτηριακής δομής, αν και δεν είναι πλέον βιώσιμη μορφή, παρέχοντας το σύνολο των συστατικών του βακτηρίου. Πρόκειται για μια κρέμα προσώπου και έναν ορό προσώπου. Σε κάθε μια από αυτές τις συνθέσεις έγιναν από τρεις δοκιμές με διαφορετική συντήρηση. Όλες οι συνθέσεις έχουν δομή λάδι σε νερό (oil in water, O/W) δηλαδή έχουν εξωτερική φάση το νερό. Επιπλέον, μελετήθηκε η αντικατάσταση συμβατικών συντηρητικών με εναλλακτικά, ώστε η ανάπτυξη των προϊόντων να συμβαδίζει με τις εξελίξεις στον χώρο της κοσμετολογίας για στροφή σε φιλικότερα συντηρητικά τόσο ως προς το περιβάλλον όσο και ως προς τον καταναλωτή.

3.2 ΥΛΙΚΑ - ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

3.2.1 Α΄ Ύλες

Panthenol - (Panthenol – BASF)

Η τάση στη σύγχρονη κοσμετολογία είναι προς φόρμουλες που περιέχουν ουσίες με αποδεδειγμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Τα αποτελέσματα της τοπικά εφαρμοζόμενης πανθενόλης έχουν επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών. Η Panthenol (πανθενόλη) είναι μια ενεργή, βιολογικά σταθερή μορφή του παντοθενικού οξέος, που είναι η βιταμίνη B5 η οποία παίζει θεμελιώδη ρόλο στο μεταβολισμό όλων των κυττάρων. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B5 οδηγεί σε πολλές δερματολογικές διαταραχές. Η τοπικά εφαρμοσμένη πανθενόλη απορροφάται από το δέρμα και μετασχηματίζεται σε παντοθενικό οξύ. Η πανθενόλη είναι ένα ενεργό συστατικό για εξελιγμένα καλλυντικά προϊόντα περιποίησης δέρματος και μαλλιών, βοηθά στη διαχείριση των αρνητικών

αποτελεσμάτων που μπορεί να έχει το οξειδωτικό στρες στο δέρμα, όπως ερυθρότητα, λεπτές γραμμές, τραχύτητα δέρματος και άλλα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κρέμες, σαμπουάν και λοσιόν (168).

Sodium Hyaluronate - (Hyaluronic acid – CELLCO)

Το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι ένας γραμμικός πολυσακχαρίτης υψηλού μοριακού βάρους, που απαντάται φυσικά στον άνθρωπο σώμα. Στους ανθρώπινους ιστούς, το υαλουρονικό οξύ είναι μέρος της εξωκυτταρικής μήτρας και εκπληρώνει πολλές διαφορετικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα ότι δεσμεύει το νερό και χρησιμεύει ως φυσικό λιπαντικό. Επιπλέον, είναι ένα φυσικό υγραντικό για το δέρμα, ενώ παράλληλα εγγυάται την ελαστικότητά του και τις ιδιότητες συγκράτησης της υγρασίας. Για αυτούς τους λόγους χρησιμοποιείται εκτενώς σε αντιγηραντικά και ενυδατικά προϊόντα για καλλυντικές εφαρμογές. Εφαρμόζεται εδώ ως οργανωτής συνδετικού ιστού και ενυδατική ουσία με βάση την κατάστασή του ως το πιο ενυδατωμένο πολυμερές που είναι γνωστό. Η τεράστια ικανότητα δέσμευσης νερού της υαλουρονάνης είναι απαραίτητο χαρακτηριστικό που επηρεάζει τις βιολογικές του επιδράσεις και, καθώς είναι μια φυσική ουσία, το HA είναι απαλλαγμένο από ανοσογόνο δράση. Συνεπώς είναι μια μη τοξική και μη ερεθιστική ουσία (169).

Propanediol - (Zemea®-Propanediol – DICHEM)

Το Zemea ® propanediol είναι μια φυσική, φιλική προς το δέρμα, εναλλακτική λύση που ενισχύει τα συντηρητικά σε σχέση με τις γλυκόλες με βάση το πετρέλαιο για παρασκευαστές που επιθυμούν ευέλικτα και καινοτόμα καλλυντικά συστατικά (170).

Glycerin - (Glycerine – COSMOCHEM)

Η γλυκερίνη είναι ένα φυσικό συστατικό που υπάρχει σε όλα τα λιπίδια φυτικής ή ζωικής προέλευσης. Πρόκειται για ένα ισχυρό υγραντικό και μαλακτικό συστατικό που προέρχεται από φυσικές πηγές ή παρασκευάζεται συνθετικά και το οποίο η σύγχρονη βιομηχανία της ομορφιάς αξιοποιεί ευρύτατα.

Η γλυκερίνη, όπως όλες οι υγροσκοπικές ουσίες, λειτουργεί σαν σφουγγάρι, «ρουφάει» δηλαδή νερό από το περιβάλλον αυξάνοντας και διατηρώντας την υγρασία στην επιφανειακή στιβάδα του δέρματος. Εκτιμάται ότι η απορροφητική ισχύς της είναι τόσο μεγάλη ώστε αν αφηθεί ένα δοχείο με καθαρή γλυκερίνη ανοιχτό, θα «ρουφήξει» από το περιβάλλον τέτοιο ποσοστό νερού ώστε το περιεχόμενο να καταλήξει σε 80% γλυκερίνη και 20% νερό. Η πλούσια ενυδατική δράση αποδεικνύεται, μάλιστα, ιδιαίτερα ευεργετική όταν περιέχεται σε προϊόντα καθαρισμού τα οποία απομακρύνουν όλα όσα βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος χωρίς όμως να διαταράσσουν τη συνοχή του προστατευτικού φραγμού (171).

Xanthan Gum, Lecithin, Sclerotium Gum, Pullulan - (Siligel® – CELLCO)

Το Siligel® είναι ένας φυσικός πηκτικός παράγοντας που αφήνει αίσθηση σιλικόνης στο δέρμα. Το Siligel® είναι εύκολο στη χρήση (ψυχρή διαδικασία, χωρίς προ-διασπορά) και έχει μεγάλη ανοχή στους ηλεκτρολύτες (έως 20% NaCl), καθιστώντας το ιδανικό συστατικό για σκευάσματα που περιέχουν στρεσογόνα συστατικά. Η ευελιξία του Siligel® οδηγεί σε πολλές εφαρμογές είτε ως πηκτικό, σταθεροποιητής, συναλακτωματοποιητής, παράγοντας εναιώρησης, ενισχυτικός αίσθησης δέρματος ως υποκατάστατο σιλικόνης και έχει ακόμη και ενυδατικές ιδιότητες. Η φυσική του προέλευση με μια βιώσιμη πράσινη διαδικασία παραγωγής ανταποκρίνεται στη σημερινή ζήτηση για οικολογικά συστατικά (172).

Glycerin, Lactitol, Xylitol - (Ecodermine® – DICHEM)

Το Ecodermine® είναι μια σύνθεση από δύο συμπληρωματικά δραστικά συστατικά διαλυμένα σε γλυκερίνη. Αυτό το προϊόν καταπολεμά τα δερματικά προβλήματα που οφείλονται σε μικροβιακή ανισορροπία, συμβάλλοντας στη διατήρηση των φυσικών αμυντικών μηχανισμών του δέρματος. Διατηρεί και αποκαθιστά επιλεκτικά τη μικροχλωρίδα του δέρματος.

Ως εκλεκτικό και προσαρμοστικό πρεβιοτικό, το Ecodermine® εξισορροπεί την αρμονία της μικροχλωρίδας του δέρματος. Αυτό το θεραπευτικό συστατικό έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τον κοινό και παθογόνο πληθυσμό των μικροβίων του δέρματος με μια

προσέγγιση πολλαπλών περιοχών: σε ξηρές, υγρές και λιπαρές περιοχές. Έχει αποδειχθεί ότι το Ecodermine® μπορεί να ελέγξει την ανάπτυξη παθογόνων παραγόντων ενώ παράλληλα ενισχύει και διατηρεί τη δράση των τοπικών προβιοτικών. Άλλες ευεργετικές για το δέρμα δράσεις του περιλαμβάνουν την προστασία του εύθραυστου και ευάλωτου δέρματος αλλά και την αποφυγή της ξηρότητας και του κνησμού (173).

Maltodextrin, Lactobacillus Ferment - (SymReboot® L19 – SYMRISE)

Το SymReboot® L19 είναι ένα συστατικό που ανοίγει καινούριες προοπτικές στον τομέα των μικροβιοτικών λύσεων για ευαίσθητο δέρμα. Είναι ένα επεξεργασμένο προβιοτικό με πλήρη δομική αποτελεσματικότητα. Έχει σχεδιάσει μια μοναδική διαδικασία που περιλαμβάνει μια επακριβώς παρακολουθούμενη θερμική επεξεργασία που ακολουθείται από ξήρανση με ψεκασμό. Η δομή του προβιοτικού διατηρείται, με μια άθικτη μεμβράνη που μεταφέρει το σύνολο των μεταβολιτών των βακτηρίων. Το SymReboot® L19 καταπραΰνει το δέρμα και ενισχύει την άμυνά του μέσω της ρύθμισης των οδών της μικροχλωρίδας και της ενίσχυσης της λειτουργίας φραγμού. Επιπλέον καταπραΰνει τους ερεθισμούς, ενυδατώνει και μειώνει ορατά την ξηρότητα του δέρματος. Μελέτες *in vivo* σε εξαιρετικά ξηρό δέρμα έδειξαν ότι το συστατικό αυτό βελτιώνει σημαντικά την ακεραιότητα του φραγμού και την υγρασία του δέρματος από 7 έως 42 ημέρες χωρίς να αλλάζει το υπολειπόμενο φυσικό μικροβίωμα του υγιούς δέρματος (110).

Tocopherol, Helianthus Annuus Seed Oil - (Dermofeel® Toco 70 – CELLCO)

Αυτό το καταγεγραμμένο αντιοξειδωτικό ecocert προστατεύει τα καλλυντικά προϊόντα και τα ιδιαίτερα ευαίσθητα ενεργά υλικά και τα φυσικά φυτικά έλαια από την οξείδωση. Τα σύγχρονα καλλυντικά περιέχουν διάφορα ενεργά συστατικά ή αυτοφυή φυτικά έλαια που μπορεί να είναι ευαίσθητα στην οξείδωση κατά τη διαδικασία παραγωγής, αλλά και κατά την αποθήκευση του τελικού προϊόντος. Η αποτελεσματική προστασία αυτών των συστατικών είναι σημαντική για τη διατήρηση της ποιότητας και την εγγύηση για την καλλυντική αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Επιπλέον, η οξειδωτική αποικοδόμηση πολλών συστατικών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αποχρωματισμό και δυσάρεστες οσμές στο προϊόν. Το dermofeel® Toco 70 non-GMO είναι ένα μείγμα φυσικών τοκοφερολών με υψηλή αποτελεσματικότητα. Δεδομένου ότι το υλικό δεν είναι γενετικά

τροποποιημένο είναι επίσης ιδανική επιλογή για πιστοποιημένα φυσικά καλλυντικά (174).

Glycerin, Methyl Cyclodextrin, Water, 7-Dehydrocholesterol - (Aqua-proVita® D3 – POLYMERS & COLORS)

Το Aqua-proVita D3 είναι μια προκαταρκτική μορφή της βιταμίνης D3. Προσφέρει ενίσχυση της λειτουργίας του δερματικού φραγμού, μειώνει τους δερματικούς ερεθισμούς, ενεργοποιεί την αντιμικροβιακή προστασία του και αυξάνει την αντίσταση στις ακτίνες UV. Είναι ιδανικό για χρήση στη φροντίδα του δέρματος και των μαλλιών (175).

CI 77891, Mica - (Covapearl® Satin 931 – DICHEM)

Το Covapearl Satin 931 είναι μια ανόργανη χρωστική από μαρμαρυγία επικαλυμμένη με διοξείδιο τιτανίου και ρουτιλίου. Εμφανίζεται ως λευκή μαργαριταρένια πούδρα με σατέν απόχρωση. Αυτό το προϊόν προτείνεται για χρήση σε εφαρμογές περιποίησης δέρματος, κραγιόν, μακιγιάζ προσώπου, σαπουνιού, οδοντόκρεμας, βερνικιού νυχιών και προϊόντων μαλλιών (176).

Prunus Amygdalus Dulcis (Sweet Almond) Oil - (Almond Oil – ASTRON)

Από την αρχαιότητα, το αμυγδαλέλαιο χρησιμοποιείται στα καλλυντικά για τις μαλακτικές και ενυδατικές του ιδιότητες σε περιπτώσεις φλεγμονών του δέρματος. Το λάδι είναι κατάλληλο για εφαρμογή στο δέρμα ως μαλακτικό γιατί δεν ταγγίζει. Είναι ένα ήπιο, ελαφρύ λάδι που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο του ελαιόλαδου. Χρησιμοποιείται ευρέως σε καλλυντικά σκευάσματα ως παράγοντας περιποίησης του δέρματος λόγω των διεισδυτικών, απαλυντικών, μαλακτικών και ενυδατικών ιδιοτήτων του. Έχει αναφερθεί επίσης ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη θεραπεία ξηρών και εύθραυστων νυχιών (177).

Persea Gratissima (Avocado) Oil, Phytosterols, Olea Europaea (Olive) Fruit Oil - (Avocadin® HU25 – DICHEM)

Το Avocadin® HU25 είναι ένα αμιγώς φυτικό σύμπλεγμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτοστερόλες με βάση το εξευγενισμένο αβοκάντο και το ελαιόλαδο. Είναι ένα λειτουργικά ενεργό προϊόν που μπορεί να ενισχύσει τα ενυδατικά, αντιγηραντικά και προστατευτικά οφέλη μιας σύνθεσής. Το Avocadin® HU25 είναι πλούσιο σε απαραίτητα λιπαρά οξέα, βιταμίνες και φυτοστερόλες. Χάρη στην παχύρρευστη σύστασή του και την υψηλή δερματική του συγγένεια, απορροφάται εύκολα από το δέρμα. Τέτοιου τύπου ενεργά συστατικά έχουν άμεση δράση στη διαδικασία άμυνας μέσω της ρύθμισης της φλεγμονής, της ανανέωσης του κυτταρικού και υδρολιπιδικού φιλμ και στην προστασία των ιστών από την ξηρότητα και τις βλάβες από τον ήλιο (178).

Allantoin - (WeylCare® Allantoin – DICHEM)

Η αλλαντοΐνη WeylCare® είναι η καθαρή μορφή αλλαντοΐνης που παράγεται με συνθετική διαδικασία. Οι αλοιφές από ρίζες του βότανου comfrey πλούσιες σε αλλαντοΐνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως βοηθήματα επούλωσης πληγών στη φυσικοπαθητική ιατρική από την αρχαιότητα. Το WeylCare® Allantoin παρέχει τη γνωστή, ευεργετική επουλωτική και καταπραϋντική δράση στο ερεθισμένο δέρμα. Υποστηρίζει την αναγέννηση των κατεστραμμένων κυττάρων του δέρματος προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ρυθμίζοντας τη φλεγμονώδη απόκριση. Επιπλέον, καθώς η αλλαντοΐνη δρα ως ενυδατική κρέμα, αυξάνει την απαλότητα του δέρματος (179).

Glyceryl Stearate Citrate - (Dermofeel® GSC – GOLDCHEM)

Το Dermofeel® GSC σχηματίζεται από στεατικό οξύ και κιτρικό οξύ που συνδέονται με μια μονάδα γλυκερίνης. Η προέλευση όλων των συστατικών βρίσκεται στις ανανεώσιμες φυτικές πηγές. Συνδυάζεται αποτελεσματικά με άλλους γαλακτωματοποιητές για να σταθεροποιεί τα γαλακτώματα τύπου O/W. Το τμήμα κιτρικού οξέος έχει υψηλή συγγένεια με τις δομές αμινοξέων του δέρματος και προσκολλάται στο δέρμα για να αφήσει μια λεία, αίσθηση. Χρησιμοποιείται επίσης συχνά ως συνγαλακτωματοποιητής για τη βελτίωση της ρεολογίας και του αισθητηριακού προφίλ του σκευάσματος (180).

Xanthan Gum - (Keltrol® CG-SFT – AZELIS)

Το Keltrol CG-SFT είναι ένα προϊόν κόμμι ξανθάνης με ρεολογία ομαλής ροής που δίνει διαφανή διαλύματα. Έχει σχεδιαστεί ειδικά για χρήση σε καλλυντικά και άλλα προϊόντα προσωπικής φροντίδας (181).

Sodium Polyacrylate - (Rheosol® AP – COSMOCHEM)

Το Rheosol AP είναι ένα ομοπολυμερές πολυακρυλικού νατρίου σε μορφή σκόνης. Είναι απαλλαγμένο από έλαια-φορείς και επιφανειοδραστικές ουσίες που σχετίζονται με παραδοσιακές υγρές μορφές αυτού του τύπου παχυντή. Προσφέρει στον παρασκευαστή μια εναλλακτική επιλογή παχυντή όπου τέτοια έλαια και τασιενεργά θεωρούνται ανεπιθύμητα σε ένα τελικό καλλυντικό σκεύασμα. Η κύρια λειτουργία του είναι ως πρόσθετο για τον έλεγχο του ιξώδους και της ρεολογίας στα τελικά προϊόντα (182).

Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate - (TEGO® Care 450 – GOLDCHEM)

Το TEGO® Care 450 είναι ένας ευέλικτος γαλακτωματοποιητής βασισμένος σε φυτικές πρώτες ύλες και κατάλληλος για καλλυντικά γαλακτώματα O/W με ικανοποιητικό προφίλ σταθερότητας. Το TEGO® Care 450 δείχνει υψηλή συμβατότητα με ενεργά συστατικά, σημαντικές ποσότητες ηλεκτρολυτών και κρίσιμα συστατικά. Επίσης είναι ένας ήπιος γαλακτωματοποιητής που βελτιώνει την κατάσταση ενυδάτωσης του δέρματος (In vivo και in vitro μέλετες). Σχηματίζει σταθερά γαλακτώματα από pH 4,5 έως 8,5 (183).

Cetyl Esters - (Crodamol® SS – DICHEM)

Το Crodamol® SS είναι ένας υψηλής ποιότητας εστέρας ειδικά σχεδιασμένος για προσωπική φροντίδα και φαρμακευτικές εφαρμογές. Είναι ένα λευκό/ωχροκίτρινο στερεό με σημείο τήξης περίπου 44°C (184).

Isopropyl Isostearate - (Crodamol® IPIS – DICHEM)

Το Crodamol® IPIS είναι ένα υγρό, μη ιονικό μαλακτικό που προσφέρει υψηλή απόδοση σε καθαριστικά προσώπου και ντεμακιγιάζ. Με ελαφριά και εύκολα χαρακτηριστικά απλώματος, αυτό το μαλακτικό παρέχει επίσης οφέλη ενυδάτωσης (185).

Caprylic/Capric Triglyceride - (Caprylic/Capric Triglyceride – BASH)

Είναι ένα μαλακτικό μεσαίου απλώματος κατάλληλο για όλα τα είδη καλλυντικών εφαρμογών περιποίησης δέρματος (186).

Caprylic/Capric Triglyceride, Acemella Oleracea Extract - (Gatuline® IN - TENSE MB – ΖΥΓΟΥΡΟΠΟΥΛΟΣ)

Το Gatuline® In-Tense MB είναι ένα ενεργό συστατικό φυσικής προέλευσης που δρα βαθιά στο δέρμα. Διεγείροντας τη δραστηριότητα των ινοβλαστών, παρέχει υποστήριξη στο δίκτυο ινών κολλαγόνου και αποκαθιστά τη σφριγηλότητα και την απαλότητα του δέρματος του προσώπου και του σώματος.

Επίσης είναι μια φυσική αντιγηραντική δραστική ουσία με άμεση δράση κατά των ρυτίδων και της χαλάρωσης. Εκχυλισμένο από άνθη Acemella, αυτό το ελαιοδιαλυτό δραστικό αναδιοργανώνει τη δομή του δέρματος και έχει συσφικτική δράση. Παρουσιάζει επίσης ανθεκτικότητα στη θερμότητα ενώ δεν περιέχει συντηρητικά (187).

Caprylyl Glycol - (Dermosoft® Octiol – CELLCO)

Το Dermosoft® Octiol είναι ένα πολυλειτουργικό πρόσθετο με ρύθμιση του ιξώδους, εξαιρετικές ιδιότητες διαβροχής και ευρεία αποτελεσματικότητα κατά των μικροβίων. Η χρήση αυτής της πρώτης ύλης και η αποτελεσματικότητά της δεν υπόκειται σε περιορισμούς pH. Λόγω του αμφίφυλου μορίου του, μπορεί να μειώσει το ιξώδες των γαλακτωμάτων όταν χρησιμοποιείται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Σε μικρές ποσότητες, θα μειώσει το μέγεθος των σταγονιδίων στα γαλακτώματα λόγω της μείωσης της επιφανειακής τάσης (188).

Pinus Cembra Wood Extract, Cannabis Sativa Seed Oil, Cannabis Sativa Leaf Extract, Lecithin, Alcohol, Pentylene Glycol, Tocopherol, Aqua/Water - (Lipobelle® Pino C – DICHEM)

Ένα ισχυρό καταπραϋντικό και επανορθωτικό φυτοσύμπλεγμα με ενθυλακωμένη CBD που έχει σχεδιαστεί για καλλυντικές εφαρμογές. Το Lipobelle® Pino C, ενισχύει τις αντιφλεγμονώδεις και αναγεννητικές επιδράσεις της κανναβιδιόλης (CBD) όταν εφαρμόζεται τοπικά. Η CBD προκαλεί αυξανόμενο ενδιαφέρον στον κόσμο των καλλυντικών. Αυτό το κανναβινοειδές, προσφέρει πολυάριθμα οφέλη για την υγεία (αγγολυτικό, αντιφλεγμονώδες, αναλγητικό, κ.λπ.) και επηρεάζει θετικά τη διατήρηση της ισορροπίας του δέρματος (ομοιόσταση).

Η CBD ενθυλακώνεται αρχικά σε ένα νανογαλάκτωμα προκειμένου να βελτιωθεί τόσο η μορφοποίησή της σε καλλυντικά προϊόντα όσο και η βιοδιαθεσιμότητά της στο δέρμα. Η ενθυλακωμένη CBD στη συνέχεια συνδυάζεται με ένα εκχύλισμα ελβετικής πέτρας που καταπολεμά τη φλεγμονή με συμπληρωματικό τρόπο. Ο συνδυασμός αυτός προσφέρει ένα ισχυρά καταπραϋντικό αποτέλεσμα.

Μελέτες in vitro έδειξαν πως το Lipobelle™ Pino C αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό από το CBD μόνο σε σχέση με τη μείωση της φλεγμονής στα κύτταρα του δέρματος μετά από ισχυρό οξειδωτικό στρες και την επιτάχυνση της αναγέννησης των ιστών μετά από μια πληγή. Επιπλέον, κλινικές μελέτες έδειξαν την ικανότητά του να βελτιώνει τον τόνο του δέρματος μειώνοντας την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη και μελανίνη στο πρόσωπο, να λειαίνει το δέρμα σε διάφορες περιοχές (μάγουλα – περιοχή περιγράμματος ματιών – μέτωπο) και να χαλαρώνει την ένταση του προσώπου (189).

Sorbitan Caprylate, Propanediol, Benzoic Acid - (Nipaguard® SCE – COSMOCHEM)

Το Nipaguard® SCE είναι ένας αντιμικροβιακός παράγοντας ευρέος φάσματος που περιλαμβάνει ένα συνεργιστικό μείγμα βενζοϊκού οξέος σε καρυλική σορβιτάνη και προπανοδιόλη, σχεδιασμένο για τη συντήρηση μιας ευρείας γκάμας καλλυντικών και προϊόντων περιποίησης. Αυτό το μείγμα είναι ιδανικό για τη συντήρηση φυσικών καλλυντικών προϊόντων. Παρέχει δράση κατά των gram θετικών και gram αρνητικών βακτηρίων, ζυμομυκήτων και μούχλας. Μειώνει το συνολικό φορτίο συντηρητικών στα σκευάσματα ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις χρήσης μείγματος λόγω πολύ χαμηλού

επιπέδου συντηρητικού (15% Βενζοϊκό Οξύ). Επιπλέον, έχει υψηλή αποτελεσματικότητα για σκευάσματα που αφήνονται σε pH 6,5 (190).

Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin - (Euxyl® PE 9010 – ELTON)

Το euxyl® PE 9010 είναι ένα υγρό συντηρητικό καλλυντικών με βάση τη φαινοξυαιθανόλη και την αιθυλεξυλγλυκερίνη. Η προσθήκη αιθυλεξυλγλυκερίνης επηρεάζει τη διεπιφανειακή τάση στην κυτταρική μεμβράνη των μικροοργανισμών, βελτιώνοντας τη συντηρητική δράση της φαινοξυαιθανόλης. Το euxyl® PE 9010 έχει ένα ευρύ, ισορροπημένο φάσμα δράσης έναντι βακτηρίων, ζυμομυκήτων και μυκήτων μούχλας. Για την αποτελεσματική απόδοση του euxyl® PE 9010 στην καταστροφή οργανισμών σε προϊόντα που έχουν ήδη μολυνθεί, απαιτείται ελάχιστος χρόνος επαφής 48 ωρών. Δεδομένου ότι η επίδραση του euxyl® PE 9010 λαμβάνει χώρα μέσω χημικών αντιδράσεων με τους μικροοργανισμούς όταν χρησιμοποιείται σε πολύ μολυσμένα προϊόντα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η απώλεια δραστικού συστατικού. Η καλή υγιεινή της παραγωγής καθώς και η χρήση πρώτων υλών με χαμηλά επίπεδα μικροοργανισμών ως αποτέλεσμα του σωστού ελέγχου των πρώτων υλών είναι ζωτικής σημασίας προϋποθέσεις για την παραγωγή μη επιφορτισμένων μικροβιολογικά τελικών προϊόντων (191).

Pentylene glycol, caprylyl glycol, decylene glycol - (Iscaguard® DGP – ELTON)

Το Iscaguard® DGP είναι ένα πολυλειτουργικό συστατικό για χρήση σε καλλυντικά παρασκευάσματα. Είναι ένα μείγμα γλυκολικών μαλακτικών που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των μαλακτικών ιδιοτήτων του δέρματος και των μαλλιών μιας σύνθεσης. Ελαχιστοποιώντας την απώλεια νερού από το δέρμα, το Iscaguard® DGP προσδίδει μια απαλή, μεταξένια αίσθηση στα τελικά προϊόντα. Επιπλέον, λόγω των εγγενών αντιμικροβιακών ιδιοτήτων του, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία «αυτοσυντηρούμενων» σκευασμάτων. Συνιστάται για σαμπουάν και αφρόλουτρο (ξέπλυμα), κρέμες και λοσιόν (leave-on), γαλακτώματα O/W- W/O, υγρά μαντηλάκια, περιποίηση ματιών και χειλιών και παιδιά κάτω των 3 ετών (192).

3.2.2 Εξοπλισμός

Στο χημείο που πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω εξοπλισμός:

- Ηλεκτρική εστία θέρμανσης
- Γυάλινη ράβδος αναδέυσεως
- Θερμόμετρο ως 100°C
- Ποτήρια βρασμού των 100mL , 250mL, 600 mL
- Σπάτουλες μεταλλικές
- Αναλυτικός ζυγός
- Ομογενοποιητής (Silverson I5m)
- Ηλεκτρικός αναδευτήρας (Heidolph RZR)
- Ιξωδόμετρο (Brookfield)
- Πεχάμετρο (Metter Toledo)
- Φυγόκεντρος
- Υδατόλουτρο

3.3 ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ (FORMULATIONS)

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, παρασκευάστηκε ένας ορός προσώπου και μια κρέμα προσώπου που περιέχουν κάνναβη, προβιοτικά και πρεβιοτικά. Ενώ παράλληλα έγιναν συγκριτικές μελέτες για την λειτουργικότητα εναλλακτικών συντηρητικών (Πίνακας 3.1). Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται αναλυτικά οι συνθέσεις με τα συστατικά και την αναλογία μαζών τους (Πίνακες 3.2 και 3.4). Οι πρώτες ύλες επιλεχθήκαν με βάση την δραστικότητα τους και τους ισχυρισμούς που θα δοθούν στο προϊόν. Οι συνθέσεις είναι ίδιες μεταξύ τους, με την μόνη διαφορά να έγκειται στον τρόπο συντήρησης. Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των προϊόντων αναγράφονται στον Πίνακα 3.3 και 3.5 για τις δύο συνθέσεις αντίστοιχα.

Πίνακας 3.1: Η επιλεγμένη συντήρηση σε κάθε μία από τις δοκιμές που εξετάστηκαν.

Δοκιμή	Όνομασία υλικού	INCI	%
S1 & C1	Euxyl pe 9010	Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin	1.0
S2 & C2	Nipaguard® SCE	Sorbitan Caprylate, Propanediol, Benzoic Acid	1.4
S3 & C3	Iscaguard DGP	Pentylene glycol, caprylyl glycol, decylene glycol	1.4

3.3.1 Ορός Προσώπου

Πίνακας 3.2: Ανάλυση σύνθεσης ορού προσώπου.

ΦΑΣΗ	A/A	EU INCI	%
A	1	AQUA	71,65000
A	2	PANTHENOL	3,000000
A	3	GLYCERIN	2,000000
A	4	PROPANEDIOL	6,000000
A	5	SODIUM HYALURONATE	0,300000
A	6	XANTHAN GUM, SCLEROTIUM, GUM LECITHIN, PULLULAN, SILICA	1,000000
B	7	AQUA	6,000000
B	8	MALTODEXTRIN, LACTOBACILLUS FERMENT	1,000000
C	9	GLYCERIN, LACTITOL, XYLITOL	2,000000
C	10	WATER, ALCOHOL, CANNABIS SATIVA SEED OIL, PENTYLENE GLYCOL, LECITHIN, CANNABIS SATIVA SEED EXTRACT, PINUS CEMBRA TWIG LEAF EXTRACT, TOCOPHEROL	2,000000
C	11	ALCOHOL DENAT.	3,000000
C	12	PARFUM	0,450000
C	13	PRESERVATIVE	
D	14	MICA, CI 77891	0,200000

3.3.1.1 Πρωτόκολλο Σύνθεσης Ορού Προσώπου

- ΒΗΜΑ 1ο: Στο κύριο δοχείο διαλύεται το υλικό 2 στο νερό με συνεχή ανάδευση μέχρι την πλήρη διάλυση της. Στην συνέχεια προστίθενται τα υλικά 3 και 4 υπό ανάδευση. Προστίθεται και το υλικό 5 με έντονη ανάδευση μέχρι την πλήρη διάλυση του.
- ΒΗΜΑ 2ο: Προσθήκη του υλικού 6 υπό ανάδευση.
- ΒΗΜΑ 3ο: Σε βοηθητικά σκεύη γίνεται προδιάλυση του υλικού 8 στο νερό λίγο πριν την προσθήκη τους στο κύριο δοχείο. Προσθήκη υπό ανάδευση.
- ΒΗΜΑ 4ο: Μετά την πλήρη διάλυση προστίθενται τα συστατικά της Φάσης C με διαδοχική σειρά.
- ΒΗΜΑ 5ο: Τέλος, προσθήκη του υλικού 14 μέχρι πλήρη ομοιογένεια.
- Ελέγχεται το pH, το οποίο πρέπει να είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές του προϊόντος (5,00-5,30)

- Διαφορετικά, αυτό ρυθμίζεται με διάλυμα citric acid ή sodium hydroxide.
- Τελικός έλεγχος pH.
- Τέλος γίνεται ποιοτικός και μικροβιολογικός έλεγχος.

Πίνακας 3.3: Πρότυπο φυσικοχημικών ελέγχων για τον ορό προσώπου

Εμφάνιση	Ορός - Serum
Χρώμα	Υποκίτρινο
Οσμή	Οκ
Φυγόκεντρο	Ομοιογενές
Ιξώδες	3500 - 4500 cP
pH	5,0 – 5,3
Ειδικό Βάρος	1,00±0,02
Μικροβιολογικός Έλεγχος	Οκ

3.3.2 Κρέμα Προσώπου

Πίνακας 3.4: Ανάλυση φόρμουλας Κρέμας προσώπου

ΦΑΣΗ	A/A	EU INCI	%
A	1	AQUA	61,40000
A	2	PANTHENOL	5,000000
A	3	ALLANTOIN	0,200000
A	4	PROPANEDIOL	2,000000
A	5	XANTHAN GUM	0,200000
A	6	GLYCERYL, STEARATE CITRATE	2,000000
B	7	POLYGLYCERYL-3, METHYLGLUCOSE DISTEARATE	2,000000
B	8	CETYL ESTERS	2,000000
B	9	PERSEA GRATISSIMA OIL, PHYTOSTEROLS, OLEA EUROPAEA FRUIT OIL, SORBITAN OLEATE, ASCORBYL PALMITATE, TOCOPHERYL ACETATE	2,000000
B	10	PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL	2,000000

B	11	ISOPROPYL ISOSTEARATE	3,000000
B	12	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	3,000000
B	13	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE, SPILANTHES ACMELLA FLOWER EXTRACT	2,000000
B	14	TOCOPHEROL, HELIANTHUS ANNUUS SEED OIL	0,500000
C	15	AQUA	2,000000
C	16	SODIUM HYALURONATE	0,200000
D	17	SODIUM POLYACRYLATE	1,000000
E	18	GLYCERIN METHYL CYCLODEXTRIN WATER 7-DEHYDROCHOLESTEROL	2,000000
E	19	GLYCERIN, LACTITOL, XYLITOL	2,000000
E	20	PROPANEDIOL	1,000000
E	21	MALTODEXTRIN, LACTOBACILLUS FERMENT	1,000000
E	22	WATER, ALCOHOL, CANNABIS SATIVA SEED OIL, PENTYLENE GLYCOL, LECITHIN, CANNABIS SATIVA SEED EXTRACT, PINUS CEMBRA TWIG LEAF EXTRACT, TOCOPHEROL	2,000000
E	23	PRESERVATIVE	
E	24	CAPRYLYL GLYCOL	0,200000
E	25	PARFUM	0,300000

3.3.2.1 Πρωτόκολλο Σύνθεσης Κρέμας Προσώπου

- Στο κύριο δοχείο προστίθεται η συνολική ποσότητα του νερού, προσαυξημένη κατά 3-4% για τις απώλειες λόγω εξάτμισης. Αυξάνεται η θερμοκρασία στους 75°C.
- Σε βοηθητικά σκεύη μεταγγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα νερού για τη διάλυση του υλικού 16. Αργή ανάδευση σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.
- Σε βοηθητικά σκεύη κάνουμε προδιάλυση το υλικό 21 στο υλικό 20 λίγο πριν την προσθήκη τους στο κύριο δοχείο.
- ΒΗΜΑ 1ο : Στο κύριο δοχείο θερμαίνεται το νερό στους 75°C και προστίθενται τα υλικά 2, 3 και 4 και εφαρμόζεται (ομογενοποίηση) turbo αργό (5-10 λεπτά) και ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης
- Στη συνέχεια προστίθεται το υλικό 5 και συνεχίζεται η ανάδευση μέχρι να διασπαρθεί ομοιογενώς.
- Οπτικός έλεγχος για πλήρη διάλυση της κάθε ύλης πριν τη προσθήκη της επόμενης.

- ΒΗΜΑ 2ο : Στο βοηθητικό δοχείο ζυγίζονται μαζί και θερμαίνονται στους 75°C όλα τα υλικά της φάσης Β εκτός από τα υλικά 13 και 14.
- Τέλος, αφού διαλυθούν, προστίθενται τα δύο τελευταία συστατικά τις Β φάσης και συνεχίζεται η ανάδευση.
- Σε σταθερή θερμοκρασία 75°C προστίθεται η φάση Β στη φάση Α και ακολουθεί γαλακτωματοποίηση σε υψηλές στροφές ομογενοποιητή (2500rpm) για 5 λεπτά.
- Εφαρμόζεται ψύξη σε θερμοκρασία 55°C.
- Κατόπιν προστίθεται το υλικό 16 προδιαλυμένο στο νερό και συνεχίζεται η γαλακτωματοποίηση για ακόμη 10 λεπτά (2500rpm).
- ΒΗΜΑ 3ο :Στο κύριο δοχείο και σε θερμοκρασία 55°C, προστίθεται το υλικό 17 υπό ανάδευση και ομογενοποίηση-turbo (2000rpm) μέχρι την πλήρη ενσωμάτωση του.
- ΒΗΜΑ 4ο Σε θερμοκρασία <45°C προστίθενται διαδοχικά τα υλικά της φάσης Ε.
- Εφαρμόζεται ανάδευση μέχρι την πλήρη ενσωμάτωση του κάθε συστατικού, πριν τη προσθήκη του επόμενου.
- Οπτικός έλεγχος και λήψη δείγματος από το δοχείο για ομοιογένεια του προϊόντος πριν τη προσθήκη κάθε συστατικού.
- Ελέγχεται το pH, το οποίο πρέπει να είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές του προϊόντος (5,50 - 6,10).
- Διαφορετικά, αυτό ρυθμίζεται με διάλυμα citric acid ή sodium hydroxide.
- Τελικός έλεγχος pH.
- Τέλος γίνεται ποιοτικός και μικροβιολογικός έλεγχος.

Πίνακας 3.5: Πρότυπο φυσικοχημικών ελέγχων για την κρέμα προσώπου.

Εμφάνιση	Κρέμα
Χρώμα	Υπόλευκο
Οσμή	Οκ
Φυγόκεντρο	Ομοιογενές
Ιξώδες	20000 – 25000 cP
pH	5,3 – 5,8
Ειδικό Βάρος	1,00±0,02
Μικροβιολογικός Έλεγχος	Οκ

3.4 ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Οι δοκιμές σταθερότητας στοχεύουν στην εκτίμηση της σταθερότητας των καλλυντικών σε συνθήκες στρεσαρίσματος, όπως ακραίες θερμοκρασίες και φως. Οι δοκιμές διήρκησαν τρεις μήνες και πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στους 45°C. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν ήταν το χρώμα, η οσμή, το pH, το ιξώδες, η υφή και η σταθερότητα του γαλακτώματος, επίσης εξετάστηκε αν το προϊόν παραμένει μικροβιακά σταθερό. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν κάθε μήνα.

3.5 ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ

Υλικό συσκευασίας είναι ο περιέκτης που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το προϊόν. Τα σχετικά χαρακτηριστικά των υλικών συσκευασίας σε άμεση επαφή με το τελικό προϊόν είναι σημαντικά για την ασφάλεια του καλλυντικού προϊόντος.

Ο συνδυασμός των υλικών συσκευασίας, του καλλυντικού προϊόντος και η επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια του τελικού προϊόντος. Τοποθετήθηκαν τα προϊόντα στους τελικούς περιέκτες. Μετρήθηκαν τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά καθώς και το βάρος των τελικών προϊόντων και τέθηκαν σε θερμοκρασίες 45°C για τρεις μήνες. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από τρεις μήνες.

3.6 ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Όλες οι δοκιμές που παρασκευάστηκαν εξετάστηκαν για την παρουσία αερόβιων μικροοργανισμών. Οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί είναι αερόβια μεσόφιλα βακτήρια ή ζυμομύκητες ανεπιθύμητοι σε ένα καλλυντικό προϊόν και αναγνωρίζονται ως παθογόνα του δέρματος που μπορεί να είναι επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία ή ως ένδειξη αποτυχίας υγιεινής στη διαδικασία παραγωγής. Οι μικροοργανισμοί που θεωρούνται ως καθορισμένοι μικροοργανισμοί είναι ο *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* και *Escherichia coli*. Η εξέταση έγινε όταν παρασκευάστηκε κάθε δοκιμή καθώς και στο τέλος των δοκιμών σταθερότητας (193).

3.7 ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Η ΕΕ αριθ. 1223/2009 δηλώνει ότι τα καλλυντικά και τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας πρέπει να επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα συντήρησης, καθώς τα συστήματα συντηρητικών καλλυντικών θα πρέπει να διασφαλίζουν την ασφάλεια των καταναλωτών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος. Το Challenge Test είναι το κατάλληλο εργαλείο για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής συντήρησης έναντι της μικροβιακής μόλυνσης. Τα Challenge Test έγιναν σύμφωνα με το πρότυπο ISO 11930, μια μέθοδος αναφοράς για την αξιολόγηση της διατήρησης ενός καλλυντικού σκευάσματος ενοφθαλμίζει 5 μικροοργανισμούς (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*). Οι επιζώντες μικροοργανισμοί που παραμένουν μετρούνται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα εντός μιας περιόδου 28 ημερών. Η ελάχιστη ποσότητα δείγματος είναι 100 g και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα εντός 35 ημερών. Τα Challenge Test πραγματοποιήθηκαν αφού τελείωσαν τα τεστ σταθερότητας και ο μικροβιολογικός έλεγχος για να εξασφαλιστεί η σταθερότητα του προϊόντος.

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την ενότητα θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των δοκιμών σταθερότητας, συμβατότητας, του μικροβιολογικού ελέγχου καθώς και των challenge test.

4.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα αποτελέσματα των δοκιμών σταθερότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1 και στον Πίνακα 4.2. Παρατηρείται ότι και στις τρεις περιπτώσεις και του όρου προσώπου και της κρέμας υπάρχει μείωση του ιξώδους και μικρή αύξηση του pH. Οι τιμές όμως είναι αποδεκτές. Στην οσμή και στην υφή δεν υπάρχει καμία αλλοίωση. Παρατηρείται όμως μια αλλοίωση στο χρώμα, όλα τα trial (δοκιμές) ελαφρώς κιτρίνισαν, ωστόσο το trial : S2 & C2 δείχνει να είναι πιο κίτρινο από τα υπόλοιπα. Το κιτρίνισμα οφείλεται στην πρώτες ύλες που περιέχει η σύνθεση.

Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα δοκιμών σταθερότητας του όρου προσώπου.

	ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ	1^{ος} ΜΗΝΑΣ	2^{ος} ΜΗΝΑΣ	3^{ος} ΜΗΝΑΣ
TRIAL: S1 - Euxyl pe 9010				
ΙΞΩΔΕΣ	4300	3170	3050	2750
pH	5,1	5,15	5,2	5,2
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Ελαφρώς κιτρίνισε
TRIAL: S2 - Nipaguard® SCE				
ΙΞΩΔΕΣ	3700	3100	2700	2500
pH	5,05	5,21	5,3	5,33
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Ελαφρώς πιο κίτρινο
TRIAL: S3 - Iscaguard DGP				
ΙΞΩΔΕΣ	4100	3500	3250	3000
pH	5,01	5,1	5,15	5,2
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Υποκίτρινο	Ελαφρώς κιτρίνισε

* Οι συνθήκες μέτρησης ιξώδους ήταν: spindle μεγέθους 3 και στροφές 10rpm (μέγιστο εύρος 10000 cP).

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα stability της κρέμας προσώπου.

	ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ	1^{ος} ΜΗΝΑΣ	2^{ος} ΜΗΝΑΣ	3^{ος} ΜΗΝΑΣ
TRIAL: C1 - Euxyl pe 9010				
ΙΞΩΔΕΣ	22200	22500	22000	22100
pH	5,65	5,63	5,67	5,7
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Ελαφρώς κιτρίνισε
TRIAL: C2 - Nipaguard® SCE				
ΙΞΩΔΕΣ	23000	23500	22600	21600
pH	5,58	5,63	5,71	5,75
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Ελαφρώς πιο κίτρινο
TRIAL: C3 - Iscaguard DGP				
ΙΞΩΔΕΣ	23400	23500	22800	22850
pH	5,63	5,69	5,7	5,7
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Υπόλευκο	Ελαφρώς κιτρίνισε

* Οι συνθήκες μέτρησης ιξώδους ήταν: spindle μεγέθους TD και στροφές 20rpm (μέγιστο εύρος 100000 cP).

4.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ

Η φόρμουλα τοποθετήθηκε στον τελικό περιέκτη όπου μετρήθηκε το συνολικό βάρος του προϊόντος και αφέθηκε σε θερμοκρασία 45°C για τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα των δοκιμών συνοψίζονται στον Πίνακα 4.3 και στον Πίνακα 4.4. Όπως φάνηκε και στη δοκιμή σταθερότητας έτσι και στη δοκιμή συμβατότητας η φόρμουλες έχουν παρόμοια συμπεριφορά. Δεν υπάρχει απώλεια βάρους ούτε και καμία άλλη αλλοίωση πέρα από το χρώμα όπου και εδώ αποδεικνύεται ότι το trial S2 & C2 είναι ελαφρώς πιο κίτρινο από τα υπόλοιπα. Τέλος το προϊόν είναι απόλυτα συμβατό με το υλικό συσκευασίας του.

Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα δοκιμών συμβατότητας του όρου προσώπου.

	ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ	3 ^{ος} ΜΗΝΑΣ
TRIAL: S1 - Euxyl pe 9010		
ΙΞΩΔΕΣ	4300	2800
pH	5,1	5.19
Βάρος	82g	82.7g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Ελαφρώς κιτρίνισε
TRIAL: S2 - Nipaguard® SCE		
ΙΞΩΔΕΣ	3700	2600
pH	5,05	5.3
Βάρος	82,09g	81,76g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Ελαφρώς πιο κίτρινο
TRIAL: S3 - Iscaguard DGP		
ΙΞΩΔΕΣ	4100	3000
pH	5,01	5.2
Βάρος	82.15g	81.90g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υπόλευκο	Ελαφρώς κιτρίνισε

Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα δοκιμών συμβατότητας της κρέμας προσώπου.

	ΑΡΧΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗ	3 ^{ος} ΜΗΝΑΣ
TRIAL: C1 - Euxyl pe 9010		
ΙΞΩΔΕΣ	22200	22000
pH	5,65	5.7
Βάρος	205,03g	204,7g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Ελαφρώς κιτρίνισε
TRIAL: C2 - Nipaguard® SCE		
ΙΞΩΔΕΣ	23000	21300
pH	5,58	5.7
Βάρος	204,9g	203,95g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Ελαφρώς πιο κίτρινο

TRIAL: C3 - Iscaguard DGP		
ΙΕΩΔΕΣ	23400	23000
pH	5,63	5.7
Βάρος	82.15g	81.90g
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	Υποκίτρινο	Ελαφρώς κιτρίνισε

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω όλες οι δοκιμές του όρου και της κρέμας υποβλήθηκαν σε μικροβιολογικό έλεγχο μόλις παρασκευάστηκαν αλλά και στο τέλος των δοκιμών σταθερότητας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι σε καμία από τις παραπάνω δοκιμές δεν υπήρχε παρουσία μικροοργανισμών.

4.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Μετά την ολοκλήρωση όλων των παραπάνω απαραίτητων δοκιμών, ως τελικό στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος έγινε το challenge test σε όλες τις δοκιμές και στις δυο συνθέσεις. Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται αναλυτικά όλα τα αποτελέσματα (Πίνακες 4.5 ως 4.10) όλων των challenge test. Να σημειωθεί ότι όλες οι δοκιμές ολοκληρώθηκαν με επιτυχία και πέρασαν με κριτήριο Α.

Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S1 - Euxyl pe 9010

ΟΡΟΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ TRIAL: S1 - Euxyl pe 9010	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S2 - Nipaguard® SCE

ΟΡΟΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ TRIAL: S2 - Nipaguard® SCE	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
Οργανισμός	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

Πίνακας 4.7: Αποτελέσματα challenge test του ορού προσώπου TRIAL: S3 - Iscaguard DGP

ΟΡΟΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ TRIAL: S3 - Iscaguard DGP	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
Οργανισμός	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

Πίνακας 4.8: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C1 - Euxyl pe 9010

ΚΡΕΜΑ ΠΡΟΣΩΠΟΥ TRIAL: C1 - Euxyl pe 9010	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
Οργανισμός	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

Πίνακας 4.9: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C2 - Nipaguard® SCE

ΚΡΕΜΑ ΠΡΟΣΩΠΙΟΥ TRIAL: C2 - Nipaguard® SCE	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
Οργανισμός	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

Πίνακας 4.10: Αποτελέσματα challenge test της κρέμας προσώπου TRIAL: C3 - Iscaguard DGP

ΚΡΕΜΑ ΠΡΟΣΩΠΙΟΥ TRIAL: C3 - Iscaguard DGP	Μονάδες σχηματισμού αποικιών ανά g μετά από:-				
Οργανισμός	Baseline	7 μέρες	14 μέρες	28 μέρες	Κριτήριο
Pseudomonas aeruginosa DSMZ 1128	4,30E+05	<10	<10	<10	A
Staphylococcus aureus DSMZ 799	3,00E+05	<10	<10	<10	A
Escherichia coli DSMZ 1576	5,00E+05	<10	<10	<10	A
Candida albicans DSMZ 1386	1,30E+05	<10	<10	<10	A
Aspergillus brasiliensis DSMZ 1988	9,00E+04	NT	<10	<10	A

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη αγορά κυκλοφορούν πολλά νέα δραστικά συστατικά με διαφορετικές ιδιότητες. Τα νεότερα συστατικά που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία είναι η κάνναβη, τα προβιοτικά/μεταβιοτικά και τα πρεβιοτικά. Η κάνναβη είναι ένα φυτικό συστατικό με αποδεδειγμένες δράσεις που αξιοποιείται ολοένα και πιο πολύ στα καλλυντικά. Ακόμη, το ενδιαφέρον των καταναλωτών πλέον προσανατολίζεται και στο μικροβίωμα του δέρματος κάνοντας τα προβιοτικά και πρεβιοτικά πολύ υποσχόμενα για εφαρμογές σε προϊόντα περιποίησης του δέρματος. Ταυτόχρονα, εταιρείες καλλυντικών άρχισαν να χρησιμοποιούν μεταβιοτικά. Οι γαλακτοβάκιλλοι είναι μια ενδιαφέρουσα ομάδα βακτηρίων δεδομένης της αποδεδειγμένης ασφάλειας και της μακροχρόνιας χρήσης τους ως προβιοτικά για το έντερο. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, μόνο λίγες εταιρείες ανέλαβαν την τεχνική πρόκληση να ενσωματώσουν ζωντανά βακτήρια στο προϊόν τους.

Η αλλαγή του μικροβιώματος του δέρματος με την εφαρμογή ζωντανών βακτηρίων έχει αποκτήσει σημαντικό ενδιαφέρον. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερες συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών και δερματικών παθήσεων. Μία από τις κύριες προκλήσεις στον χειρισμό του μικροβιώματος του δέρματος είναι ο αποικισμός των βακτηρίων στο δέρμα. Παρά τα αρχικά βήματα τοπικής απολύμανσης, είναι πολύ δύσκολο να αφαιρεθεί η υποδόρια μικροχλωρίδα. Επομένως, η εφαρμοζόμενη νέα μικροχλωρίδα στην επιδερμίδα του δέρματος ανταγωνίζεται αυτή των βαθύτερων στιβάδων του δέρματος.

Όταν χρησιμοποιούνται καθαρές καλλιέργειες, μια άλλη πρόκληση έγκειται στην καλλιέργεια της μικροχλωρίδας. Η μικροχλωρίδα συνήθως καλλιεργείται σε υλικά πλούσια σε ζάχαρη. Έπειτα, τα βακτήρια λυοφιλοποιούνται και καλύπτονται με επικάλυψη ζάχαρης. Αυτά είναι προσαρμοσμένα στο πλούσιο σε ζάχαρη περιβάλλον όπου καλλιεργήθηκαν. Όταν τα βακτήρια εφαρμόζονται στο δέρμα, το οποίο είναι πολύ φτωχό σε σάκχαρα και θρεπτικά συστατικά συνολικά και πιο πλούσιο σε λιπίδια, τα βακτήρια δυσκολεύονται να προσαρμοστούν στο νέο περιβάλλον. Κατά το σχεδιασμό τέτοιων πειραμάτων, είναι απαραίτητο να επιλεγούν τα κατάλληλα μέσα καλλιέργειας, έτσι ώστε η εφαρμοζόμενη μικροχλωρίδα να μπορεί εύκολα να αποικίσει το περιβάλλον του δέρματος.

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν δυο συνθέσεις που περιείχαν κάρναβη, επεξεργασμένο προβιοτικό με πλήρη δομική αποτελεσματικότητα και πρεβιοτικό και ακολούθησαν εκτενείς εργαστηριακές δοκιμές για να εξεταστεί η σταθερότητά τους. Διαπιστώθηκε ότι η ενσωμάτωση των καινοτόμων αυτών δραστικών συστατικών σε προϊόντα περιποιήσεις δέρματος ήταν επιτυχής. Πιο συγκεκριμένα, οι δυο συνθέσεις βρέθηκαν σταθερές σε όλη την διάρκεια ζωής τους αφού πέρασαν επιτυχώς όλες τις δοκιμές σταθερότητας που υποβλήθηκαν. Παρατηρήθηκε ότι στο τέλος των δοκιμών αυτών είχαν ελαφρώς κιτρινίσει όλες τους. Αυτό θεωρήθηκε φυσιολογικό καθώς μερικές πρώτες ύλες, όπως είναι το siligel στον ορό προσώπου, αλλά και η κάρναβη και τα προβιοτικά είναι ευαίσθητά συστατικά. Επίσης να αναφερθεί ότι όλα τα δραστικά συστατικά μπήκαν σε ποσοστά τα οποία μέσα από διάφορες μελέτες (*in vivo*, *in vitro*, *ex vivo*), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά.

Παράλληλα με την δημιουργία των συνθέσεων μελετήθηκε και ο τρόπος συντήρησης. Επιλέχθηκε η σύγκριση ανάμεσα σε κλασικά συντηρητικά (Euxyl re 9010) και σε εναλλακτικά συντηρητικά (Nipaguard® SCE, Iscaguard DGP). Τα challenge test που έγιναν σε όλες τις φόρμουλες πέρασαν με επιτυχία αποδεικνύοντας ότι τα καλλυντικά είναι ασφαλή να βγουν στην αγορά.

Για την τελική επιλογή συντηρητικού προτιμήθηκε ο εναλλακτικός τρόπος συντήρησης (η δοκιμή με συμβατικά συντηρητικά έγινε για λόγους σύγκρισής) για την εναρμόνιση του προϊόντος με τις νέες τάσεις στην κοσμετολογία για στροφή σε φιλικότερα συστατικά προς τον καταναλωτή και το περιβάλλον. Τα δυο εναλλακτικά συντηρητικά το Nipaguard® SCE και το Iscaguard DGP θα μπορούσαν να είναι εξίσου καλές επιλογές ωστόσο επιλέχθηκε το Iscaguard DGP. Η επιλογή αυτή στηρίχθηκε στα εργαστηριακά αποτελέσματα τα οποία είναι πιο ικανοποιητικά συγκριτικά με το Nipaguard® SCE διότι δεν κιτρινίζει τόσο στο τέλος της ζωής του. Επίσης, το Iscaguard DGP λόγω της σύνθεσης του, ελαχιστοποιεί την απώλεια νερού από το δέρμα και δίνει μια μεταξένια αίσθηση στο τελικό προϊόν. Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο είναι ότι τα προϊόντα που περιέχουν το Iscaguard DGP θεωρούνται «αυτοσυντηρούμενα» και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ισχυρισμός «preservative free» στην συσκευασία.

5.1 ΕΠΟΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ

Έχοντας ολοκληρωθεί οι δοκιμές της πρώτης φάσης ανάπτυξης των συνθέσεων, τα επόμενα ερευνητικά βήματα συνίστανται στις μελέτες αποτελεσματικότητας του τελικού προϊόντος με διάφορες δοκιμές όπως :

- Δερματολογική Δοκιμή (Patch Test). Αξιολογούνται οι πιθανοί ερεθιστικοί παράγοντες και η ανεκτικότητα του προϊόντος και κατόπιν επιτρέπει την χρήση του ισχυρισμού «δερματολογικά ελεγμένο», καθώς και ότι «το προϊόν δεν είναι ερεθιστικό για το δέρμα» (194).
- Δοκιμή Χρήσης (Use Test). Καλούνται εθελοντές για να χρησιμοποιήσουν το προϊόν υπό κανονικές συνθήκες σύμφωνα με τις απαιτήσεις του κατασκευαστή, για καθορισμένο χρονικό διάστημα καταγράφοντας τις εντυπώσεις και τα αποτελέσματα (194).
- Δοκιμή Ενυδάτωσης (Moisturizing Test). Αξιολογείται η ικανότητα ενυδάτωσης των καλλυντικών προϊόντων σε επιλεγμένο πάνελ εθελοντών. Υπό την επίβλεψη Δερματολόγων, πραγματοποιούνται μετρήσεις υγρασίας και στατιστικές αναλύσεις (194).
- Αντιρυτιδική δοκιμή (Antiwrinkle Test). Αξιολογείται η επίδραση των καλλυντικών προϊόντων στις ρυτίδες. Υπό την επίβλεψη δερματολόγων, πραγματοποιούνται μετρήσεις βάθους ρυτίδων και λεπτών γραμμών, ερμηνεύονται στατιστικά όλες οι μετρήσεις, γίνεται λήψη φωτογραφιών πριν και μετά και συμπληρώνονται ερωτηματολόγια από τους εθελοντές σχετικά με τις παρατηρήσεις τους (194).
- Μελέτες καλλυντικών μικροβιώματος δέρματος (Microbiome Balance/Friendly). Υλοποιούνται με τη μορφή κλινικών δοκιμών για την τεκμηρίωση των ισχυρισμών μικροβιώματος του προϊόντος (194).

Η κλινική μελέτη για την αξιολόγηση και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των παρασκευασθέντων προϊόντων της εργασίας είναι σε εξέλιξη μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.. Απώτερος σκοπός είναι ασφαλώς και η κλιμάκωση της παραγωγής. Αρχικά σε πιλοτική παραγωγή (~ 4kg προϊόντος) ώστε να διαλευκανθούν μηχανικά και μηχανολογικά ζητήματα όπως οι χρόνοι και οι ταχύτητες ανάδευσης των συστατικών. Τελικά οι φόρμουλες θα δύναται να περάσουν σε πλήρη βιομηχανική παραγωγή η οποία βεβαίως προϋποθέτει την καταναλωτική ζήτηση ύστερα από σχετική έρευνα αγοράς.

6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tiwari D, Talreja S. A CONCEPT OF NANOTECHNOLOGY IN COSMETICS: A COMPLETE OVERVIEW. *Adalya*. 2020;9:14-23.
2. Ledwoń P, Errante F, Papini AM, Rovero P, Latajka R. Peptides as active ingredients: a challenge for cosmeceutical industry. *Chemistry & Biodiversity*. 2021;18(2):e2000833.
3. Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. *Environmental research*. 2021;198:110488.
4. Al-Ghazzewi F, Tester R. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial microbes*. 2014;5(2):99-107.
5. Martins AM, Gomes AL, Vilas Boas I, Marto J, Ribeiro HM. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: A Timely Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2).
6. Nadar RM, Pathak S, Ramesh S, Govindarajulu M, Moore T, Agrawal DC, et al. Cannabis-Based Cosmetic Products and Their Uses. In: Agrawal DC, Kumar R, Dhanasekaran M, editors. *Cannabis/Marijuana for Healthcare*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 253-69.
7. Morean ME, Lederman IR. Prevalence and correlates of medical cannabis patients' use of cannabis for recreational purposes. *Addictive Behaviors*. 2019;93:233-9.
8. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *International Journal of Drug Policy*. 2013;24(6):511-6.
9. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Current neuropharmacology*. 2019;17(10):974-89.
10. Hamilton HA, Brands B, Ialomiteanu AR, Mann RE. Therapeutic use of cannabis: prevalence and characteristics among adults in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Public Health*. 2017;108(3):e282-e7.
11. Błędzka D, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment international*. 2014;67:27-42.
12. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górka M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;474:238-51.
13. Raman A. The cannabis plant: botany, cultivation and processing for use. *Cannabis: CRC Press*; 1998. p. 47-72.
14. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*. 2018;227:300-15.
15. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2020;9(1):21.
16. Cohen PR. Therapeutic and Cosmetic Uses of Cannabis: Cannabinoids for Acne Treatment and Skin -Rejuvenation. *Skinmed [Internet]*. 2021 2021; 19(1):[45-7 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/33658112>.
17. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283. *Efsa Journal*. 2016;14(11):e04594.

18. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research*. 2017;2(1):139-54.
19. da Silva VK, de Freitas BS, Garcia RCL, Monteiro RT, Hallak JE, Zuardi AW, et al. Antiapoptotic effects of cannabidiol in an experimental model of cognitive decline induced by brain iron overload. *Translational psychiatry*. 2018;8(1):1-8.
20. Yang L, Rozenfeld R, Wu D, Devi LA, Zhang Z, Cederbaum A. Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;68:260-7.
21. Hammell D, Zhang L, Ma F, Abshire S, McIlwrath S, Stinchcomb A, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *European Journal of Pain*. 2016;20(6):936-48.
22. Hill KP, Palastro MD. Medical cannabis for the treatment of chronic pain and other disorders: misconceptions and facts. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(11):785-9.
23. Eagleston LR, Kalani NK, Patel RR, Flaten HK, Dunnick CA, Dellavalle RP. Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology online journal*. 2018;24(6).
24. Sheriff T, Lin MJ, Dubin D, Khorasani H. The potential role of cannabinoids in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(8):839-45.
25. Tóth KF, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C (ut) annabinoid” System. *Molecules*. 2019;24(5):918.
26. Stella A, Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *La Clinica Terapeutica*. 2019;170(2):e93-e9.
27. Zagórska-Dziok M, Bujak T, Ziemelewska A, Nizioł-Łukaszewska Z. Positive effect of *Cannabis sativa* L. herb extracts on skin cells and assessment of cannabinoid-based hydrogels properties. *Molecules*. 2021;26(4):802.
28. Cosmetic Product Category Codes, (2022).
29. Spindle TR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration. *Current opinion in psychology*. 2019;30:98-102.
30. Puebla-Barragan S, Reid G. Probiotics in cosmetic and personal care products: Trends and challenges. *Molecules*. 2021;26(5):1249.
31. Gueniche A, Perin O, Bouslimani A, Landemaine L, Misra N, Cupferman S, et al. Advances in Microbiome-Derived Solutions and Methodologies Are Founding a New Era in Skin Health and Care. *Pathogens*. 2022;11(2):121.
32. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions. *Nature*. 2018;553(7689):427-36.
33. Dąbrowska A, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology*. 2018;24(2):165-74.
34. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(3):143-55.
35. Μενεγάτου Δ, Νικολοπούλου Ντερου Ε, Παυλινέρη Π. Μικροβιολογία II: Ο.Ε.Δ.Β.; 2009.
36. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59-64.

37. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498(7454):367-70.
38. Xu J, Saunders CW, Hu P, Grant RA, Boekhout T, Kuramae EE, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(47):18730-5.
39. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PloS one*. 2012;7(6):e38499.
40. Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodkinson BP, SanMiguel AJ, et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*. 2015;6(5):e01578-15.
41. Lacey N, Raghallaigh SN, Powell FC. Demodex mites-commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology*. 2011;222(2):128.
42. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *The biochemist*. 2009;31(4):20-4.
43. Cundell AM. Microbial ecology of the human skin. *Microbial ecology*. 2018;76(1):113-20.
44. Dimitriu PA, Iker B, Malik K, Leung H, Mohn W, Hillebrand GG. New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome. *MBio*. 2019;10(4):e00839-19.
45. Leung MH, Tong X, Bastien P, Guinot F, Tenenhaus A, Appenzeller BM, et al. Changes of the human skin microbiota upon chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants. *Microbiome*. 2020;8(1):1-17.
46. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Science advances*. 2015;1(3):e1500183.
47. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Gontijo G, Sanchez Viera M, Marrot L, et al. The impact of airborne pollution on skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(8):1496-505.
48. Burns EM, Ahmed H, Isedeh PN, Kohli I, Van Der Pol W, Shaheen A, et al. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. *Experimental dermatology*. 2019;28(2):136-41.
49. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *Journal of dermatological science*. 2017;85(3):152-61.
50. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *science*. 2009;324(5931):1190-2.
51. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA, Program NCS. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854-66.
52. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2369-79.
53. Ismail NA, Ragab SH, Abd ElBaky A, Shoeib AR, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Archives of Medical Science*. 2011;7(3):501-7.
54. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017;171(7):1481-93.
55. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *science*. 2008;320(5883):1647-51.

56. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology*. 2005;51:270-4.
57. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-5.
58. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
59. Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, Ringel Y, Carroll I, de Vos WM, et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *The ISME journal*. 2016;10(4):1002-14.
60. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS microbiology ecology*. 2011;77(2):404-12.
61. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta T-A, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. 2015;3(1):1-13.
62. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*. 2012;486(7402):222-7.
63. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214-5.
64. Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. *Immunological reviews*. 2014;260(1):21-34.
65. Joyce SA, Gahan CG. The gut microbiota and the metabolic health of the host. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(2):120-7.
66. Sherman MP, Zaghouni H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatric research*. 2015;77(1):127-35.
67. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current opinion in pharmacology*. 2013;13(6):935-40.
68. Requena T, Cotter P, Shahar DR, Kleiveland CR, Martínez-Cuesta MC, Pelaez C, et al. Interactions between gut microbiota, food and the obese host. *Trends in food science & technology*. 2013;34(1):44-53.
69. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013;13(5):514-20.
70. Fabbrocini G, Izzo R, Donnarumma M, Marasca C, Monfrecola G. Acne smart club: an educational program for patients with acne. *Dermatology*. 2014;229(2):136-40.
71. Bellew S, Thiboutot D, Del Rosso JQ. Pathogenesis of acne vulgaris: what's new, what's interesting and what may be clinically relevant. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2011;10(6):582-5.
72. Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2009;8(7):615-8.
73. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346(6212):954-9.
74. Findley K, Grice EA. The skin microbiome: a focus on pathogens and their association with skin disease. *Plos pathogens*. 2014;10(11):e1004436.

75. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of investigative dermatology*. 2013;133(9):2152-60.
76. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH human microbiome project. *Genome research*. 2009;19(12):2317-23.
77. Ladizinski B, McLean R, Lee KC, Elpern DJ, Eron L. The human skin microbiome. *International journal of dermatology*. 2014;53(9):1177-9.
78. Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, Marasca C, Masarà A, Raimondo A, et al. Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. 2019;67:1-18.
79. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*. 2012;22(5):850-9.
80. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the microbiome: a systematic review. *Dermatology and Therapy*. 2021;11:1-12.
81. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6):1025-32.
82. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clinics in dermatology*. 2017;35(2):195-200.
83. Lolou V, Panayiotidis MI. Functional role of probiotics and prebiotics on skin health and disease. *Fermentation*. 2019;5(2):41.
84. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature microbiology*. 2019;4(2):293-305.
85. Sadowski T, Klose C, Gerl MJ, Wójcik-Maciejewicz A, Herzog R, Simons K, et al. Large-scale human skin lipidomics by quantitative, high-throughput shotgun mass spectrometry. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-11.
86. Kuehne A, Hildebrand J, Soehle J, Wenck H, Terstegen L, Gallinat S, et al. An integrative metabolomics and transcriptomics study to identify metabolic alterations in aged skin of humans in vivo. *BMC genomics*. 2017;18(1):1-16.
87. Bouslimani A, Porto C, Rath CM, Wang M, Guo Y, Gonzalez A, et al. Molecular cartography of the human skin surface in 3D. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(17):E2120-E9.
88. ICCR Microbiome and Cosmetics—Survey of Products Ingredients Terminologies and Regulatory Approaches, (2021).
89. Reid G, Sanders M, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(2):105-18.
90. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, et al. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Acta dermato-venereologica*. 2019;99(12):1078-84.
91. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*. 2020;182(1):39-46.
92. Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O, Suomalainen M, Kolmeder C, Varjosalo M, et al. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome*. 2018;6(1):1-11.
93. Sharma D, Kober M-M, Bowe WP. Anti-Aging Effects of Probiotics. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2016;15(1):9-12.

94. Puebla-Barragan S, Reid G. Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microbial Cell*. 2019;6(4):184.
95. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PloS one*. 2013;8(1):e53867.
96. Dimarzio L, Cinque B, Cupelli F, De Simone C, Cifone M, Giuliani M. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2008;21(1):137-43.
97. Volz T, Biedermann T. Outside-in. Probiotic topical agents. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*. 2009;60(10):795-801.
98. Krutmann J. Pre-and probiotics for human skin. *Journal of dermatological science*. 2009;54(1):1-5.
99. Tester R, Al-Ghazzewi F, Shen N, Chen Z, Chen F, Yang J, et al. The use of konjac glucomannan hydrolysates to recover healthy microbiota in infected vaginas treated with an antifungal agent. *Beneficial microbes*. 2012;3(1):61-6.
100. Chiba Y, Shida K, Nagata S, Wada M, Bian L, Wang C, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology*. 2010;130(3):352-62.
101. Chon H, Choi B, Jeong G, Lee E, Lee S. Suppression of proinflammatory cytokine production by specific metabolites of *Lactobacillus plantarum* 10hk2 via inhibiting NF- κ B and p38 MAPK expressions. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2010;33(6):e41-e9.
102. Zouboulis C, Eady A, Philpott M, Goldsmith L, Orfanos C, Cunliffe W, et al. What is the pathogenesis of acne? *Experimental dermatology*. 2005;14(2):143-.
103. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology*. 2008;9(2):93-103.
104. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals*. 2012;5(7):727-44.
105. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(9):892-7.
106. Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berктаş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Annals of dermatology*. 2012;24(2):189-93.
107. Tkachenko N, Chagarovskyi O, Dets N, Sevastyanova E, Lanzhenko L. "Lving" and "probiotic" cosmetics: modern view and defenitions. 2017.
108. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial ecology in Health and Disease*. 2013;24(1):20399.
109. Schmidt L, Kujawa-Autié M, Reichenbach M. Caring and Strengthening: the Global Skin Moisturization Strategy.
110. SymReboot L19 TDS. SYMRISE2022.
111. Shenderov BA, Sinitsa AV, Zakharchenko M, Lang C. *Metabiotics*: Springer; 2020.
112. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*. 1995;125(6):1401-12.
113. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of nutrition*. 2007;137(3):830S-7S.
114. Tomasik PJ, Tomasik P. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chemistry*. 2003;80(2):113-7.

115. Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, Englyst H, Franck A, Hopkins M, et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *British Journal of Nutrition*. 1999;81(2):121-32.
116. Otles S. *Probiotics and prebiotics in food, nutrition and health*: CRC Press; 2013.
117. de Jesus Raposo MF, De Morais AMMB, De Morais RMSC. Emergent sources of prebiotics: Seaweeds and microalgae. *Marine drugs*. 2016;14(2):27.
118. Dwivedi S, Sahrawat K, Puppala N, Ortiz R. Plant prebiotics and human health: Biotechnology to breed prebiotic-rich nutritious food crops. *Electronic Journal of Biotechnology*. 2014;17(5):238-45.
119. Hong K-B, Hong YH, Jung EY, Jo K, Suh HJ. Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(3):91.
120. Dixit Y, Wagle A, Vakil B. Patents in the field of probiotics, prebiotics, synbiotics: A review. *J Food Microbiol Saf Hyg*. 2016;1(02):1-13.
121. Bockmühl D, Jassoy C, Nieveler S, Scholtyssek R, Wadle A, Waldmann-Lae M. Prebiotic cosmetics: an alternative to antibacterial products. *International Journal of Cosmetic Science*. 2007;29(1):63-4.
122. Tomasik P, Tomasik P. Probiotics, non-dairy prebiotics and postbiotics in nutrition. *Applied Sciences*. 2020;10(4):1470.
123. Fooks L, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *British Journal of Nutrition*. 2002;88(S1):s39-s49.
124. Bojar R, Holland K. The human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2002;18(9):889-903.
125. Nole KLB, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):814-21.
126. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia microbiologica*. 2020;65(2):245-64.
127. Klaenhammer T, Altermann E, Arigoni F, Bolotin A, Breidt F, Broadbent J, et al. Discovering lactic acid bacteria by genomics. *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications*. 2002:29-58.
128. Patil A, Bhide S, Bookwala M, Soneta B, Shankar V, Almotairy A, et al. Stability of organoleptic agents in pharmaceuticals and cosmetics. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):36-47.
129. Remington JP. *Remington: the science and practice of pharmacy*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
130. Weerawatanakorn M, Wu J-C, Pan M-H, Ho C-T. Reactivity and stability of selected flavor compounds. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2015;23(2):176-90.
131. Pharmacopeia U, editor *The United States Pharmacopeia, USP 29/The National Formulary, NF 24*. US Pharmacopeial Convention; 2006.
132. Romanowski P, Schueller R. Stability testing of cosmetic products. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*: CRC Press; 2001. p. 785-96.
133. Idson B. Stability Testing of Emulsions-Part I. *Drug and cosmetic industry*. 1993;152:27-.
134. Idson B. Stability Testing of Emulsions-Part II. *Drug and Cosmetic Industry*. 1993;152:38-.
135. Dao H, Lakhani P, Police A, Kallakunta V, Ajjarapu SS, Wu K-W, et al. Microbial stability of pharmaceutical and cosmetic products. *Aaps Pharmscitech*. 2018;19(1):60-78.

136. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, et al. Cosmetics preservation: a review on present strategies. *Molecules*. 2018;23(7):1571.
137. Truchliński J, Sembratowicz I, Gorzel M, Kiełtyka-Dadasiewicz A. Allergenic potential of cosmetic ingredients. *Archives of Physiotherapy & Global Researches*. 2015;19(1).
138. Mccarthy TJ. Formulated factors affecting the activity of preservatives. *Cosmetic and Drug Preservation, Principles and Practice*. 1984.
139. Strilets O, Petrovska L, Baranova I, Bepala Y. A study of antimicrobial activity of foam-washing agent specimens at acidic ph values. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2017(2):23-7.
140. Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*. 2018;79(5):263-9.
141. Lv C, Hou J, Xie W, Cheng H. Investigation on formaldehyde release from preservatives in cosmetics. *International journal of cosmetic science*. 2015;37(5):474-8.
142. Buzek J, Ask B. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union L*. 2009;342.
143. Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Engfeldt M, Bruze M. Skincare products containing low concentrations of formaldehyde detected by the chromotropic acid method cannot be safely used in formaldehyde-allergic patients. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(2):371-9.
144. Kole PL, Jadhav HR, Thakurdesai P, Nagappa AN. Cosmetic potential of herbal extracts. 2005.
145. Kerdudo A, Burger P, Merck F, Dingas A, Rolland Y, Michel T, et al. Development of a natural ingredient–Natural preservative: A case study. *Comptes Rendus Chimie*. 2016;19(9):1077-89.
146. Popescu C, Popescu C, Popescu B, Daas D, Morgovan C, Olah NK. Antimicrobial efficacy of the organic greasy oils combination-sea buckthorn oil and maize germs oil. *Farmacia*. 2014;62(4):743-52.
147. Antignac E, Nohynek GJ, Re T, Clouzeau J, Toutain H. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(2):324-41.
148. Herman A, Herman AP, Domagalska BW, Młynarczyk A. Essential oils and herbal extracts as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. *Indian journal of microbiology*. 2013;53(2):232-7.
149. Manou I, Bouillard L, Devleeschouwer M, Barel A. Evaluation of the preservative properties of *Thymus vulgaris* essential oil in topically applied formulations under a challenge test. *Journal of applied microbiology*. 1998;84(3):368-76.
150. Anand S, Sati N. Artificial preservatives and their harmful effects: looking toward nature for safer alternatives. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2013;4(7):2496.
151. Geis PA. *Cosmetic microbiology: A practical approach*: CRC Press; 2020.
152. Herman A. Antimicrobial ingredients as preservative booster and components of self-preserving cosmetic products. *Current microbiology*. 2019;76(6):744-54.
153. Pandey AK, Kumar P, Singh P, Tripathi NN, Bajpai VK. Essential oils: Sources of antimicrobials and food preservatives. *Frontiers in microbiology*. 2017;7:2161.
154. Xiao S, Cui P, Shi W, Zhang Y. Identification of essential oils with activity against stationary phase *Staphylococcus aureus*. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020;20(1):1-10.

155. Marchese A, Coppo E, Sobolev AP, Rossi D, Mannina L, Daglia M. Influence of in vitro simulated gastroduodenal digestion on the antibacterial activity, metabolic profiling and polyphenols content of green tea (*Camellia sinensis*). *Food Research International*. 2014;63:182-91.
156. Nabavi SF, Di Lorenzo A, Izadi M, Sobarzo-Sánchez E, Daglia M, Nabavi SM. Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries. *Nutrients*. 2015;7(9):7729-48.
157. Narayanan M, Sekar P, Pasupathi M, Mukhopadhyay T. Self-preserving personal care products. *International Journal of Cosmetic Science*. 2017;39(3):301-9.
158. Denyer S, Hodges P, Norman A, Gorman S. *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*: John Wiley & Sons; 2008.
159. Sandle T. A review of cleanroom microflora: types, trends, and patterns. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2011;65(4):392-403.
160. Smart R, Spooner D. Microbiological spoilage in pharmaceuticals and cosmetics. *J Soc Cosmet Chem*. 1972;23:721-37.
161. Piper P, Mahé Y, Thompson S, Pandjaitan R, Holyoak C, Egner R, et al. The Pdr12 ABC transporter is required for the development of weak organic acid resistance in yeast. *The EMBO journal*. 1998;17(15):4257-65.
162. Herrera AG. *Microbiological analysis of cosmetics*. Public Health Microbiology: Springer; 2004. p. 293-5.
163. Bisno AL, Gerber MA, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clinical infectious diseases*. 1997;25(3):574-83.
164. Russell A. Challenge testing: principles and practice. *International journal of cosmetic science*. 2003;25(3):147-53.
165. Giorgio A, Miele L, De Bonis S, Conforti I, Palmiero L, Guida M, et al. Microbiological stability of cosmetics by using challenge test procedure. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2018;12(1):23-8.
166. Siegert W. Comparison of microbial challenge testing methods for cosmetics. *Household and Personal Care Today*. 2013;8(2):32-9.
167. Maurício E, Rosado C, Duarte MP, Verissimo J, Bom S, Vasconcelos L. Efficiency of nisin as preservative in cosmetics and topical products. *Cosmetics*. 2017;4(4):41.
168. Panthenol TDS. In: BASF, editor. *Beauty care ingredients 2009*.
169. Hyaluronic acid TDS. CPN2006.
170. Zemea propanediol TDS. In: LLC. CP, editor. 2016.
171. Stout EI, McKessor A. Glycerin-based hydrogel for infection control. *Advances in wound care*. 2012;1(1):48-51.
172. Siligel TDS In: CELLCO, editor. 2021.
173. Ecodermine TDS. In: SEDERMA, editor. 2019.
174. Dermofeel toco 70 TDS. In: EVONIK, editor. 2019.
175. Aqua-proVita D3 TDS. In: LABIO, editor. 2018.
176. Covapearl Satin 931 TDS. In: SENSIENT, editor. 2016.
177. Almond oil TDS. In: CRODA, editor. 2017.
178. Avocadin HU25 TDS. In: CRODAROM, editor. 2013.
179. Weylcare allantoin. In: WEYLCHEM, editor. 2018.
180. Dermofeel GSC TDS. In: DRSTRAETMANS, editor. 2010.
181. Keltrol CG-SFT TDS. In: CPKELCO, editor. 2006.
182. Rheosol AP TDS. In: RHEOLAB, editor. 2009.
183. TEGO Care 450 TDS. In: EVONIK, editor. 2021.

184. Crodamol SS TDS. In: CRODA, editor. 2020.
185. Crodamol IPIS TDS. In: CRODA, editor. 2013.
186. Myritol 318 TDS. In: BASF, editor. 2017.
187. Gatuline IN - TENSE MB TDS. In: GATTEFOSSE, editor. 2019.
188. Dermosoft Octiol TDS. In: EVONIK, editor. 2019.
189. Lipobelle Pino C TDS. In: MIBELLE, editor. 2020.
190. Nipaguard SCE TDS. In: CLARIANT, editor. 2014.
191. Euxyl PE 9010 TDS. In: ASHLAND, editor. 2022.
192. Iscaguard DGP TDS. In: ISCA, editor. 2021.
193. Detmer A, Jørgensen C, Nylén D, DHI. A guidance document on microbiological control of cosmetic products: Danish Environmental Protection Agency; 2010.
194. QACS LAB Athens [Available from: <https://www.qacslab.com/our-services/cosmetic-testing-services/clinical-efficacy-testing-cosmetics/#1632919730274-4925cb40-841f>].